
BRAQUITERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER GINECOLÓGICO Y DE OTRAS LOCALIZACIONES (EXCLUIDAS LAS PROSTÁTICAS)

*Informe de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias N° 24
Madrid, Diciembre de 2000*



**BRAQUITERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DEL
CÁNCER GINECOLÓGICO Y DE OTRAS LOCALIZACIONES**
(EXCLUIDAS LAS PROSTÁTICAS)



Informe de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias N° 24
Madrid, Diciembre de 2000

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

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

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

N.I.P.O.: 354-00-018-3
I.S.B.N.: 84-95463-05-9
Depósito Legal: M-50345-2000

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

O.T. 26928

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

José M.^a Martín Moreno
(Director de la AETS)

Elaboración y redacción:

Ana López de Andrés
José María Amate Blanco

Edición, Documentación y diseminación:

Antonio Hernández Torres
M.^a Antonia Ovalle Perandones
Antonio Perianes Rodríguez (Pág. WEB)

Revisores Externos:

Felipe A. Calvo¹
Rafael Martínez Monge²
Alejandro de la Torre Tomás³

¹ (Departamento de Oncología. Hospital «Gregorio Marañón», Madrid)

² (Departamento de Oncología. Clínica Universitaria de Navarra)

³ (Servicio de Oncología Radioterápica. Clínica Puerta de Hierro, Madrid)

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

Para citar este informe:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo
«Braquiterapia para el tratamiento del cáncer ginecológico y de otras localizaciones (excluidas las prostáticas)»
Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Diciembre de 2000

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

Índice

	Pág.
ABREVIATURAS	7
RESUMEN	9
INAHTA STRUCTURED ABSTRACT	11
CARÁCTERÍSTICAS GENERALES DE LA BRAQUITERAPIA	13
FUENTES Y TIPOS DE IMPLANTES UTILIZADOS EN LA BRAQUITERAPIA	15
OBJETIVO DEL INFORME	17
METODOLOGÍA	19
RESULTADOS	
<i>Aplicación de la braquiterapia en función de la localización tumoral</i>	21
1. Cáncer ginecológico	21
1.1. Cáncer cervicouterino	21
1.2. Cáncer de mama	26
1.3. Recidivas vaginales de cáncer endometrial	28
1.4. Carcinoma de vulva	28
2. Cáncer digestivo	29
2.1. Carcinoma de esófago	29
2.2. Cáncer colorrectal	32
2.3. Cáncer anal	33
2.4. Colangiocarcinoma	34
2.5. Cáncer hepático	34
2.6. Cáncer de páncreas	35
3. Cáncer respiratorio	36
Cáncer de pulmón	36
4. Cáncer de la cavidad oral y faringe	38
4.1. Cáncer de labio, lengua y boca	38
4.2. Cáncer de orofaringe	38
5. Cáncer genitourinario	40
5.1. Carcinoma de vejiga urinaria	40
5.2. Cáncer de pene	40
6. Tumores del sistema nervioso central	41
Cáncer en cerebro	41
7. Tumores oculares	41
8. Miscelánea	42
8.1. Sarcoma de tejidos blandos	42
8.2. Cáncer de cabeza y cuello	43
8.3. Cáncer de piel	43

	Pág.
<i>Repercusiones estructurales de la braquiterapia</i>	44
1. Impacto económico	44
2. Impacto organizativo	44
3. Consideraciones éticas y sociales	44
4. Consideraciones legales	45
 DISCUSIÓN	
1. Metodología empleada: revisión sistemática	47
2. Localización del proceso tumoral	47
2.1. Cáncer ginecológico	47
2.2. Cáncer digestivo	48
2.3. Cáncer respiratorio	49
2.4. Cáncer de la cavidad oral (labio, lengua) y faringe	50
2.5. Cáncer genitourinario	50
2.6. Tumores del sistema nervioso central	50
2.7. Tumores oculares	50
2.8. Miscelánea	50
 CONCLUSIONES	53
 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

Abreviaturas

AJCC	American Joint Committee Cancer.
Braquiterapia - LDR	Braquiterapia de baja tasa de dosis.
Braquiterapia - HDR	Braquiterapia de alta tasa de dosis.
Braquiterapia - PDR	Braquiterapia de tasa pulsada de dosis.
IARC	International Agency Research on Cancer.
NRC	Nuclear Regulatory Commission.
RTE	Radioterapia externa.
RIO	Radioterapia intraoperatoria.

Resumen

Braquiterapia para el tratamiento del cáncer ginecológico y de otras localizaciones (excluidas las prostáticas)

El objetivo de este informe es evaluar la efectividad de braquiterapia como tratamiento oncológico, según la evidencia científica disponible.

Las fuentes de obtención de datos fueron MEDLINE (*WebSPIRS de Silverplatter*, Versión 4.1 b2), Biblioteca Cochrane y Banco de datos de TESEO) en el período comprendido entre 1995 y Junio/2000. Los artículos originales, escritos en lengua inglesa o española, contenían información referente a datos primarios de diferentes áreas tumorales, en las que se utilizó braquiterapia, excepto en localizaciones prostáticas. El proceso de la revisión se realizó por expertos en diferentes áreas de radioterapia.

En el estadio inicial (IIA) los pacientes con carcinoma cervical tuvieron una supervivencia, después de 3 años, del 83% (Han, 1996), siendo del 88,2% tras 5 años (Hsu, 1995), lo que relaciona el hecho de que pacientes con tumores en estadios o fases más tardías, tienen peor pronóstico y en consecuencia, peor tasa de supervivencia. Se ha demostrado que pacientes con cáncer de mama a los que se les ha realizado una lumpectomía seguida de braquiterapia, presentan una tasa de supervivencia más alta que los tratados exclusivamente con braquiterapia (61% vs 50%, después de 5 años) (Maulard, 1995).

Los pacientes que presentan carcinoma de esófago inoperable (en estadio tumoral avanzado), reciben radioterapia como medida paliativa. La supervivencia total de estos pacien-

tes es muy corta, siendo la media entre 10 y 11 meses (Taal, 1996). En pacientes que padecen carcinoma colorectal, la tasa total de control local y la tasa total de supervivencia después de 5 años fue de 26 y 4%, respectivamente. Aquellos que presentan enfermedad residual microscópica y son tratados después de la operación con radioterapia fraccionada de haz externo (EBRT), presentaron una supervivencia significativamente mejorada (Martínez Monge, 1999).

El tratamiento combinado de EBRT y braquiterapia-PDR, en pacientes con carcinoma anal, presentó un control local del tumor del 83%. Sin embargo, se observa una tasa elevada de toxicidad asociada con el tratamiento, relacionado principalmente con necrosis (Roed, 1996). La supervivencia media de pacientes que sufren cáncer pancreático es de 10 meses, obteniéndose alivio de dolor en el 88% de los pacientes. Después de 6 meses, el 80% de los pacientes no presentaban progresión tumoral, y un 50% mostraron una regresión del tumor del 30% (Nori, 1996).

El uso de la braquiterapia en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón puede realizarse tanto como medida curativa, como paliativa. En el carcinoma de vejiga, después de una media de seguimiento de 48 meses, la tasa de supervivencia libre de enfermedad tumoral era del 73%, y la tasa global del 67%. Un 13% de los pacientes mostraron fracaso local del tratamiento (González, 1999).

Recomendaciones/Conclusiones: La braquiterapia normalmente se utiliza en combinación con la radioterapia fraccionada externa, cirugía o quimioterapia para el tratamiento del cáncer endometrial, cervical y pancreático. También se han obtenido resultados alentadores, según la fase de evolución del tumor, en el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos, cáncer vaginal y rectal, estadios iniciales de cáncer de labio y lengua y carcinomas endobronquiales.

Inahta Structured Abstract

Brachytherapy in the treatment of gynaecological and other cancers (excluding prostate cancer)

Author(s): López de Andrés A, Amate Blanco JM. **Agency:** AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Spanish Health Technology Assessment Agency). **Contact:** Amate Blanco JM. **Date:** December 2000. **Pages:** 58. **References:** 65. **Price:** Free. **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes. **ISBN:** 84-95463-05-9 **Technology:** Brachytherapy. **MeSH keywords:** Brachytherapy, cancer. **Other Keywords:** Clinical Trial, human.

Purpose of assessment: The goal of this report is to evaluate the effectiveness of brachytherapy within the oncological treatments under which it is included, according to the available scientific evidence. **Clinical review:** Structured and systematic review using Medline, Cochrane and TESEO from 1995 up to June/2000. Inclusion criteria were articles in English or Spanish providing primary data. **Data Sources:** MEDLINE (WebSPIRS from Silverplatter Versión 4.1 b2), Cochrane Library and TESEO database. **Basis for data selection:** Originals containing primary data of different tumoural areas, using brachytherapy, except prostatic sites. **Review process:** Undertaken by experts in different radiotherapy areas. **Cost/economic analysis:** No. **Expert opinion:** Expert review. **Content of report/Main findings:** In early stage (IIA) cervical carcinoma patients, survival after 3 years was 83% (Han, 1996), and after 5 years 88,2% (Hsu, 1995), which relates to the fact that patients with later stage tumours have a worse prognosis and, therefore, worse survival rate. It has been shown that breast cancer patients who have undergone lumpectomy followed by

brachytherapy present a higher survival rate than those treated solely with brachytherapy (61% vs. 50%, after 5 years) (Maulard, 1995). Those patients presenting non-operable carcinoma of the oesophagus (advanced tumoural stage), receive radiotherapy as a palliative mean. Total survival of those patients is fairly short, with median survival between 10 and 11 months (Taal, 1996). In patients suffering from colorectal carcinoma, the total local control rate and total survival rate after 5 years was 26% and 4%, respectively. Those presenting microscopic residual disease and treated post-operatively with fractionated external beam radiotherapy (EBRT), presented a significantly improved survival (Martinez-Monge, 1999). The combined treatment of EBRT and PDR-brachytherapy, in patients with anal carcinoma, presented a local tumour control of 83%. However, a high toxicity rate associated with the treatment is observed, mainly related to necrosis (Roed, 1996). The median survival of patients suffering from pancreatic cancer was 10 months, and pain relief was obtained in 88%. After 6 months, 80% of the patients lacked tumour progression, and 50% showed a tumour regression of 30% (Nori, 1996). The use of brachytherapy in treating lung cancer patients can be performed both as a curative and palliative mean. In bladder carcinoma, after a mean follow-up of 48 months, the tumoural-disease free survival rate was 73%, and the global rate was 67%. 13% of patients showed local failure of the treatment (González, 1999).

Recommendations/Conclusions: Brachytherapy is usually used in combination with fractionated external radiotherapy, surgery or chemotherapy in the treatment of endometrial, cervical, and pancreatic cancers. Encouraging results, according to the evolution stage of the tumour, have also been obtained in the treatment of soft tissue sarcomas, vaginal and rectal cancer, early stages of lip and tongue cancer, and endobronchial carcinomas.

Características generales de la braquiterapia

La Braquiterapia o Curieterapia consiste en la exposición directa del tumor a elementos radiactivos como iridio o cesio (al principio se utilizaba radio), de forma continuada hasta alcanzar la dosis máxima tolerada por los tejidos, en instalaciones blindadas. Esta técnica se ha utilizado como un elemento integrante del tratamiento oncológico, prácticamente desde el momento en que Marie y Pierre Curie descubrieron el radio a principios de siglo. Wickham reunió una serie de cien pacientes tratados con esta técnica a partir de 1906. Desde entonces se han cambiado los isótopos utilizados, y han ido evolucionando aspectos técnicos-organizativos del tratamiento (Rogers, 1999).

Los sistemas de braquiterapia de carga diferida movilizan de forma automática un radioisótopo, normalmente cesio 137 (^{137}Cs) o iridio 192 (^{192}Ir), directamente hacia el tejido canceroso, minimizando la dosis de radiación a los tejidos adyacentes y reduciendo la exposición del personal del hospital a la radiación.

La dosis de radiación varía con el método de braquiterapia elegido para administrar el tratamiento (Healthcare Product Comparison System, 2000):

1. Braquiterapia de baja tasa de dosis (braquiterapia-LDR); que consiste en implantar una fuente que administra una dosis entre 40

y 60 cGy por hora durante varios días. Los efectos obtenidos con esta técnica en la respuesta dosis-tumoral y en tejidos normales, expresados como tasas de control local, de supervivencia y de complicaciones, se suelen correlacionar con datos dosimétricos (Han, 1996).

2. Braquiterapia de alta tasa de dosis (braquiterapia-HDR); utiliza una fuente escalonada que administra una dosis superior a 100 cGy por minuto entre 5 y 30 minutos. Exposición directa del tumor a isótopos radiactivos que liberan una gran energía, y en minutos alcanzan dosis elevadas en el volumen blanco. Las ventajas incluyen la reducción de la duración del tratamiento, la seguridad de la radiación y la reproductibilidad. Además, se elimina la necesidad de hospitalización prolongada por encamamiento y se reducen costes (Han, 1996).

3. Braquiterapia de tasa pulsada de dosis (braquiterapia-PDR); utiliza una fuente que administra dosis próximas a 300 cGy por hora entre 10 y 30 minutos cada hora, de forma continuada durante varios días. Combina la selección de isodosis óptima, las ventajas de la exposición a la radiación de la braquiterapia con tasas de dosis altas, y las ventajas radiobiológicas de la braquiterapia con tasas de dosis bajas (Rogers, 1999).

Fuentes y tipos de implantes utilizados en la braquiterapia

La mayoría de los sistemas de braquiterapia de carga diferida utilizan ^{192}Ir con una actividad entre 8-10 Curie (Ci) en braquiterapia-HDR y de 1 Ci en la braquiterapia-PDR. Esta fuente presenta una semivida de 72 días, siendo necesario reemplazarla cada 3 ó 4 meses. El cobalto 60 (^{60}Co) se utiliza como fuente por su alta actividad específica y su larga semivida, aproximadamente 5 años. En los implantes para braquiterapia-HDR, la fuente de ^{60}Co es esférica, mientras que la fuente de ^{192}Ir puede tener forma cilíndrica, esférica o de cápsula, con un diámetro aproximado de 0,5 mm.

El tipo de implante de braquiterapia se debe utilizar en función de la localización y la extensión del tumor. Existen tres tipos de implantes: intracavitarios, intersticiales y endoluminales (Healthcare Product Comparison System, 2000).

En los implantes intracavitarios se utiliza un aplicador especialmente diseñado para ser insertado en cavidades anatómicas accesibles, como boca, nariz o vagina. El aplicador

conduce el dispositivo que contiene la fuente radiactiva para su perfecta colocación.

En los implantes intraluminales, los catéteres que incluyen la semilla de la fuente radiactiva son introducidos a través de los órganos o estructuras huecas del cuerpo, como el esófago, bronquios, conducto biliar o vasos sanguíneos.

En los implantes intersticiales, los microcatéteres que contienen la fuente radiactiva se introducen de forma invasiva en el seno del área tumoral y tejidos adyacentes.

Con carácter general, las fuentes radiactivas de elección son: en implantes intracavitarios, ^{60}Co , ^{137}Cs o ^{192}Ir en el tratamiento de tumores nasofaríngeos y endobronquiales, cáncer esofágico y carcinomas ginecológicos. En braquiterapia intersticial se utiliza el ^{192}Ir para el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos, cáncer uretral y tumores de amígdalas, lengua o mucosa bucal. También se pueden implantar semillas de ^{125}I , ^{103}Pd o ^{198}Au , de forma temporal o permanente, en próstata, páncreas o tumores recurrentes en cerebro (Healthcare Product Comparison System, 2000).

Objetivo del informe

El objetivo de este informe ha sido actualizar la evaluación de la efectividad de la braquiterapia como componente terapéutico en oncología, en función de la evidencia científica publicada en los últimos años.

Deliberadamente se han excluido algunas indicaciones oncológicas por ceñirnos a la literatura generada en el plazo de revisión y demás razones que se comentan en el capítulo de DISCUSIÓN.

También se ha omitido la valoración de esta técnica, pese a su creciente uso en el tratamiento de ciertas condiciones benignas como la recidiva del pterigium ocular o, especialmente, la profilaxis de la restenosis vascular, por atenernos al ámbito oncológico en el que se inscribe el presente informe.

Metodología

Las conclusiones derivadas de este informe se basan en la información resultante del análisis crítico de la literatura científica obtenida tras la realización de una revisión sistemática. El método incluye:

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

1. Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se ha realizado entre los años 1995-2000/Junio. Como fuentes se han utilizado las bases de datos Medline (*WebSPIRS from Silverplatter*, Versión 4.1 b2), *Cochrane Library* (Volumen 1, 2000) y TESEO (Base de Datos de Tesis Doctorales).

Las palabras claves utilizadas han sido: *brachytherapy, cancer*. La estrategia de búsqueda realizada incluye: *brachytherapy and cancer*, siendo los límites establecidos *human and clinical trial*. Los términos utilizados en esta estrategia fueron los que se emplearon en el sistema de codificación de MEDLINE, con independencia de la terminología específica de la disciplina en cuestión.

2. Criterios de cribado de artículos

Se ha realizado la recuperación y cribado de estudios utilizando los resúmenes (*abstracts*) de las referencias bibliográficas, aplicando los siguientes criterios:

- Artículos publicados en inglés o en castellano y que suministren datos primarios.
- Estudios con un número de pacientes superior a 10.

3. Criterios de exclusión

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

4. Resultados de la búsqueda bibliográfica

De un total de 98 referencias bibliográficas recuperadas a lo largo de los años 1995-2000/Junio, se han seleccionado las que cumplieron los criterios de inclusión, en función de los diferentes procesos cancerígenos:

CÁNCER	N.º ARTÍCULOS
GINECOLÓGICO	
Cervicouterino	15
Mama	4
Vagina	2
Vulva	1
DIGESTIVO	
Esófago	11
Colorrectal	4
Ano	2
Colangiocarcinoma	1
Hígado	1
Páncreas	1
RESPIRATORIO: Pulmón	5
CAVIDAD ORAL Y FARINGE	
Labio, Lengua, Boca y Faringe	4
GENITOURINARIO	
Peneal	1
Vejiga urinaria	1
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
Cerebro	3
TUMORES OCULARES	1
MISCELÁNEA	
Tejidos blandos	2
Cabeza y cuello	1
Piel	1
TOTAL	61

Resultados

Aplicación de la braquiterapia en función de la localización tumoral

El cáncer es una de las patologías más prevalentes en los países occidentales. En España se estima que en el año 1990 se diagnosticaron 113.627 casos nuevos de cáncer (65.676 en hombres y 47.951 en mujeres) y en el año 1994 fallecieron por esta causa 53.001 hombres y 32.249 mujeres, lo que representa el 25,2% del total de la mortalidad. La tendencia global de la incidencia y mortalidad por cáncer es creciente, especialmente en los hombres (Grupo de Trabajo sobre Prevención del Cáncer, 2000).

I. Cáncer ginecológico

1.1. Cáncer cervicouterino

El cáncer cervical es uno de los cánceres más comunes, el cual representa el 6% de todas las neoplasias malignas en mujeres. Se estima que cada año hay 16.000 casos nuevos de cáncer cervical invasivo en los EE.UU. y 5.000 defunciones cada año (Rose, 1999; Harima, 2000).

En 1998 se estimó que 13.700 mujeres en los EE.UU. presentaron diagnóstico de cáncer cervical invasivo, y que cerca de 5.000 podrían morir a consecuencia de esta enfermedad por tratamientos inadecuados. En los EE.UU. este tipo de cáncer afecta en distinta proporción a las mujeres, resultando más desfavorecidas aquellas que pertenecen a grupos minoritarios y con escaso nivel socioeconómico, principalmente cuando el acceso a programas preventivos es deficiente (Morris, 1999).

En el año 1990 estaban afectadas en España 6.965 mujeres, según estimaciones del IARC, tasa ajustada con respecto a la población mundial, 43,2 por 100.000, lo que indica una elevada supervivencia de esta enfermedad (Grupo de Trabajo sobre Prevención del Cáncer, 2000).

La supervivencia a los 5 años es alta (92%) en aquellas pacientes con carcinoma en estadio

inicial (estadio I según AJCC); sin embargo, es baja (28%) en carcinomas en estadio III, mientras que con carcinoma en estadio IV varía entre 15 y 20% de supervivencia (Harima, 2000; Eisbruch, 1999).

El pronóstico de esta enfermedad depende en gran medida de su extensión (estadio) en el momento del diagnóstico. Debido a que más del 90% de estos casos deberían detectarse temprano a través de la prueba de Papanicolaou, la tasa de mortalidad actual podría reducirse muy sensiblemente. Entre los factores principales que influyen en el pronóstico están: el estadio, la carga tumoral y el grado del tumor, el tipo histológico, la afectación linfática y la invasión vascular (Morris, 1999).

Los avances en las técnicas quirúrgicas, radioterapia y quimioterapia concomitante, han mejorado las tasas de curación en todos los estadios durante los últimos 25 años (Harima, 2000). Las mujeres que presentaban cáncer cervical en estadio inicial se han tratado con éxito con cirugía radical. Aquellas que presentaban un estadio superior o dispersión metastásica en los ganglios linfáticos o en otros tejidos pélvicos, de forma general, se trataban con combinación de RTE y braquiterapia intracavitaria (Morris, 1999).

Aunque la radioterapia se puede utilizar en pacientes con tumores avanzados, esta técnica está limitada por el tamaño del tumor, ya que las dosis necesarias para tratar tumores voluminosos exceden el límite de toxicidad aceptable por los tejidos normales adyacentes. Para superar esta limitación, las investigaciones se han dirigido hacia la utilización de RTE y la utilización concomitante de técnicas tales como hipertermia, braquiterapia y quimioterapia (Rose, 1999).

1.1.1. Resultados obtenidos con la braquiterapia, independientemente del estadio tumoral

En 1995, 209 pacientes fueron tratadas con, al menos, 51 Gy de RTE en pelvis distribuida en fracciones de 1,7 Gy/fracción. Posteriormente, entre 1 y 2 semanas, se administró braquiterapia intracavitaria (isodosis en el punto A entre 0,5-0,6 Gy/h). La supervivencia y el con-

trol tumoral pélvico que presentaron estas pacientes, independientemente del estadio tumoral, fue 60 y 80%, respectivamente. El control tumoral pélvico alcanzado a los 5 años fue estadísticamente superior en aquellos cuyo tratamiento no llegó a 55 días (87% vs 72%); así como en la supervivencia a los 5 años (65% vs 54%) (Petereit, 1995).

En 31 pacientes tratadas con braquiterapia intersticial de baja tasa de dosis y RTE, a los 36 meses del tratamiento, se observó fallo local en 16 pacientes (52%). La supervivencia alcanzada a los 5 años fue la siguiente (Nag, 1998):

- Supervivencia actuarial a los 5 años: 34%.
- Supervivencia sin presencia de la enfermedad: 25,5%.
- Supervivencia cáncer específica: 36%.

El control local con la braquiterapia intersticial de baja tasa de dosis fue mejor en aquellos pacientes con tumores inferiores a los 6 cm que en los de tamaño superior (Nag, 1998).

La supervivencia actuarial a los 3 años en una serie de 88 pacientes, tratadas con combinación de RTE y braquiterapia-HDR, fue 72%, mientras que el control local se alcanzó en 71 (80%). Con respecto a supervivencia, fue del 51% en aquellas que no presentaban evidencia de enfermedad y del 39% en las que fallecieron con el proceso tumoral. Las complicaciones graves de grados 3 y 4 se observaron en 3 pacientes (3,4%) (Han, 1996).

En 42 pacientes tratadas con RTE y braquiterapia-PDR, el control local y la supervivencia actuarial total a los 2 años fueron de 86 y 65%, respectivamente (Swift, 1997).

La combinación de RTE e hipertermia en 18 pacientes con carcinoma de cérvix presentó un control local del tumor y una superviven-

cia específica a los 2 años de 48,1 y 31,8%, respectivamente. La braquiterapia se administró a 12 de estos pacientes (67%). La braquiterapia contribuyó significativamente a mejorar el control local tumoral y supervivencia con la enfermedad (Dinges, 1998).

En un estadio limitado, se identificó en 8 pacientes respuesta completa tras el tratamiento combinado de quimioterapia, RTE y braquiterapia en 21 pacientes, mientras que en otros 8 pacientes aparecieron metástasis (Tubiana-Mathieu, 1998). La supervivencia obtenida a los 3 años en este grupo de pacientes fue:

- Supervivencia global a los 3 años: 62%.
- Supervivencia a los 3 años sin presencia de enfermedad: 57%.

En la tabla 1 se presentan los principales efectos adversos derivados del tratamiento aplicado, en función de los diferentes grados de toxicidad (Tubiana-Mathieu, 1998).

1.1.2. Resultados obtenidos con la braquiterapia en pacientes con carcinoma cervical en estadio inicial (I-IIA)

En un grupo de 100 pacientes con carcinoma cervical en estadios IB y IIA, la administración de RTE y braquiterapia intracavitaria, entre 1 y 2 semanas tras la radiación externa, alcanzó un control pélvico del 92% a los 5 años, siendo la supervivencia de 75%. En función de la mediana de duración del tratamiento (55 días), aquellas pacientes que recibieron el tratamiento en menos tiempo obtuvieron 96% de control pélvico y supervivencia a los 5 años de 81%; mientras que aquellas con un tratamiento superior a 55 días presentaron un control pélvico y una supervivencia de 84 y 67%, respectivamente (Petereit, 1995).

Tabla 1
Efectos adversos producidos tras el tratamiento combinado (quimioterapia, RTE y braquiterapia) en función de los grados de toxicidad (Tubiana-Mathieu, 1998)

Efecto	Grados de toxicidad			
	0-1	2	3	4
Leucopenia (N).....	12	7	12	3
Trombocitopenia (N).....	23	6	2	4
Anemia (N).....	27	3	4	0
Diarrea (N).....	22	8	4	0

N: Número de efectos adversos.

La administración de RTE y braquiterapia-HDR presentó un control local acumulativo a los 5 años de 93,6 y 91,4% en las pacientes con estadios IB y IIA, respectivamente (Hsu, 1995). En la tabla 2 se presenta la supervivencia a los 3 y 5 años, obtenidos en dos series diferentes (Hsu, 1995; Han, 1996).

En la tabla 3 se presentan los resultados obtenidos en el estudio prospectivo y aleatorizado de El-Bariede (1997), sobre pacientes con carcinoma en estadio precoz (I y II).

En 204 pacientes, previa aleatorización en sendos grupos, se administró una única sesión de braquiterapia a 132 pacientes (65%), mientras que a 72 pacientes (35%) se les administraron dos sesiones. La tasa de supervivencia a los 4 años de todas las pacientes fue 74%. La incidencia acumulativa a los 4 años

de la metástasis como primer evento fue del 16%; de la recidiva regional, el 6,5%; y de la recidiva local, el 4% (Lambin, 1998).

Estos datos se vienen a confirmar mediante comparación entre la administración de una sesión frente a dos sesiones de braquiterapia-LDR en pacientes con carcinoma en estadio inicial, no fue significativamente diferente. Los resultados se presentan en la tabla 4 (Rotmensch, 2000).

1.1.3. Resultados de la braquiterapia en pacientes con carcinoma cervical en estadio avanzado (IIB-IV)

Al administrar RTE y braquiterapia en una serie de 48 pacientes con carcinoma en estadio IIB, se

Tabla 2
Supervivencia de los pacientes, a los 3 y 5 años, tras tratamiento con RTE y braquiterapia-HDR (Hsu, 1995; Han, 1996)

Estadio tumoral	Supervivencia (%)	
	3 años (Han, 1996)	5 años (Hsu, 1995)
IB	89	88,7
IIA	83	88,2

Tabla 3
Supervivencia y control loco-regional en pacientes con tumores en estadio inicial (El-Bariede, 1997) (en porcentajes)

	Grupo de altas tasas	Grupo de tasas intermedias
Supervivencia global a los 5 años	74	69
Control loco-regional a los 5 años	85	83

Tabla 4
Supervivencia, control local y recidivas en función del número de sesiones de braquiterapia-LDR (Rotmensch, 2000) (en porcentajes)

	1 aplicación	2 aplicaciones
Supervivencia libre de enfermedad	76,2	68,2
Supervivencia causa específica	76,4	69,2
Control local tumoral 5 años	93,0	91,4
Control tumoral pélvico 5 años	86,9	78,6
Recidivas locales	5,9	7,1
Recidivas pélvicas	11,9	19,6
Recidivas extrapélvicas	15,5	12,5

obtuvo una supervivencia y un control pélvico a los 5 años de 46 y 76%, respectivamente; sin embargo, en 61 pacientes que presentaron estadio III, el control pélvico varió (63%) respecto al obtenido sobre el estadio tumoral IIB. En la tabla 5 se presenta la distribución de tasas de control pélvico y de supervivencia a los 5 años en función de la mediana de duración del tratamiento administrado (Petereit, 1995).

El control local acumulativo a los 5 años en pacientes con estadios tumorales IIB, III y IVA presentó los siguientes valores: 92,8, 74,7 y 60,8% (Hsu, 1995). En la tabla 6 se presenta la supervivencia a los 3 y 5 años, obtenidos mediante el tratamiento en dos series diferentes (Hsu, 1995; Han, 1996).

En la tabla 7 se recogen los resultados obtenidos con esta combinación de tratamientos (John, 1996).

Dada la gravedad que presenta la enfermedad en las pacientes con carcinoma cervical en estadio IIB, en 30 pacientes se administró la combinación de RTE, braquiterapia intracavitaria y quimioterapia (5 fluoruracilo y cisplatino). El control tumoral pélvico de la enfermedad se alcanzó en 23 pacientes (77%). La tasa de supervivencia global a los 3 años fue 66%, con una tasa de supervivencia sin la enfermedad del 56%. En más de la mitad de los pacientes (16 de ellos) se identificó recidiva al tratamiento, apareciendo metástasis en 11 pacientes. En 10 pacientes se desarrolló leucopenia (33%) y 7% presentaron toxicidad grave grado 3, siendo necesario realizar intervención quirúrgica (Hsu, 1996).

La tasa de supervivencia y el control tumoral loco-regional de las pacientes aleatorizadas para

Tabla 5
Control pélvico y supervivencia en función de la mediana de duración del tratamiento (Petereit, 1995) (en porcentajes)

	Mediana de duración del tratamiento	
	< 55 días	≥ 55 días
Control pélvico		
Estadio IIB	74	80
Estadio III	76	55
Supervivencia		
Estadio IIB	43	50
Estadio III	52	42

Tabla 6
Supervivencia en pacientes con estadio tumoral avanzado

Estadio tumoral	Supervivencia (%)	
	3 años (Han, 1996)	5 años (Hsu, 1995)
IIB	60	73,8
III	100	50,4
IV	54	51,7

Tabla 7
Supervivencia y recidiva loco-regional a los 5 años

Población	Supervivencia (5 años) (%)	Recidiva loco-regional (%)
Estadio IIB	48	34
Estadios III-IV	39	41
Total	44	—

recibir braquiterapia de alta o media tasas de dosis se recogen en la tabla 8 (El-Baradie, 1997).

La respuesta completa al tratamiento, basado en RTE seguida de braquiterapia y quimioterapia, en una serie de 36 pacientes, apareció en 10 de ellos. El seguimiento medio de estas pacientes fue 2,8 años, comprobándose que aparecían fallos en 31 de ellas. Las pacientes con estadios IIA y IIB fueron las que presentaron mayor número de recidivas (14 y 16, respectivamente) (Koumantakis, 1998).

En una serie de 46 pacientes, 28 (60,9%) fueron tratadas con braquiterapia-PDR intracavitaria y 18 (39,1%) fueron tratadas con braquiterapia-PDR intersticial. La supervivencia actuarial total a los 4 años y la supervivencia sin enfermedad tumoral a los 4 años, independientemente del estadio tumoral de la paciente, fueron de 55 y 66%, respectivamente. El control tumoral pélvico actuarial a los 4 años fue 86%. Los resultados en función del estadio tumoral se presentan en la tabla 9 (Rogers, 1999).

Practicada la laparotomía, en esta misma serie de pacientes, el 58,1% presentó ganglios pélvicos negativos, y 41,9% positivos; 26 pacientes presentaron ganglios periaórticos negativos y en 5 fueron positivos. Los valores de la supervivencia y del control tumoral pélvico se expresan en la tabla 10 (Rogers, 1999).

En 1999 se administró quimioterapia seguida de RTE y braquiterapia a 18 pacientes. A 10 de ellas se les administró braquiterapia intracavitaria y a 5 braquiterapia intersticial. Tras una mediana de seguimiento de 39 meses, 12 pacientes no presentaron enfermedad pélvica (66%) y 9 de ellas (50%) vivían sin la enfermedad (Eisbruch, 1999).

1.1.4. Resultados obtenidos en función de la dosis de braquiterapia administrada

En la comparación de 92 pacientes a las que se les administraron 6 fracciones de 7

Tabla 8.
Supervivencia y control loco-regional en pacientes con cáncer cervical avanzado (El-Baradie, 1997) (en porcentajes)

	Grupo de altas tasas	Grupo de tasas medias
Supervivencia global a los 5 años	32	57
Control loco-regional a los 5 años	54	73

Tabla 9
Supervivencia sin enfermedad, total y control tumoral a los 4 años (Rogers, 1999) (en porcentajes)

	Estadio II	Estadios III-IVA
Supervivencia actuarial sin enfermedad a los 4 años	69	68
Supervivencia actuarial total a los 4 años	58	68
Control tumoral pélvico actuarial a los 4 años	85	93

Tabla 10
Supervivencia sin enfermedad, total y control pélvico en función de la positividad de los ganglios pélvicos y periaórticos (Rogers, 1999)

Ganglios	Supervivencia sin enfermedad (4 años) (%)	Supervivencia total (4 años) (%)	Control pélvico (4 años) (%)
Pélvicos negativos (N=18)	75	83	91
Pélvicos positivos (N=13)	59	30	83
Periaórticos negativos (N=26) ..	69	73	100
Periaórticos positivos (N=5)	50	25	83

Gy/fracción de braquiterapia, frente a 57 pacientes que recibieron 4 fracciones de 8 Gy/fracción de braquiterapia, se comprobó que el control tumoral acumulativo a los 5 años fue del 82 y 85,5%, respectivamente. Además, la supervivencia a los 5 años fue superior en las pacientes a las que se administraron menos fracciones (67,7% vs 77,9%), si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En las 259 pacientes que recibieron braquiterapia de baja tasa de dosis, el control tumoral acumulativo alcanzó el 89,5%, y la supervivencia a los 5 años el 74,1% (Hsu, 1995)

En la tabla 11 se muestra la diferencia existente en función de la modalidad de tratamiento y los distintos estadios tumorales de las pacientes (Hsu, 1995).

A lo largo del seguimiento, las complicaciones derivadas del tratamiento fueron superiores en las pacientes tratadas con HDR-6 a lo largo del seguimiento (11% vs 25,6%) (Hsu, 1995).

En 1997 se realizó un ensayo clínico prospectivo, controlado y aleatorizado, con RTE y braquiterapia intracavitaria en 60 pacientes, 31 de las cuales fueron tratadas con alta tasa de dosis (tasa de dosis media en punto A de 27,3

Gy/h) y 29 pacientes con tasas intermedias (tasa de dosis media en punto A de 1,7 Gy/H). Los resultados obtenidos se expresan en la tabla 12 (El-Baradie, 1997).

1.2. Cáncer de mama

En el año 1990, según estimaciones del IARC, en España estaban afectadas 46.669 mujeres, tasa ajustada (con respecto a la población mundial) de 289,5 por 100.000, lo que indica una elevada supervivencia en esta enfermedad (Grupo de Trabajo sobre Prevención del Cáncer, 2000)

En 1995 se realizó un estudio en 38 pacientes que presentaban recidivas locales aisladas derivadas de carcinoma de mama. Todas las pacientes recibieron RTE y 15 de ellas quimioterapia adicional. Estas pacientes se dividieron en dos grupos en función del tratamiento al que habían sido sometidas. Al grupo A (15 pacientes) se le había practicado una tumorectomía limitada y tratado con braquiterapia. Al grupo B (23 pacientes) únicamente se implantó braquiterapia. Las pacientes del grupo A recibieron dosis de 30 Gy, mientras que en el grupo B las dosis fueron: 70 Gy en 6 pacientes, 65 Gy en 14 pacientes y 60 Gy en 3

Tabla 11
Modalidad de tratamiento de la braquiterapia-HDR y estadios tumorales (Hsu, 1995)

Estadio	N.º pacientes	HDR-6 (%)	HDR-4 (%)	LDR (%)	Valor p
IB	82	79,7	90,3	92,2	0,36
IIA	79	83,3	81,8	92,1	0,34
IIB	125	70,4	68,8	75,7	0,69
III	103	51,1	42,9	50,2	0,68
IVA	19	—	—	64,2	0,46

HDR-6: administración de 6 fracciones de 7 Gy/fracción en punto A de braquiterapia-HDR.

HDR-4: administración de 4 fracciones de 8 Gy/fracción en punto A de braquiterapia-HDR.

LDR: braquiterapia-LDR.

Tabla 12
Supervivencia, control loco-regional y tasa de complicación en pacientes con carcinoma en estadio avanzado (El-Baradie, 1997) (en porcentajes)

	Grupo de altas tasas	Grupo de tasas medias
Supervivencia global a los 5 años	61	63
Control loco-regional a los 5 años	76	78
Tasa de complicación a los 5 años	14	7

pacientes. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 13 (Maulard, 1995).

En 1995 se realizó un estudio prospectivo aleatorizado sobre 255 casos en el que se comparaba la utilización del implante ¹⁹²Ir frente a RTE con ⁶⁰Co en pacientes con tumores mamarios primarios. Las principales características del tratamiento ofrecido se indican en la tabla 14 (Fourquet, 1995).

Los resultados clínicos obtenidos con cada una de las fuentes de braquiterapia utilizadas se presentan en la tabla 15 (Fourquet, 1995).

Aparecieron recidivas tumorales en 45 pacientes del grupo tratado con cobalto y en 28 del de iridio. La diferencia en el riesgo acumu-

lativo a los 8 años de presentar recidivas tumorales fue significativa entre los dos grupos (39% en el grupo con cobalto y 24% en el grupo con iridio). Se comprobó que en aquellas pacientes jóvenes y que presentaban un mayor grado tumoral, existía riesgo significativamente mayor de padecer una recidiva de mama (Fourquet, 1995).

Los resultados cosméticos fueron recogidos a raíz de la información facilitada por los clínicos, personal de enfermería y pacientes; se presentan en la tabla 16 (Fourquet, 1995).

A 65 pacientes se administró braquiterapia-PDR con una mediana de dosis de 20 Gy, aplicándose tratamiento adicional, quimioterapia

Tabla 13
Recidivas y supervivencia en pacientes tratadas con tumorectomía y braquiterapia (grupo A) y en pacientes tratadas con braquiterapia (grupo B) (Maulard, 1995)

	Población completa (N=38)	Grupo A (N=15)	Grupo B (N=23)
Recidiva tumoral local (%)	21	26	17
Supervivencia total 5 años (%)	55	61	50
Supervivencia a los 5 años sin enfermedad (%) ..	—	31	41
Supervivencia 3 años			
En tumor < 3 cm (%)	68	—	—
En tumor > 3 cm (%)	78	—	—

Tabla 14
Características del tratamiento con ¹⁹²Ir y ⁶⁰Co (Fourquet, 1995)

Características	Cobalto (N=129)	Iridio (N=126)
Mediana dosis en mama (Gy)	62	62
Mediana de dosis (Gy).....	20	20
Mediana de dosis total en tumor (Gy).....	80	82
Quimioterapia (número pacientes)	53*	34*
Hormonoterapia (número pacientes)	9	4

* p < 0,05.

Tabla 15
Supervivencia en el grupo de pacientes tratadas con ¹⁹²Ir y con ⁶⁰Co (Fourquet, 1995)

	Supervivencia (%)	
	Cobalto (N=129)	Iridio (N=126)
Total a los 8 años	68	78
Sin metástasis distantes 8 años	56	69
Control local	39	24

Tabla 16
Calificación de los resultados cosméticos en función de la fuente (¹⁹²Ir vs ⁶⁰Co)
(Fourquet, 1995)

Fuente	Calificación excelente o buena (%) emitida por:		
	Clínicos	Enfermeras	Pacientes
Cobalto	75	73	73
Iridio	71	66	72

o terapia hormonal en 73%. A los 30 meses de seguimiento, la tasa de control tumoral fue 98,5 y el 60% de las pacientes manifestó que los resultados cosméticos eran excelentes (Fritz, 1997).

En 44 pacientes se realizó una amplia escisión tumoral y se administró braquiterapia con ¹⁹²Ir. En 8 pacientes se administraron 7 fracciones de 4,33 Gy, con una dosis total de 30,3 Gy. En las 36 pacientes restantes se administraron 7 fracciones de 5,2 Gy, con una dosis total 36,4 Gy. La mediana de seguimiento era 20 meses, con un 2,3% tanto de fallo local como regional. Los resultados cosméticos fueron considerados excelentes en todos los casos. Apareció fibrosis grado 0 en 74,3% y grado 1 en 20% (Polgár, 1999).

1.3. Recidivas vaginales de cáncer endometrial

Aunque la mayoría de las mujeres con cánceres endometriales son diagnosticadas en un estadio inicial y su curación se produce en elevada proporción, sin embargo hay un conjunto de pacientes en que este tratamiento primario no es efectivo y aparecen las primeras recidivas. La vagina suele ser el principal lugar de recidivas al padecer un cáncer endometrial, y debido a que la morbilidad producida por la cirugía es sustancial y que la quimioterapia en esta localización es escasamente terapéutica, la mayoría de las aproximaciones en pacientes con recidivas vaginales aisladas emplean técnicas de radioterapia (Tewari, 1999).

En 1997 se evaluó a 15 pacientes que presentaban adenocarcinoma endometrial recurrente. Estas pacientes fueron sometidos a una histerectomía y posteriormente tratadas con implantes de braquiterapia de dosis bajas de ¹⁹²Ir y ¹³⁷Cs. Previamente al tratamiento, 8 pacientes habían recibido RTE; sin

embargo, posteriormente otras 5 pacientes necesitaron RTE pélvica. La mediana de supervivencia en estas pacientes fue de 32 meses, y la supervivencia actuarial a los 5 años del 42,3%. Se obtuvo control local en 85,8% de las pacientes y aparecieron metástasis distantes en 30,7%. La toxicidad al tratamiento ocurrió en 4 pacientes (27%); sin embargo, no hubo complicaciones tardías graves (Nag, 1997).

En una serie retrospectiva de 30 casos se evaluó la eficacia de la braquiterapia intersticial (¹⁹²Ir) en el tratamiento de recidivas por cáncer vaginal. Con este tratamiento se alcanzó una respuesta clínica completa en 93% de los pacientes, y el control local a los 5 años fue 77%. Aparecieron metástasis distantes en 5 pacientes, con una mediana de 11 meses. La supervivencia a los 5 años sin presentar desarrollo tumoral fue 65%, siendo la mediana de supervivencia total de 60 meses (Tewari, 1999).

1.4. Carcinoma de vulva

El carcinoma vulvar es un cáncer ginecológico poco frecuente. El tratamiento estándar incluye vulvectomía radical, disección bilateral de los ganglios inguinales y, en algunos casos, RTE. Sin embargo, algunas pacientes tenían contraindicaciones médicas para someterse a la cirugía o la declinaron (Pohar, 1995).

En 34 pacientes que presentaban carcinoma de vulva se implantó braquiterapia con una mediana de dosis de 60 Gy. La mediana de supervivencia tras la aparición de las primeras recidivas loco-regionales fue de 22 meses, falleciendo 24 pacientes, 12 de ellas por enfermedad intercurrente. Los resultados de control tumoral local y de supervivencia a los 5 años del tratamiento se presentan en la tabla 17 (Pohar, 1995).

Tabla 17

Control loco-regional y supervivencia en pacientes tratados con braquiterapia (Pohar, 1995)

Resultado a 5 años	%
Control tumoral local	47
Control tumoral loco-regional	45
Supervivencia total	29
Supervivencia causa-específica.....	56

2. Cáncer digestivo

2.1. Carcinoma de esófago

Según estimaciones del IARC, en el año 1990 estaban afectadas en España de un cáncer de esófago 1.230 personas (1.149 hombres y 81 mujeres), tasa ajustada (con la población mundial) 3,9 por 100.000, lo cual indica la baja supervivencia de esta enfermedad (Grupo de Trabajo sobre Prevención del Cáncer, 2000).

El cáncer de esófago es una enfermedad con un pronóstico pésimo. Poco menos del 40% de los pacientes en el momento del primer diagnóstico son aptos para someterse a la resección quirúrgica y la tasa de supervivencia a los 5 años es inferior al 5% (Tan, 1998). La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para los cánceres esofágicos en estadio inicial. En la actualidad es frecuente alcanzar una mortalidad quirúrgica inferior al 5%; sin embargo, las complicaciones aún siguen siendo significativas. En pacientes con insuficiencia cardíaca o respiratoria, edad avanzada y pobres condiciones clínicas (cirrosis o hipertensión), se recomienda evitar la cirugía (Maingon, 2000).

Es importante alcanzar un buen control tumoral local para mejorar los resultados del tratamiento en estos pacientes, pero al ser el esófago un órgano radio-sensible es difícil irradiar los tumores con dosis altas (Okawa, 1999).

El principal problema de los pacientes con carcinoma esofágico es la disfagia, que se caracteriza por la dificultad para deglutir, como consecuencia de la obstrucción producida por la presencia del tumor y que provoca la pérdida de peso y la malnutrición. Con la asociación de RTE y braquiterapia se reduce la masa tumoral y, por tanto, se obtiene un alivio de los síntomas provocados por la disfagia (Taal, 1996).

En una serie de 74 pacientes con carcinoma de esófago inoperable, la administración de 10 Gy de braquiterapia seguida de 40 Gy de

RTE (administrada en 20 fracciones de 2 Gy) favoreció una mejoría en 70% de los pacientes. Sin embargo, en 15% de éstos la disfagia continuaba siendo un problema grave al impedir al paciente ingerir alimentos. En 48% de los pacientes se comprobó una mejoría del dolor producido por los síntomas derivados del carcinoma. En 59 pacientes (80%) se obtuvo respuesta tumoral al tratamiento con una mediana de duración de la respuesta de 6 meses, en 21 de ellos esta respuesta se consideró completa. El 72% de los pacientes falleció. La principal causa de mortalidad fue la progresión tumoral en el lugar original del tumor primario (59%). En el 42% de los pacientes aparecieron efectos adversos agudos al finalizar la RTE, y en otro 27% estos efectos fueron de aparición más tardía (Taal, 1996).

Al comparar la variación en el tratamiento (10 Gy de braquiterapia + 40 Gy de RTE distribuida en fracciones de 2,67 Gy; vs. 10 Gy de braquiterapia + 40 Gy de RTE distribuida en fracciones de 2 Gy) se comprueba que la respuesta tumoral alcanzada, con una mediana de supervivencia de 10 meses, fue del 100% con fracciones de 2,67 Gy, frente al 83% cuando las fracciones eran de 2 Gy. En 13 de 15 pacientes a los que se les administraron fracciones de 2,67 Gy, se comprobó mejoría de la disfagia (Taal, 1996).

Los pacientes con estadio tumoral avanzado (IIB y III) fueron sometidos a un régimen secuencial agresivo con alta tasa de dosis de RTE (60 Gy), seguido de braquiterapia-HDR (10 Gy) y de quimioterapia (cisplatino, 5-fluoruracilo y mitomicina). La mediana de supervivencia total fue 17 meses. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 18 (Calais, 1997).

El control tumoral local se alcanzó en 57% de los pacientes a los 3 años, mientras que en 43% se produjo fallo local o loco-regional aislado o asociado con metástasis distantes. La mediana de aparición de este fallo al tratamiento fue 8 meses. Las metástasis distantes se produjeron en 265 pacientes y en 35% invasión de los ganglios regionales (Calais, 1997).

Tabla 18
Supervivencia actuarial tras tratamiento con RTE y braquiterapia-HDR (Calais, 1997)

	Supervivencia actuarial (%)	
	3 años	5 años
Estadio IIB	28	—
Estadio III	20	—
Total.....	27	18

La combinación del tratamiento con láser y braquiterapia frente a la laserterapia se estudió en un grupo de 26 pacientes, de los que 12 pacientes, aleatorizados, recibieron la combinación del láser y braquiterapia. La supervivencia media fue mayor en este grupo frente a los pacientes tratados únicamente con láser (113,6 días vs 109,7 días). Los pacientes tratados con la combinación no necesitaron tratamiento adicional en un 66,7%; proporción que se redujo al 42,8% en los sometidos a la laserterapia. El 14% de las muertes del grupo de laserterapia fueron asociadas al tratamiento, en el grupo con terapia combinada no se identificó ninguna muerte asociada al tratamiento (Tan, 1998).

En 1998 se realizó un estudio en el que los pacientes fueron tratados previamente con radio y quimioterapia (44 Gy de radiación seguido de dos ciclos concomitantes de cisplatino y 5 fluoruracilo). En función de la respuesta tumoral a este tratamiento, los pacientes se dividieron en dos grupos. Los 30 pacientes que presentaron respuesta completa o respuesta parcial con regresión tumoral superior al 75% fueron tratados con RTE y braquiterapia intraluminal de alta tasa de dosis; mientras que los 10 pacientes restantes fueron tratados con resección quirúrgica utilizando radioterapia intraoperatoria (RIO). La mediana de supervivencia de todos los pacientes fue

45 meses. Los resultados de supervivencia se expresan en la tabla 19 (Murakami, 1998).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos alternativas de tratamiento con respecto a los pacientes con estadios tumorales II o III (Murakami, 1998).

En un ensayo multicéntrico aleatorizado, 51 pacientes fueron tratados sólo con RTE (60 Gy) y 43 con RTE seguida de braquiterapia intraluminal (10 Gy). La tasa de respuesta al tratamiento fue 49% en el primer grupo y 55,8% en el segundo. Los valores de supervivencia obtenida con ambos tratamientos se presentan en la tabla 20 (Okawa, 1999).

La supervivencia específica en los pacientes tratados sólo con RTE fue 27%, mientras que en el grupo tratado con RTE y braquiterapia fue 38%. Existieron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia específica entre ambas alternativas terapéuticas cuando los tumores eran menores de 5 cm; sin embargo, no existieron en aquellos con tumores superiores a 5 cm. En la tabla 21 se presentan los resultados de la supervivencia en los pacientes con tumores \leq 5 cm (Okawa, 1999).

La incidencia de complicaciones entre ambas alternativas se presenta en la tabla 22 (Okawa, 1999).

Tabla 19
Resultados de supervivencia en el grupo completo y en función del tratamiento (tratados con RTE y braquiterapia vs Resección quirúrgica y RIO) (Murakami, 1998)

	3 años (%)	5 años (%)
Supervivencia total	56	45
Supervivencia causa-específica	71	57
Supervivencia sin enfermedad	58	—
Grupo CRT	72	—
Grupo CRT-S	72	—

CRT: pacientes tratados con RTE y braquiterapia.
CRT-S: pacientes tratados con resección quirúrgica y RIO.

Tabla 20
Resultados de la supervivencia en la serie completa de 51 pacientes (Okawa, 1999)

	Supervivencia (%)	
	2 años	5 años
Total.....	32,9	20,3
Causa específica.....	40,7	31,8

Tabla 21
Supervivencia en los pacientes con tumores ≤ 5 cm (Okawa, 1999)

	RTE (%)	RTE + braquiterapia (%)
A los 2 años.....	39,4*	74,6*
A los 5 años.....	31,5*	64*

* Diferencias significativas.

Tabla 22
Complicaciones en los pacientes tratados con RTE y con RTE + braquiterapia (Okawa, 1999)

Complicaciones	RTE (%)	RTE + braquiterapia (%)
Iniciales.....	5,9	11,6
Tardías.....	8,9	8,3

La supervivencia a los 5 años de 20 pacientes tratados con combinación de RTE (25 Gy) y braquiterapia (35 Gy en endoesófago y 59,5 Gy en mucosa) fue 62%. Sin embargo, el control tumoral local a los 5 años fue 100% y la toxicidad tardía asociada al tratamiento apareció en 5% de los pacientes (Agaki, 1999).

Los valores de supervivencia obtenidos en sendas series, una de 49 pacientes bajo tratamiento combinado de RTE (50 Gy) y de braquiterapia (15 Gy de braquiterapia-HDR; seguido de 20 Gy de braquiterapia-LDR) y de quimioterapia (5FU y cisplatino) en 49 pacientes (Gaspar, 2000), y otra de 25 pacientes tratados con RTE (50 Gy), quimioterapia (5-fluoruracilo y cisplatino) y braquiterapia-HDR (5-8 Gy), se presentan en la tabla 23 (Maingon, 2000).

La respuesta al tratamiento fue completa en el 74% de los pacientes, en el resto se presentaron fallos tumorales loco-regionales. La tasa de recidiva al final del tratamiento se situó en 63%. En 59% de los pacientes la toxicidad fue considerada grado 3, y en 24% se consideró como toxicidad comprometedora de la vida (grado 4) (Gaspar, 2000).

Con la finalidad de conocer la dosis óptima de braquiterapia intraluminal de alta tasa de dosis en pacientes con carcinoma de esófago, se realizó un estudio prospectivo aleatorizado sobre 51 pacientes, cuyos resultados se muestran en la tabla 24 (Kulhavy, 1995).

En 1996 se realizó otro estudio prospectivo aleatorizado, contando con 68 pacientes, a los cuales se les administraron 12, 16 y 18 Gy. Los

Tabla 23
Resultados de supervivencia a lo largo del tiempo (Gaspar, 2000; Maingon, 2000)

	Tasa de supervivencia (%)		
	Al año	2 años	3 años
Gaspar et al. (2000).....	49	31	29
Maingon et al. (2000).....	76	37	21

Tabla 24
Resultados tras la implantación de braquiterapia intraluminal (Kulhavy, 1995)

Efecto	Grupo A (10 Gy) N=12	Grupo B (12 Gy) N=14	Grupo C (15 Gy) N=14	Grupo D (18 Gy) N=11
Mejoría odinofagia	1	5	2	6
Mejoría disfagia	5	5	6	8
Aparición estenosis.....	2	2	—	—
Aparición estenosis fibrótica	—	—	1	3

N = Número de pacientes.

resultados obtenidos se muestran en la tabla 25 (Sur, 1996).

2.2. Cáncer colorrectal

En 1990, en España, 32.261 personas (17.030 hombres y 15.231 mujeres) estaban afectadas de cáncer colorrectal, siendo la tasa ajustada (con respecto a la población mundial) 103,1 por 100.000, lo que indica una supervivencia intermedia de esta enfermedad (Grupo de Trabajo sobre Prevención del Cáncer, 2000).

Las tasas de control loco-regional y de supervivencia en una serie de 29 pacientes con adenocarcinoma colorrectal recurrente trata-

dos con ¹²⁵I aparecen en la tabla 26 (Martínez Monge, 1998).

Asimismo, se comprobó que la mejor supervivencia, estadísticamente significativa, correspondía a aquellos pacientes con menor número de implantes, con menor actividad total implantada y con menos enfermedad residual microscópica (Martínez Monge, 1998)

Para determinar la efectividad de la braquiterapia intraluminal previa a la cirugía en la prevención de la invasión tumoral en ganglios a raíz de los carcinomas rectales se realizó un estudio retrospectivo, asignando a un grupo la implantación de braquiterapia seguido de cirugía radical y a otro grupo únicamente

Tabla 25
Resultados de supervivencia, recidivas, aparición de estenosis fibrótica y metástasis distantes (Sur, 1996)

	Grupo A (12 Gy) N=26	Grupo B (16 Gy) N=21	Grupo C (21 Gy) N=21
Supervivencia sin disfagia (6 meses) (%).....	35	83*	51
Supervivencia (6 meses) (%)	76	95	94
Supervivencia sin complicaciones (%)	69	82	42
Recidiva (número pacientes)	10*	1	1
Estenosis fibrótica (número pacientes)	5	3	8
Metástasis distantes (número pacientes)	2	1	2

* Diferencia significativa con respecto a los otros dos grupos.

N = Número de pacientes.

Tabla 26
Control loco-regional y supervivencia en pacientes con adenocarcinoma colorrectal recurrente (Martínez Monge, 1998) (en porcentajes)

	1 año	2 años	4 años
Control loco-regional	38	17	17
Supervivencia total	70	35	21

la resección quirúrgica. Los resultados obtenidos tras el examen patológico al que fueron sometidos los pacientes tras el tratamiento se expresan en la tabla 27 (Yanagi, 2000).

Una nueva estrategia de tratamiento en los pacientes con carcinoma colorrectal recurrente es la utilización de braquiterapia-HDR intraoperatoria. En una serie de 26 pacientes, se obtuvo una mediana de supervivencia de 23 meses y una tasa de supervivencia actuarial a los 4 años de 36% (Nag, 1998). Posteriormente, en 1999, estos mismos autores publicaron un estudio con 80 pacientes que fueron tratados con RIO (28 pacientes), braquiterapia-HDR intraoperatoria (23 pacientes) o braquiterapia con ¹²⁵I (29 pacientes). La tasa total de control local a los 5 años fue 26%, comprobándose que el mejor control local, estadísticamente significativo, correspondió a los pacientes que presentaban el tumor en áreas paraórticas. La tasa total de supervivencia a los 5 años fue 4%. Presentaron mejor supervivencia, estadísticamente significativa, aquellos que presentaban enfermedad residual microscópica y habían sido tratados con RTE en el postoperatorio (Martínez-Monge, 1999).

2.3. Cáncer anal

En los pacientes con carcinoma anal, el tratamiento combinado de RTE y braquiterapia-PDR presentó un control tumoral local del 83%; sin

embargo, aparece una alta toxicidad al tratamiento, principalmente necrosis, que afecta a 13 de los 17 pacientes tratados (Roed, 1996).

Se evaluaron los resultados a largo plazo, mediana de seguimiento de 64 meses, obtenidos con el tratamiento de RTE (30 Gy en 81 pacientes y 39 Gy en 14 pacientes), braquiterapia intersticial (mediana de 19,1 Gy), quimioterapia (fluoruracilo y cisplatino) y resección quirúrgica. La respuesta tumoral completa evaluada en 85 pacientes fue 47%, mientras que la respuesta tumoral parcial fue 8%. El control loco-regional a los 2 meses tras el final de la radiación fue 89%. El control tumoral loco-regional fue 80%. Aparecieron metástasis en 8 de los 95 pacientes y 11 fallecieron a consecuencia del cáncer. Los valores de la supervivencia obtenida con el tratamiento se expresan en la tabla 28 (Gerard, 1998).

Las supervivencias a los 5 años en función del estadio tumoral presentaron diferencias significativas que, sin embargo, no se apreciaron en la supervivencia en función del estadio ganglionar, como se indica en la tabla 29 (Gerard, 1998).

A los 4 meses se registró toxicidad tardía en 70% de los pacientes, presentando sangrado rectal escaso e intermitente. En 14 de 95 pacientes apareció necrosis dolorosa en ano. Sin embargo, la preservación de la función anal y esfinteriana se consiguió en 82% de los pacientes (Gerard, 1998).

Tabla 27
Resultados de la aplicación de braquiterapia y cirugía vs cirugía en pacientes con carcinomas rectales (Yanagi, 2000)

	Braquiterapia + cirugía (N.º pacs.=115)	Cirugía (N.º pacs.=115)
Invasión		
T0*	12	—
T1	4	1
T2	31	34
T3	41	49
T4	27	31
Metástasis en ganglios linfáticos		
N (-)	60	64
N (+)	55	51
Dispersión de metástasis desde ganglios linfáticos		
N ≤2*	30	14
N 3	25	37

* p < 0,05; N.º pacs.=número de pacientes.

Tabla 28
Resultados de supervivencia a los 5 y 8 años (Gerard, 1998)

Años	Supervivencia total (%)	Supervivencia específica al cáncer (%)	Supervivencia sin colostomía(%)
5	84	90	71
8	77	86	67

Tabla 29
Valores de la supervivencia en función de estadio tumoral y ganglionar (Gerard, 1998)

	Supervivencia (%)
Estadio tumoral*	
T1	90,1
T2	90,1
T3	70
T4	90,1
Estadio ganglionar	
N0	88,1
N1	76,1

* p < 0,05.

2.4. Colangiocarcinoma

En un estudio realizado en 1998, 111 pacientes con colangiocarcinomas fueron divididos en tres grupos; en el grupo 1 se incluyeron 89 pacientes (80%), a los cuales únicamente se les practicó un drenaje biliar; el grupo 2 se constituyó por 10 pacientes, a los que se les realizó un drenaje biliar seguido de RTE, y el grupo 3, por 12 pacientes, a los que se les practico un drenaje biliar seguido de RTE y braquiterapia. La mediana de supervivencia del grupo 1 fue 108 días, mientras que en los grupos 2 y 3 fue 275 y 428 días, respectivamente. La respuesta tumoral a la radiación en los grupos 2 y 3 se presenta en la tabla 30 (Milella, 1998).

Como consecuencia de progresión de la enfermedad, en el grupo 2 fallecieron 9 pacientes y en el grupo 3 fallecieron todos los pacientes, siendo las causas: progresión peritoneal (2 pacientes), metástasis hepática (2 pacientes), edema pulmonar (1 paciente) y estenosis fibrótica por radiación (3 pacientes) (Milella, 1998).

2.5. Cáncer hepático

En 1990 estaban afectadas en España 1.484 personas: 1.000 hombres y 484 mujeres, tasa ajustada (con respecto a la población mundial) 4,7 por 100.000, lo que indica la baja supervivencia de esta enfermedad (Grupo

Tabla 30
Respuesta tumoral a la radiación (grupo 2: drenaje biliar + RTE; grupo 3: drenaje biliar + RTE + braquiterapia) (Milella, 1998)

Respuesta tumoral	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=12)
Remisión completa	—	5
Remisión parcial	3	7
Progresión de la enfermedad	1	—
Sin modificación	6	—

de Trabajo sobre Prevención del Cáncer, 2000).

A pesar de la dificultad de efectuar un implante en un órgano vascularizado como el hígado, se realizó en 56 pacientes que presentaban metástasis hepáticas a consecuencia de adenocarcinoma colorrectal. Se comprobó que en 82% el tumor metastático se encontraba confinado en hígado y no existía evidencia de enfermedad extrahepática. Los resultados clínicos tras la resección tumoral en hígado y la implantación de la braquiterapia se expresan en la tabla 31 (Martínez-Monge, 1999).

2.6. Cáncer de páncreas

En España, en 1991 estaban afectadas 900 personas: 489 hombres y 411 mujeres, siendo la tasa ajustada (población mundial) de 2,9 por 100.000, lo que indica la baja supervivencia de esta enfermedad (Grupo de Trabajo sobre Prevención del Cáncer, 2000).

A pesar de los avances en cirugía y radioterapia con o sin quimioterapia, el pronóstico de la evolución del carcinoma de páncreas continúa siendo pobre, y más del 90% de los pacientes sucumben a esta enfermedad. Menos del 20% de los nuevos pacientes diagnosticados son candidatos potenciales a la resección quirúrgica con fines curativos (Nori, 1996).

En 15 pacientes se realizó un estudio preliminar con la finalidad de evaluar el efecto del paladio 103 como fuente radiactiva en el tratamiento de carcinomas de páncreas no resecables. La mediana de supervivencia de estos pacientes fue 10 meses y se consiguió alivio del dolor en 88%. En la mitad de estos enfermos se evidenció regresión tumoral del 30%, y a los 6 meses el 80% no presentaba progresión tumoral. La mayoría de los pacientes desarrollaron náuseas y mucositis orales transitorias tras el tratamiento con RTE y quimioterapia (Nori, 1996).

Tabla 31
Porcentaje de pacientes que presentaron control tumoral y recidivas en hígado

	%
Control local actuarial:	
Al año	41
A los 3 años	23
A los 5 años	23
Recidivas en hígado	71
Metástasis extrahepáticas	21
Control tumoral en función del tipo de metástasis:	
Metástasis solitaria	39
Metástasis múltiples	9
Supervivencia actuarial local:	
A 1 año	71
A 3 años	25
A 8 años	8
Supervivencia sin metástasis hepáticas (5 años)	3
Complicaciones	11

3. Cáncer respiratorio

Cáncer de pulmón

En España, según estimaciones del IARC, en el año 1991 estaban afectadas 12.788 personas (11.687 hombres y 1.101 mujeres), tasa ajustada (población mundial) de 40,9 por 100.000, lo que indica la baja supervivencia de esta enfermedad (Grupo de Trabajo sobre Prevención del Cáncer, 2000).

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en Norteamérica. Aproximadamente, de los 170.000 nuevos casos diagnosticados cada año, más del 80% no se pueden operar. La mitad de los pacientes con cáncer de pulmón inoperable desarrollará síntomas relacionados con la enfermedad endobronquial, incluyendo hemoptisis, tos, disnea y neumonía postobstructiva. La utilización de RTE como paliativo en estos pacientes presenta problemas, ya que más del 40% de los pacientes desarrollarán recidivas o progresión de la enfermedad intratorácica (Ofiara, 1997). Para aquellos pacientes que no pueden ser tratados con cirugía o RTE, se propone la utilización de braquiterapia (Huber, 1995).

En la tabla 32 se presenta la comparación mediante un estudio prospectivo aleatorizado en 93 pacientes con tumores en estadio avanzado, de diferentes dosis de braquiterapia endobronquial (15,4 Gy administrado en 4 fracciones de 3,8 Gy cada una vs 14,4 Gy administrado en 2 fracciones de 7,2 Gy) (Huber, 1995).

La utilización de braquiterapia en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón se puede realizar bien con fines curativos o paliativos. En la tabla 33 se presentan los resultados del tratamiento en 9 pacientes a los que se les administra braquiterapia endobronquial con finalidad curativa (3 fracciones de 6 Gy tras RTE de 40-60 Gy) y la administración de braquiterapia con intención paliativa en 30 pacientes (1 fracción de 10 Gy con o sin RTE) (Nomoto, 1997).

En 1997 se publicó un estudio prospectivo y aleatorizado en pacientes con tumores pulmonares no microcíticos que se caracterizaban por ser inoperables y no haber recibido tratamiento previo. Todos los pacientes recibieron 60 Gy de RTE; tras la aleatorización, los pacientes del grupo 1 únicamente recibieron RTE, mientras que los del grupo 2 recibieron, además de RTE, braquiterapia-HDR (2 sesio-

Tabla 32
Resultados de la aplicación de diferentes dosis de braquiterapia (Huber, 1995)

	Grupo 1 (15,4 Gy) (N=44)	Grupo 2 (14,4 Gy) (N=49)
Supervivencia al año (%)	11,4	20,4
Supervivencia 6 meses (%)	29,5	32,7
Mediana supervivencia (semanas)	26,0	49,0
Remisión parcial del tumor (%)	41,6	48,6
Sin crecimiento tumoral (%)	5,5	19,0

N=Número de pacientes.

Tabla 33
Resultados de la utilización de braquiterapia con finalidad paliativa o curativa (Nomoto, 1997)

	Finalidad curativa (N=9)	Finalidad paliativa (N=30)
Supervivencia 3 años (%)	64	10
Mediana supervivencia (meses)	12	7
Respuesta tumoral local completo (%)	67	—
Control tumoral local 3 años (%)	64	—
Mejoría sintomática (%)	—	77

N=Número de pacientes.

nes de 4,8 Gy). Los resultados obtenidos se indican en la tabla 34 (Huber, 1997).

Las causas de mortalidad en ambos grupos se presentan en la tabla 35 (Huber, 1997).

En 19 pacientes con cáncer pulmonar no microcítico y lesiones inferiores a 1 cm, tratados exclusivamente con braquiterapia-HDR, se observó un control tumoral al año de 75%,

mientras que la supervivencia al año fue 78% y del 58% a los dos años (Peról, 1997).

El tratamiento con braquiterapia-HDR endobronquial en pacientes con tumores broncogénicos inoperables ha presentado mejoría subjetiva de diversos síntomas, en función de la aparición y localización inicial del tumor. Los resultados se presentan en la tabla 36 (Ofiara, 1997).

Tabla 34
Principales resultados en el grupo 1 (pacientes que recibieron RTE)
y en el grupo 2 (pacientes que recibieron RTE y braquiterapia-HDR) (Huber, 1997)

	Grupo 1 (N=42)	Grupo 2 (N=56)
Mediana total de supervivencia (semanas).....	28	27
Supervivencia 6 meses (%)	50	48,2
Supervivencia 1 año (%)	19	25
Control local tumoral (semanas).....	12	21

N=Número de pacientes.

Tabla 35
Principales causas de mortalidad en el grupo 1 (pacientes que recibieron RTE) y en el grupo 2 (pacientes que recibieron RTE y braquiterapia-HDR) (Huber, 1997) (en porcentajes)

	Grupo 1 (N=42)	Grupo 2 (N=56)
Hemorragias/fistulas	15,4	20,8
Problema local	33,3	37,3
Sistémico/tumor caquexia	33,3	34,0

Tabla 36
Resultados tras el tratamiento con braquiterapia-HDR en pacientes con tumores broncogénicos inoperables (Ofiara, 1997)

	Total (N=24)	Aparición		Localización	
		Intraluminal (N=16)	Submucosa (N=8)	Central (N=10)	Periférica (N=14)
Hemoptisis	11/14*	7/10*	4/4*	4/6	7/8*
Tos	11/24*	6/16	5/8*	3/10	8/14*
Disnea	8/24	6/16	2/8	3/10	5/14
Neumonitis	1/5	0/4	1/1	0/2	1/3
CXR (Atelectasias)	9/21	6/15	3/6	2/8	7/13*

* p > 0,05, postratamiento vs situación inicial.

4. Cáncer de la cavidad oral y faringe

4.1. Cáncer de labio, lengua y boca

Según las estimaciones del IARC, en el año 1990 en España estaban afectadas por alguno de estos cánceres 12.336 personas: 10.707 hombres y 1.626 mujeres, con una tasa ajustada (población mundial) de 39,4 por 100.000. En el año 1994 fallecieron 341 mujeres y 1.871 hombres, lo que sitúa a estos tumores en la sexta posición de mortalidad por cáncer en hombres (Grupo de Trabajo sobre Prevención del Cáncer, 2000).

El cáncer de labio es uno de los tumores más frecuentes que se desarrollan en la cavidad oral y el segundo en la región de la cabeza y el cuello. Más del 90% de los casos son carcinomas bien diferenciados de células escamosas que afectan a los hombres mayores de 60 años. Normalmente se localizan en el labio inferior, donde preferentemente operan los factores carcinogénicos. La elección del tratamiento está influida principalmente por consideraciones estéticas o funcionales, la capacidad de realizar cirugía extrahospitalaria y la actitud del paciente y del clínico (Tombolini, 1998).

En un estudio retrospectivo sobre 57 pacientes con carcinomas de células escamosas en el labio inferior que fueron tratados con braquiterapia intersticial de baja tasa de dosis con Iridio 192, se obtuvieron los siguientes resultados de supervivencia y control tumoral que aparecen en la tabla 37 (Tombolini, 1998).

Inoue et al. (1996) realizaron un ensayo en fase III con la finalidad de comparar los resultados del tratamiento con braquiterapia-LDR intersticial (grupo 1) con respecto a braquiterapia-HDR intersticial (grupo 2) en carcinomas de lengua. Quince pacientes fueron incluidos en el grupo 1 y 14 en el grupo 2. Las tasas de dosis suministradas por el implante variaban entre 0,3-0,8 y 0,9-3,4, respectivamente, para grupos 1 y 2. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 38 (Inoue, 1996).

4.2. Cáncer de orofaringe

En pacientes con tumores en fosa amigdalina y en paladar blando se comparó el efecto de la aplicación de braquiterapia-HDR en 19 pacientes y braquiterapia-PDR en otros 19. En 24% de estos pacientes no fue necesaria la administración de RTE. La mediana de dosis acumulativa en el total de los pacientes fue 66 Gy. No hubo diferencias significativas ni en

Tabla 37
Resultados de supervivencia y control tumoral en pacientes con carcinoma de labio tras tratamiento con braquiterapia intersticial (Tombolini, 1998) (en porcentajes)

	3 años	5 años	10 años
Supervivencia actuarial local	95	76	53
Supervivencia actuarial sin enfermedad	84	81	81
Supervivencia causa-específica	98	88	84
Control tumoral local	90	90	—
Control tumoral regional	96	93	—
Control tumoral loco-regional	90	86	—
Metástasis distantes	8	11	—

Tabla 38
Resultados tras la comparación de HDR-braquiterapia y LDR-braquiterapia en carcinoma de lengua (Inoue, 1996)

	Grupo 1	Grupo 2
Control local tumoral a los 2 años (%)	86	100
Control tumoral en ganglios a los 2 años (%)	85	79
Tasa actuarial sin complicaciones		
1 año	93	85
2 años	100	100

supervivencia total ni en supervivencia sin recidivas locales con respecto al tratamiento utilizado. Tampoco se encontraron diferencias significativas en los efectos adversos tardíos (Levendag, 1997).

En 19 pacientes con carcinoma de células escamosas en orofaringe se evaluó el impacto de la braquiterapia intersticial con Iodo125. El tratamiento consistía en RTE (mediana 54 Gy), implantación intersticial

(25 Gy) y quimioterapia (únicamente en 5 pacientes). La tasa actuarial de control local a los 5 años fue 83% y la mediana de seguimiento de los pacientes de 58 meses. En los 5 pacientes tratados con quimioterapia concomitante, la tasa de control local a los 5 años fue 94%, con una tasa actuarial de supervivencia a los 5 años de 64%. Destaca que 16% de los pacientes desarrollaron complicaciones a largo plazo (Horwitz, 1997).

5. Cáncer genitourinario

5.1. Carcinoma de vejiga urinaria

En España, en 1990, según estimaciones del IARC (International Agency Research on Cancer), este cáncer afectaba a 30.298 personas (26.253 hombres y 4.045 mujeres), siendo la tasa ajustada (con respecto a la población mundial) de 96,9 por 100.000, lo que indica una supervivencia intermedia de esta enfermedad (Grupo de Trabajo sobre Prevención del Cáncer, 2000).

En 1999 se evaluó el efecto de la braquiterapia en 115 pacientes que presentaban cáncer de vejiga urinaria. La tasa de dosis estaba comprendida entre 60-90 cGy/h, lo que significaba que para una dosis media absorbida de 60 Gy, el tiempo de tratamiento variaba entre 3 y 4 días. En aquellos tumores iniciales (T1-T2) se administró teleterapia, 3 fracciones de 3,5 Gy cada una, previamente al implante de braquiterapia. En los tumores avanzados (T3) se administró un tratamiento combinado de RTE (40 Gy) y braquiterapia (30 Gy) (González, 1999).

La supervivencia global y libre de enfermedad tumoral fue 67 y 73%, respectivamente. En el

13% de los pacientes apareció fallo local del tratamiento. Las principales complicaciones agudas asociadas a la braquiterapia fueron estranguria y espasmos vesicales en casi todos los pacientes, embolismo pulmonar en dos y neumonía en otros dos (González, 1999).

5.2. Cáncer de pene

En la mayoría de los países, el cáncer de pene es infrecuente: las tasas para todos los registros europeos son relativamente bajas, con una incidencia por 100.000 $\leq 1,1$ (Rozan, 1995).

Con el objetivo de establecer indicaciones más precisas sobre la utilización de braquiterapia intersticial en el cáncer de pene, se incluyeron en este estudio a 184 pacientes a los que únicamente se les realizó una implantación intersticial (grupo A) y 75 pacientes que recibieron implantación intersticial y cirugía (grupo B). La dosis media de radiación en el grupo A fue 63 Gy, y en el B, 50 Gy. Los principales resultados obtenidos se presentan en la tabla 39 (Rozan, 1995).

Los efectos adversos tardíos aparecieron en 61% de los pacientes, siendo el más común la estenosis uretral (Rozan, 1995).

Tabla 39

Resultados del tratamiento con braquiterapia intersticial en el cáncer de pene (Rozan, 1995)

Resultados	Pacientes (%)
Control local tumoral a los 3 años	
Grupo A	88
Grupo B	88
Control local tumoral a los 5 años	86
Supervivencia total	
5 años	66
10 años	52
Supervivencia sin la enfermedad	
5 años	78
10 años	67
Supervivencia causa específica	
5 años	88
10 años	88

6. Tumores del sistema nervioso central

Cáncer en cerebro

En 1998 se aleatorizaron 140 pacientes con astrocitoma maligno, para recibir RTE (50 Gy); de braquiterapia (60 Gy), sola o precedida de RTE (50 Gy). No hubo diferencias significativas en la supervivencia para las dos estrategias de tratamiento. La mediana de supervivencia fue 13,2 y 13,8 meses para RTE y para RTE seguido de braquiterapia, respectivamente; sin embargo, entre los 71 pacientes sometidos a braquiterapia, con o sin RTE, hubo 63 que sólo recibieron braquiterapia y entre los que se registró una mediana de 15,7 meses (Laperriere, 1998).

En 15 pacientes con metástasis solitaria de cerebro, tras el tratamiento mediante resección y braquiterapia con implantes permanentes de Iodo 125, la mediana de supervivencia fue 14 meses y el fallo del tratamiento apareció en 5 pacientes con una mediana de recurrencia de 9 meses (Bogart, 1999).

Con la finalidad de determinar los efectos de la braquiterapia en la capacidad proliferativa del glioblastoma, tras la cirugía (biopsia o resección tumoral) y la RTE posterior (50 Gy) se aleatorizaron 25 pacientes en dos grupos, 13 con tratamiento de braquiterapia y 11 como grupo control. Se comprobó que la braquiterapia reduce significativamente el grado de celularidad, pleomorfismo, hiperplasia de las venas y la mitosis del tejido tumoral, aunque aumenta significativamente el grado de necrosis dentro del tejido tumoral (Siddiqi, 1997).

7. Tumores oculares

En 426 pacientes con melanoma ciliocorooidal la tasa actuarial de metástasis a los 5 años fue 13%; sin embargo, se estableció que los pacientes con mayor riesgo de pérdida visual tras la braquiterapia son aquellos que presentaban significativamente mayor riesgo de mortalidad asociada al tumor (Char, 1996).

8. Miscelánea

8.1. Sarcoma de tejidos blandos

Los sarcomas de tejidos blandos representan casi el 1% de los tumores en el hombre. Sin embargo, la tendencia del sarcoma es afectar a una cohorte de pacientes relativamente jóvenes, pudiendo ser la causa de morbilidad sustancial. Asimismo, hay un interés considerable en evaluar las diferentes técnicas de tratamiento que pueden preservar la función y maximizar la calidad de vida en estos pacientes. Una de estas aproximaciones es la combinación de cirugía conservadora y braquiterapia adyuvante (Alekhteyar, 1996).

Ciento cinco pacientes que presentaban sarcoma de tejidos blandos en las extremidades (28 con sarcoma en extremidad superior y 77 en inferior) fueron divididos en dos grupos: aquellos sometidos a tratamiento únicamente con braquiterapia (45 Gy) en 87 y en 18 se combinó braquiterapia (15-20 Gy) con RTE (45-50 Gy). Los resultados obtenidos entre ambas alternativas no presentaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 40) (Alekhteyar, 1996).

La supervivencia total a los 2 años fue 95% y la supervivencia sin la enfermedad a los 2 años fue 69% (Alekhteyar, 1996).

Con la finalidad de evaluar el impacto de la braquiterapia en el control local tumoral y en la aparición de recidivas, se realizó un ensayo

clínico prospectivo y aleatorio. Tras la resección quirúrgica los pacientes fueron aleatorizados para recibir braquiterapia (42-45 Gy) o ser grupo control (sin tratamiento con braquiterapia). Se observó que existía diferencia significativa entre ambos grupos con respecto a la estimación actuarial sin recidiva local a los 60 meses (82% grupo de braquiterapia vs 69% grupo control). Con respecto a la aparición de recidivas, los resultados se presentan en la tabla 41 (Pisters, 1996).

Los pacientes con tumores en estadio avanzado presentaron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la aparición de recidivas locales (5/56 en el grupo de braquiterapia y 19/63 en el grupo control). Sin embargo y pese a su relevancia (89% en el grupo de braquiterapia vs 66% en el grupo control), las diferencias respecto al control local actuarial en este tipo de pacientes no fueron significativas (Pisters, 1996).

Con respecto al estado histológico de los márgenes tumorales, se observó que existían diferencias significativas en aquellos que presentaban márgenes negativos (8/63 en el grupo de braquiterapia y 20/72 en el grupo control); no existiendo diferencias significativas entre los pacientes con márgenes positivos (Pisters, 1996).

Entre ambos grupos no hubo diferencias en la estimación actuarial de presencia de metástasis distantes a los 5 años (83% grupo braquiterapia vs 76% grupo control). Tampoco hubo diferencias significativas en la tasa de

Tabla 40
Resultados obtenidos con el tratamiento de braquiterapia + RTE frente al obtenido con braquiterapia (Alekhteyar, 1996)

	Braquiterapia + RTE (%)	Braquiterapia (%)
Control local actuarial (2 años)	90	82
Complicaciones por heridas	38	26

Tabla 41
Resultados obtenidos en el grupo de braquiterapia y en el grupo control en sarcoma de tejidos blandos (Pisters, 1996)

	Grupo braquiterapia (N=78)	Grupo control (N=86)
Cualquier recidiva local	13*	25
Sólo recidiva local (excluidos pacientes con recidivas locales y metástasis sincrónicas)	12	21
Recidiva distante	15	21
Mortalidad enfermedad-específica	12	16

* p < 0,05; N=Número de pacientes.

supervivencia específica a los 5 años (84% en el grupo de braquiterapia vs 81% en el grupo control) (Pisters, 1996).

En los primeros 3 años de seguimiento, se encontraron más complicaciones en el grupo de la braquiterapia (11/23) que en el grupo control (5/31). Por este motivo se modificó la política de tratamiento con braquiterapia. El análisis posterior de las complicaciones en los subsiguientes 50 pacientes no presentó diferencias significativas entre ambos grupos (3/21 en el grupo de braquiterapia vs 3/29 en el grupo control) (Pisters, 1996).

8.2. Cáncer de cabeza y cuello

El tratamiento de 40 pacientes con braquiterapia-PDR intersticial con fines curativos presentó un control tumoral loco-regional de 92,5%. Sin embargo, aparecieron dos casos de efectos adversos, necrosis, asociados a la radiación. La mediana de seguimiento de estos pacientes fue 12 meses (Strnad, 2000).

8.3. Cáncer de piel

En el año 1990, en España estaban afectadas de un melanoma 7.340 personas: 2.535 hom-

bres y 4.805 mujeres, tasa ajustada (con respecto a la población mundial) de 23,5 por 100.000, lo que indica la alta supervivencia de esta enfermedad (Grupo de Trabajo sobre Prevención del Cáncer, 2000).

El carcinoma de células basales es uno de los cánceres más frecuentes en la raza blanca, representando el 70% de todos los casos. Varios estudios han mostrado un reciente aumento de la incidencia. La piel de la cabeza y el cuello son los lugares más afectados, representado el 70% de todos los casos (Avril, 1997).

Para comparar la utilización de la cirugía frente a la radioterapia en pacientes con carcinoma de células basales del rostro se aleatorizaron 347 pacientes; a 174 se les realizó una resección completa del tumor y a 173 se les administró braquiterapia. La tasa de fallo actuarial a los 4 años obtenida con cada tratamiento se presenta en la tabla 42 (Avril, 1997).

A los 4 años de seguimiento, el 87% de los pacientes tratados con cirugía consideró que los resultados cosméticos fueron adecuados, mientras que en el grupo de radioterapia sólo alcanzó esta satisfacción el 69% de los pacientes (Avril, 1997).

Tabla 42
Tasa de fallo actuarial a los 4 años para el grupo de cirugía y para el grupo tratado con radioterapia (Avril, 1997)

	Tasa fallo actuarial 4 años (%)
Grupo cirugía (N=174)	0,7
Grupo radioterapia (N=173)	7,5
braquiterapia (N=95)	8,8
terapia de contacto (N=57)	6,6
RTE (N=21)	5,0

Repercusiones estructurales de la braquiterapia

1. Impacto económico

El coste de una instalación de braquiterapia viene muy condicionado por la negociación que pueda establecerse entre proveedores e instituciones interesadas y las diferentes contraprestaciones que pueda aportar a la operación cada una de las partes. A título orientativo, pese a las evidentes diferencias con el mercado español, cabe citar que en los EE.UU. el precio de una instalación de este tipo se sitúa entre los 250.000 y 350.000 dólares. En cualquier caso, a la hora de implantar un sistema de braquiterapia, es necesario conocer cuál sería la cobertura del paquete que se va a adquirir, atendiendo a aspectos tales como:

- Si el proveedor proporcionará servicio técnico efectivo.
- Si proporcionará programas de adiestramiento clínico y servicios de consulta.
- Si proporcionará descuentos, entre los que se encuentre ampliar las garantías y realizar sustituciones en el equipo cuando sean necesarias.
- Si puede hacer frente a los gastos de la unidad de mantenimiento, incluyendo servicios para la reposición de la fuente de radiación, para la eliminación de los desechables y para el mantenimiento, sea preventivo o correctivo.

La mayoría de los fabricantes realizan inspecciones de mantenimiento preventivo cada 3 ó 4 meses cuando los cables de las fuentes han caducado; algunos servicios contratados incluyen el coste del reemplazamiento de la fuente, así como la actualización gratuita del software, que también puede ser acumulativa; es decir, previo a las revisiones del software puede ser necesario instalar una nueva prestación característica y operar con ella (Healthcare Product Comparison System, 2000).

2. Impacto organizativo

Es necesaria la cooperación de un equipo multidisciplinar formado por los diferentes equipos quirúrgicos que, en muchos casos, colaboran con los oncólogos radioterapeutas en la realización de los implantes de braquiterapia, lo cual supondrá nuevos requisitos de organización para la actividad diaria del hospital.

Asimismo, y según lo reflejado en la literatura, de forma general las unidades de braquiterapia requieren paredes recubiertas con material de protección que les confiera el adecuado blindaje. La sala donde se realiza la braquiterapia también debe comprender áreas para endoscopia, telemetría, oximetría, recuperación del paciente y planificación informatizada del tratamiento. Sin embargo, no cabe especificar de modo genérico los requisitos de dicho blindaje de las unidades de braquiterapia, ya que varía en función de la tasa de dosis de radioisótopo, el diseño de la sala de braquiterapia y el tipo de radioisótopo seleccionado para tratamiento en cada Departamento de Radioterapia. En cualquier caso, el control de instalaciones y personal habrá de atenerse a los aspectos legales que se indican en el punto 4.

3. Consideraciones éticas y sociales

Como es frecuente en oncología, esta técnica se encuentra sometida a continua innovación, utilizándose en ausencia de tratamiento con mejores expectativas, todo lo cual determina buena parte de las incertidumbres que pesan sobre muchas de las aplicaciones que, en consecuencia, pueden considerarse experimentales.

Las implicaciones éticas hacen referencia a los principios de investigación en humanos y a la normativa vigente sobre los ensayos clínicos controlados y aleatorios. Por otro lado, debido a su estado aún primario de experiencia e implantación, se hace difícil realizar una valoración de la repercusión social.

4. Consideraciones legales

Muchos de los problemas atribuidos a la braquiterapia son los efectos adversos propios de la radioterapia. Asociadas a la irradiación localizada, los pacientes pueden experimentar ulceraciones de los tejidos blandos, osteonecrosis, perforaciones del intestino delgado, mucositis por radiación y fístulas abdominales procedentes de las fuentes radiactivas implantadas. Se han descrito errores en el cálculo de la dosis y manejo inadecuado de las fuentes y semillas radiactivas por los miembros del equipo asistencial durante el tratamiento con braquiterapia. Las Unidades de Braquiterapia deben establecer un programa exhaustivo de entrenamiento para todo el personal que trabaje en la unidad de carga diferida o tratando a los pacientes.

Las implicaciones legales son de amplia trascendencia, ya que a los requisitos exigidos para la comercialización de las semillas y del resto del equipo necesario se deben añadir los derivados de la recepción y manipulación de las fuentes radiactivas y las medidas de protección radiológica.

En EE.UU., de acuerdo con la US Nuclear Regulatory Commission (NRC), se requiere que todas las instalaciones que utilizan procedimientos de braquiterapia realicen una inspección de radiación en todos los pacientes tratados para comprobar que se ha retirado la fuente. Se debe utilizar un instrumento portátil de inspección de radiación tras completar el procedimiento con braquiterapia, antes de retirar al paciente de la habitación de tratamiento.

En España, resultan de aplicación las disposiciones nacionales siguientes:

Con relación a la comercialización de los implantes del material radiactivo: Sólo podrán comercializarse y ponerse en servicio productos sanitarios implantables activos que ostenten la marca CE. En España, los productos implantables activos se rigen por el Real Decreto 634/1993, de 3 de mayo, parcialmente modificado por la disposición adicional sexta del Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios; y, más recientemente, por la disposición adicional séptima del RD 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*.

Con relación a las instalaciones radiactivas: *Real Decreto 1836/1999*, de 3 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento sobre instalaciones nucleares y radiactivas. Este Reglamento tiene por objeto la regulación del régimen de autorizaciones administrativas. Asimismo, integra el régimen de las acreditaciones de personal, de las obligaciones de los titulares de dichas instalaciones y de las actividades de inspección y control. El tipo y la actividad de los radionucleidos marcarán la categoría de la instalación y, por lo tanto, las condiciones de diseño y construcción de la gammateca y del almacén de residuos, el número de operadores, etc.

Con relación a la protección radiológica: *Real Decreto 53/1992*, de 24 de enero, por el que se regula la protección sanitaria contra las radiaciones ionizantes para los trabajadores y para los miembros del público, como consecuencia de las actividades que impliquen un riesgo de exposición a dichas radiaciones.

Con relación a los criterios de calidad en radioterapia: *Real Decreto 1566/1998*, de 17 de julio, por el que se establecen los criterios de calidad en radioterapia para asegurar la optimización del tratamiento de radioterapia y la protección radiológica del paciente.

Discusión

1. Metodología empleada: revisión sistemática

El objetivo del presente informe es describir los usos actuales de la braquiterapia en oncología, señalando las expectativas de resultado que ofrecen las diferentes aplicaciones de la técnica en distintas condiciones clínicas. En este sentido hemos de precisar que no se han contemplado algunas indicaciones que, aunque puedan reconocerse en el estado del arte, durante el período de revisión no hayan generado bibliografía que reúna los criterios de inclusión establecidos; tal podría ser el caso del retinoblastoma o los cánceres de tráquea o nasofaringe. Como se señaló en el apartado correspondiente, se ha practicado una búsqueda en bases de datos de literatura médica indexada en los últimos 5 años (1995-junio/2000), seleccionándose 61 artículos originales, teniendo en cuenta los criterios explícitos de cribado, inclusión y exclusión.

Debe significarse que si bien en la estrategia de búsqueda se establecía el límite *clinical trial*, la base de datos MEDLINE codifica como tales estudios sobre series clínicas que no son, estrictamente, ensayos controlados y prospectivos. En cualquier caso, y pese a sus inevitables limitaciones, la información ofrecida por este tipo de estudios resulta imprescindible para ofrecer una panorámica general de las posibilidades que actualmente ofrece la braquiterapia en oncología. La comparación con las tecnologías alternativas sólo ha sido posible en algunos casos.

Se han excluido específicamente los artículos en los que se evalúa la seguridad o efectividad de esta tecnología en los pacientes con cáncer de próstata, ya que la Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica (AATM) está realizando un informe de evaluación sobre el tema, en el marco del Convenio con el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (Ministerio de Sanidad y Consumo).

2. Localización del proceso tumoral

2.1. Cáncer ginecológico

2.1.1. Cáncer cervicouterino

La radioterapia, normalmente combinación de braquiterapia y RTE, se considera como un tratamiento aceptado en el carcinoma cervical invasivo. Con la RTE se pretende reducir el volumen tumoral, para posteriormente potenciar el efecto con la braquiterapia, es decir, mejorar el control local. En ocasiones, la aplicación de braquiterapia intracavitaria es físicamente imposible o las dosis resultan inadecuadas para el tumor, por lo que es necesaria la utilización de la braquiterapia intersticial. (Nag, 1998)

La baja supervivencia a los 5 años (34%: Nag, 1998; 44%: John, 1996) se atribuye a que las series en estudio comprendían los pacientes con peor pronóstico. Por otro lado, el tamaño del tumor en el momento del implante puede ser considerado como un factor crucial en el resultado (Lambin, 1998). En el estudio de Nag (1998) el control local era mejor en aquellos pacientes con tumores inferiores a los 6 cm que en los de tamaño superior.

En los pacientes con carcinoma en estadio inicial (IIA), la supervivencia a los 3 años fue 83% (Han, 1996) y a los 5 años 88,2% (Hsu, 1995). Sin embargo, en los pacientes con carcinomas en estadios avanzados tratados con combinación de tratamientos (quimio-radioterapia), el control local se alcanzó en 77% de los pacientes, siendo la tasa de supervivencia total a los 3 años de 66% (Hsu, 1996), lo que indica que los pacientes con estadio tumoral más tardío tienen peor pronóstico y, por tanto, peor supervivencia.

Por otro lado, no se ha podido demostrar la ventaja de la utilización de dos aplicaciones en la braquiterapia intersticial frente a una. Es posible que los resultados mejoraran mediante el fraccionamiento de la dosis de braquiterapia o, alternativamente, aumentar la dosis de RTE en aquellos pacientes con tumores muy extendidos en un esfuerzo para ma-

ximizar la disminución del tumor antes de la braquiterapia intersticial (Nag, 1998)

En el estudio prospectivo controlado y aleatorizado de El-Baradie (1997) se han encontrado resultados similares en supervivencia y control loco-regional tanto en los pacientes tratados con alta tasa de dosis (27,3 Gy/h) como con media tasa de dosis (1,7 Gy/h), independientemente del estadio tumoral. Asimismo, se indica que los resultados obtenidos muestran que la tasa de control loco-regional, así como la supervivencia sin complicaciones, era comparable con los datos históricos respecto a la tradicional braquiterapia-LDR.

Koumantakis indica que en pacientes con carcinoma localizado de cérvix avanzado no encontraron metástasis en ninguno de los casos tratados con cirugía tras la quimio-braquiterapia; sin embargo, aparecieron metástasis distantes y/o pélvicas en aquellos tratados sólo con radioterapia. Esto sugiere, a pesar del pequeño número de pacientes, que los mejores resultados se obtienen con la combinación de tratamientos (Koumantakis, 1998).

En los estudios no aleatorizados (Dinges, 1998) no se puede concluir que la remisión tumoral tras el tratamiento combinado (RTE + braquiterapia + hipertermia) sea más rápida que si se administra la radioterapia sola, pero sí se ha comprobado que existe mejoría en aquellas pacientes tratadas con braquiterapia.

La utilización de la braquiterapia-PDR, en una serie de 54 pacientes, ha presentando valores altos de supervivencia total a los 4 años (68% en estadios III/IVA) y un buen control pélvico a los 4 años (93% en estadios III/IVA) (Rogers, 1999).

Examinando las dos modalidades de tratamiento de braquiterapia intracavitaria fraccionada dos veces al día, se ha comprobado que la HDR-4-braquiterapia constituye un programa radioterapéutico menos agresivo que el HDR-6-braquiterapia y cuyos resultados muestran una menor tasa de complicaciones para el régimen HDR-4-braquiterapia (Hsu, 1995).

2.1.2. Cáncer de mama

En la actualidad, la utilización de braquiterapia en mujeres con cáncer de mama que presentan recidivas locales aisladas se ha convertido en una alternativa a la mastectomía. En este grupo de pacientes, el tamaño del tumor de la primera recurrencia se considera como un factor pronóstico para la supervivencia. Se ha comprobado que las pacientes sometidas a tumorectomía seguida de bra-

quiterapia presentan mayor tasa de supervivencia que las tratadas únicamente con braquiterapia (61% vs 50%, a los 5 años) (Maulard, 1995).

Además de considerarse la braquiterapia como alternativa a la mastectomía, la utilización de ésta con implantes de Iridio-192 disminuye la aparición de recidivas mamarias y aumenta el número de preservación de mamas. Asimismo, en el ensayo de Fouquert (1995) realizado sobre la base de intención de tratamiento las pacientes tratadas con RTE (60 Co) presentaban a los 8 años un control local del 61%, mientras que las tratadas con ¹⁹²Ir era del 76%, aunque las diferencias puedan ser debidas a la variación en los volúmenes tumorales tratados y en la distribución de la dosis de ambas técnicas.

Por último, las pacientes sometidas a tratamiento con braquiterapia consideran que los resultados cosméticos obtenidos con esta técnica son excelentes (Fouquert, 1995; Polgár, 1999).

2.1.3. Otros cánceres ginecológicos: vagina y vulva

La evaluación de los resultados de la braquiterapia intersticial en adenocarcinoma endometrial recidivante a vagina es difícil, ya que la mayoría de las series son pequeñas. Además, estas pacientes suelen recibir varias dosis de RTE pélvica y procedimientos quirúrgicos adicionales, por lo que es muy difícil la comparación significativa de los resultados obtenidos. De forma general, las recidivas vaginales pequeñas responden bien a la braquiterapia intracavitaria complementada con RTE, siempre que la paciente no haya sido irradiada previamente (Nag, 1998).

En las pacientes con carcinoma vulvar, el mejor resultado del tratamiento con braquiterapia se alcanzó en aquellas que presentaron tumores primarios frente a las que presentaban recidivas. La utilización de esta técnica parece efectiva en aquellas pacientes que rechazan someterse a un proceso quirúrgico o presentan contraindicaciones a la misma (Pohar, 1995).

2.2. Cáncer digestivo

2.2.1. Carcinoma de esófago

Debido a que la disfagia es el principal problema asociado al carcinoma de esófago, provo-

cando pérdida de peso y malnutrición en los pacientes, se hace necesaria la asociación de RTE con la braquiterapia. La función de la RTE es inducir una rápida reducción tumoral y de esta forma aliviar los síntomas derivados de la disfagia, mientras que la subsiguiente administración de braquiterapia favorecerá la disminución de la duración del tratamiento radioterápico (Taal, 1996).

En aquellos pacientes que presentan un carcinoma de esófago inoperable, en estadio tumoral avanzado, la radioterapia se utiliza con fines paliativos. En consecuencia, la supervivencia total de los pacientes es relativamente corta, estableciéndose medianas de supervivencia comprendidas entre 10 y 11 meses (Taal, 1996).

En la comparación de diferentes alternativas terapéuticas, se comprueba que la utilización combinada de RTE y braquiterapia alcanza buenos resultados en pacientes con tumores primarios, mientras que no se encuentran diferencias significativas entre la administración de RTE y braquiterapia frente a la administración única de RTE en aquellos pacientes con tumores en estadio más avanzado. Este hecho sugiere que esta combinación de tratamientos se indique en pacientes con tumores pequeños con escasa invasión superficial (Okawa, 1999).

Por otro lado, es controvertida la administración de dosis altas de radioterapia (RTE y braquiterapia) combinada con quimioterapia (cisplatino, 5-fluoruracilo, mitomicina), ya que se han observado graves complicaciones derivadas, como ulceración, fístulas y estenosis (Calais, 1997; Gaspar, 2000).

2.2.2. Cáncer colorrectal

La evaluación derivada del análisis de los pacientes con cáncer colorrectal tratados con braquiterapia, indica que esta técnica es útil cuando el crecimiento residual del tumor es mínimo o bien presenta recidivas microscópicas o éstas se encuentran aisladas. Asimismo, se indica que la supervivencia es mejor en aquellos pacientes que presentan enfermedad residual microscópica y que fueron tratados con RTE en el postoperatorio (Martínez-Monge, 1998)

2.2.3. Otros cánceres digestivos: anal, colangiocarcinoma, hepático, páncreas

Pese a que la combinación de RTE y braquiterapia-PDR en el tratamiento del cáncer anal

se considera altamente efectiva (control tumoral en 83% de los pacientes), se ha observado una alta toxicidad (necrosis), bien porque la dosis seleccionada fuera demasiado alta, bien porque no se eligiera correctamente el área a irradiar. Asimismo, hay que tener en cuenta que en pacientes que presentan este tipo de cáncer ha de procurarse que el tratamiento elegido no altere la función del esfínter (Roed, 1996; Gerard, 1998). En el estudio de Roed et al. (1996) se comprobó que los resultados obtenidos en materia de preservación del esfínter fueron inferiores a los obtenidos en la literatura científica con tratamiento de radioterapia convencional; sin embargo, en el posterior de Gerard (1998) tal preservación se alcanzó en el 88% de los pacientes.

El pronóstico de los pacientes que presentan un colangiocarcinoma es muy pobre, con una supervivencia a los 5 años inferior al 10%. Además, la mayoría de los tumores no son resecables, por lo que el tratamiento se aplica con fines paliativos. La administración conjunta de braquiterapia y RTE aumenta la supervivencia de los pacientes a una mediana de 14,5 meses, frente a la de 3 meses que se consigue si a los pacientes se les realiza un drenaje biliar (Milella, 1998).

Aquellos pacientes con más de tres metástasis hepáticas confinadas en el lóbulo, inclusión bilobular o fuera del hígado, son considerados malos candidatos para someterse a una resección quirúrgica. Los resultados obtenidos tras la aplicación de braquiterapia con ¹²⁵I presentan una mejoría en el control local (23%) a los 5 años, incluyendo a estos pacientes con peor pronóstico. Sin embargo, en esta serie, el 50% de los pacientes fallecieron de recidivas en el hígado y más del 30% por enfermedad tumoral extrahepática (Martínez-Monge, 1999).

Dado el escaso número de pacientes (15) con cáncer de páncreas incluidos en la serie en la que se evalúa el efecto del paladio 103, no procede establecer conclusiones sobre la efectividad de la braquiterapia asociada a quimiorradioterapia.

2.3. Cáncer respiratorio

Cáncer de pulmón

En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, inoperable, la combinación de RTE y braquiterapia-HDR ha presentado mayor control local y mayor supervivencia que en aquellos pacientes tratados únicamente con RTE.

Sin embargo, el efecto adverso más importante que se le ha asociado es la hemoptisis; esta complicación ha mostrado correlación con la histología y localización tumoral (Huber, 1997).

La utilización de la braquiterapia-HDR en tumores endobronquiales se ha considerado como tratamiento efectivo cuando éstos son pequeños. A pesar de la toxicidad tardía derivada, parece necesario seleccionar cuidadosamente a los pacientes a los que aplicar esta técnica (Pérol, 1997).

2.4. Cáncer de la cavidad oral (labio, lengua) y laringe

En la comparación entre braquiterapia-HDR y braquiterapia-LDR en pacientes con carcinoma de lengua, se comprueba que con HDR el control local se alcanzaba en todos los enfermos, mientras que la tasa de control local al año y dos años para la braquiterapia-LDR era 86%. Además, la distribución de la dosis era más homogénea cuando se trataba de braquiterapia-HDR (Inoue, 1996).

Es importante tener en cuenta que la administración combinada de RTE con braquiterapia intersticial puede ser agresiva en pacientes con cáncer orofaríngeo, máxime cuando son necesarias dos anestésicos generales para colocar y retirar el implante. Asimismo, esta combinación se ha asociado con toxicidad aguda significativa (Horwitz, 1997).

En los pacientes con tumores en fosa amigdalina y en paladar blando, la tasa actuarial de supervivencia sin recidivas locales a los 3 años no fue significativamente diferente entre la braquiterapia-HDR y la braquiterapia-PDR. Al comparar con controles históricos, los cuales únicamente habían recibido RTE, los pacientes tratados con braquiterapia intersticial presentaban un control local superior (Levendag, 1997).

2.5. Cáncer genitourinario

Para utilizar la braquiterapia en pacientes con cáncer de vejiga urinaria es necesaria la selección cuidadosa de los mismos. Asimismo, si se combina con RTE, es importante recordar la necesidad de preservar la función vesical (González, 1999).

El pronóstico de los pacientes que presentan un cáncer de pene dependerá del tamaño tumoral y del grado de infiltración del tumor

primario. La aplicación de braquiterapia intersticial en este tipo de tumores aún se encuentra en fase de investigación (Rozan, 1995).

2.6. Tumores del sistema nervioso central

El tratamiento de aquellos pacientes que presentan tumores cerebrales aún no está bien establecido. Es necesario valorar aspectos como calidad de vida de los pacientes y el coste de dicho tratamiento. La aplicación de braquiterapia en tumores cerebrales iniciales ha presentado una baja tasa de complicaciones, ya que se elimina la radiación completa que se producía con la radioterapia convencional (Bogart, 1999).

La administración de dos alternativas radioterápicas (RTE vs RTE + braquiterapia) en pacientes con astrocitoma maligno no ha mostrado diferencias significativas en cuanto a la mediana de supervivencia de estos pacientes (13,2 y 13,8 meses, respectivamente). Por ello se deduce que la intensificación de la dosis de radiación es improbable que mejore significativamente la supervivencia en este grupo de pacientes (Laperriere, 1998).

Los datos derivados de la serie de pacientes con glioblastoma parecen indicar que la administración de braquiterapia puede tener un efecto adicional en reducir la capacidad proliferativa del tumor tratado con terapia convencional: cirugía y RTE (Siddiqi, 1998).

2.7. Tumores oculares

En los pacientes con melanoma ciliocoroidal se comprobó, tras el tratamiento con braquiterapia, que la mayor pérdida visual correspondía a aquellos enfermos que presentaban mayor riesgo de mortalidad asociada al tumor (Char, 1996).

2.8. Miscelánea

En los pacientes con sarcoma de tejidos blandos con metástasis o dispersión tumoral por las extremidades, la terapia conservadora combinada con radiación ha sustituido a la amputación. Se ha comprobado que se consigue un mejor control tumoral cuando los pacientes presentan márgenes tumorales negativos (Alekhteyar, 1996; Pisters, 1996). En aquellos con márgenes tumorales positivos, la utilización combinada de RTE y braquiterapia

proporcionó un control local del 90%, frente al 59% conseguido con la administración de braquiterapia únicamente (Alekhteyar, 1996).

Los resultados derivados de la serie consultada sugieren que la braquiterapia-PDR es una alternativa radioterapéutica comparable a la braquiterapia-LDR. Sin embargo, son necesarias comparaciones posteriores con series de mayor tamaño para poder afirmar esta observación (Strand, 2000).

En los pacientes que presentan carcinoma de células basales del rostro, la administración de radioterapia (braquiterapia intersticial, contactoterapia superficial y RTE) presentó mayor tasa de fallo que en aquellos pacientes tratados con cirugía convencional. Además, los resultados cosméticos alcanzados fueron peores, por lo que parece que en esta localización tumoral debe continuarse con el tratamiento convencional (Avril, 1997).

Conclusiones

La asociación de RTE, quimioterapia concomitante basada en Cisplatino y braquiterapia, bien de alta tasa de dosis o baja tasa de dosis, se considera tratamiento estándar y, por lo tanto, de primera elección en el cáncer de cuello de útero localmente avanzado, estadio IB voluminosos-IVA. Por lo tanto, toda paciente con cáncer de cuello de útero localmente avanzado debe ser evaluada por un especialista en Oncología Radioterápica con un conocimiento profundo del área de braquiterapia.

Los tratamientos de duración inferior a los 55 días parecen ofrecer mejores resultados que los más prolongados. En cualquier caso, se siguen investigando la modalidad de braquiterapia más comparables en cada caso. Así, la PDR parece ofrecer muy buenas cifras de supervivencia en el tratamiento de tumores en estadios III y IVA; sin embargo, se trata de experiencias muy limitadas, con número de pacientes muy escaso.

El tratamiento convencional a nivel local del cáncer de mama precoz es o bien la mastectomía radical modificada o la tumorectomía seguida de radioterapia externa. En algunas pacientes, en las que sea necesario un *boost* adicional de radioterapia, éste puede realizarse con braquiterapia, especialmente por razones cosméticas, aunque no se haya establecido la superioridad de la braquiterapia como un *boost* con respecto a otro tipo de técnicas de irradiación.

En el carcinoma vulvar, la braquiterapia obtiene buenas respuestas en los casos de tumores primarios, no así en las recidivas. Sin embargo, el uso de braquiterapia en esta indicación es, hoy por hoy, marginal.

El tratamiento estándar de las recidivas vaginales de cáncer de endometrio consiste en la combinación de radioterapia externa (en aquellas pacientes no previamente irradiadas) y braquiterapia, bien intracavitaria, bien intersticial, en función del tamaño de la lesión recurrente. En pacientes previamente irradiadas, el tratamiento de elección es la braquiterapia intersticial.

El uso de braquiterapia intraluminal en cáncer de esófago está indicado como *boost* después de quimiorradiación o en aquellos

pacientes con enfermedad recurrente. No está establecida la superioridad de la braquiterapia sobre otras técnicas de sobreimpresión cuando se utiliza en enfermedad primaria o sobre otras técnicas de paliación cuando se utiliza sobre enfermedad recurrente.

El uso de braquiterapia en carcinoma colorectal, sea primario, recurrente o metastásico, es por ahora marginal. Se utiliza la braquiterapia intersticial asociada a radioterapia externa en algunos casos de cáncer irreseccable o en pacientes con contraindicación quirúrgica.

El tratamiento estándar del cáncer anal es el tratamiento exclusivo con quimiorradioterapia. El uso de braquiterapia en cáncer anal se limita a aquellos pacientes con enfermedad residual al final del tratamiento quimiorradioterápico, como alternativa a amputación abdominoperineal.

En aquellos pacientes con colangiocarcinomas que no son candidatos a cirugía radical, el uso de braquiterapia está indicado como sobreimpresión tras radioterapia externa y quimioterapia o en pacientes que presentan obstrucción tumoral maligna.

En cáncer de pulmón, el uso de braquiterapia está indicado en las siguientes situaciones:

1. Obstrucción maligna de vías aéreas, para tratamiento con braquiterapia intraluminal tipo HDR o LDR.
2. Braquiterapia permanente en pacientes no candidatos a cirugía radical, portadores de tumores precoces.

Con respecto al cáncer de lengua, está indicada la administración de braquiterapia en las siguientes situaciones:

1. Como tratamiento exclusivo en los tumores T1N0, especialmente de tipo superficial.
2. Asociado a radioterapia externa en los tumores T1N0 grandes y T2N0.

En relación al cáncer de fosa amigdalina, se ha utilizado la braquiterapia como alternativa al *boost* con radioterapia externa, aunque no existe evidencia de superioridad de una técnica sobre otra.

En relación a otros tumores de cavidad oral, como suelo de boca, mucosa bucal y encía, las indicaciones de braquiterapia son las mismas que en el caso de cáncer de lengua, administrándose bien intersticial, bien de contacto, según localización en aquellos pacientes con tumores T1N0 superficiales, y asociándose a radioterapia externa en tumores T1N0 grandes o T2N0

En el cáncer de vejiga la experiencia es muy limitada, habiéndose empleado tras cistectomía parcial y junto con radioterapia externa en programas de preservación de vejiga, fundamentalmente en estadios intermedios.

El uso de braquiterapia temporal con yodo 125 tras resección quirúrgica en cáncer de cerebro, y asociada a radioterapia externa, ha sido considerado el mejor tratamiento disponible durante la última década. Sin embargo,

en la actualidad se viene discutiendo su uso, en función de la selección de pacientes y la utilización de otras técnicas de sobreimpresión, como la radioterapia extereotáxica.

El uso de braquiterapia, en referencia a sarcomas de tejidos blandos, está indicado en las siguientes situaciones:

1. Como *boost* después de cirugía, junto con radioterapia externa.
2. Como tratamiento exclusivo en lesiones superficiales de pequeño tamaño, tras cirugía.
3. En enfermedad recurrente.

El uso de braquiterapia está especialmente indicado en aquellos basaliomas o carcinomas epidermoides de piel superficiales, cuya resección quirúrgica implicaría una alteración cosmética importante.

Referencias bibliográficas

1. **Akagi Y, Hirokawa Y, Kashimoto K, Ota S, Kenjo M, Ito A, et al.** Treatment outcome of definitive endoesophageal brachytherapy for epithelial or intramucosal esophageal cancer. *Nippon Acta Radiologica* 1999; 59: 884-7.
2. **Alekhteyar KM, Leung DH, Brennan MF, Harrison LB.** The effect of combined external beam radiotherapy and brachytherapy on local control and wound complications in patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremity with positive microscopic margin. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996; 36(2): 321-4.
3. **Avril MF, Auperin A, Margulis A, Gerbault A, Duvillard P, Benhamou E, et al.** Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *British Journal of Cancer* 1997; 76(1): 100-6.
4. **Bogart JA, Ungureanu C, Shihadeh E, Chung CT, King GA, Ryu S, et al.** Resection and permanent I-125 brachytherapy without whole brain irradiation for solitary brain metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Journal of Neuro-Oncology* 1999; 44: 53-7.
5. **Calais G, Dorval E, Louisot P, Bourlier P, Klein V, Chapet S, et al.** Radiotherapy with high dose rate brachytherapy boost and concomitant chemotherapy for stage IIB and III esophageal carcinoma: results of a pilot study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 38(4): 769-75.
6. **Char DV, Kroll S, Quivey JM, Castro J.** Long term visual outcome of radiated uveal melanomas in eyes eligible for randomisation to enucleation versus brachytherapy. *British Journal of Ophthalmology* 1996; 80: 117-24.
7. **Dinges S, Harder C, Wurm R, Buchali A, Blohmer J, Gellermann J, et al.** Combined treatment of inoperable carcinomas of the uterine cervix with radiotherapy and regional hyperthermia. Results of a phase II trial. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 (10): 517-21.
8. **Eisbruch A, Robertson JM, Johnston CM, Tworek J, Reynolds KR, Roberts JA, et al.** Bromodeoxyuridine alternating with radiation for advanced uterine cervix cancer: a phase I and drug incorporation study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 31-40.
9. **El-Baradie MM, Inoue T, Inoue T, Fournier-Bidoz N.** High dose rate and medium dose rate brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix: five year clinical experience of Osaka University Hospital. *Journal of Brachytherapy International* 1997; 13: 261-9.
10. **Fourquet A, Campana F, Mosseri V, Cetingoz R, Luciani S, Labib A, et al.** Iridium-192 versus cobalt-60 boost in 3-7 cm breast cancer treated by irradiation alone: final results of a randomized trial. *Radiotherapy and Oncology* 1995; 34: 114-20.
11. **Fritz P, Berns C, Anton HW, Hensley F, Assman J, Flentje M, et al.** PDR brachytherapy with flexible implants for interstitial boost after breast-conserving surgery and external beam radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology* 1997; 45: 23-32.
12. **Gaspar LE, Qian C, Kocha WI, Coia LR, Herskovic A, Graham M, et al.** A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07). *Cancer* 2000; 88: 988-95.
13. **Gerard JP, Ayzac L, Hun D, Romestaing P, Coquard R, Ardiet JM, et al.** Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluoruracil-cisplatinum. Long-term results in 95 patients. *Radiotherapy and Oncology* 1998; 46: 249-56.
14. **González C, van der Veen JH, Ypma AFGVM, Blank LECM, Hoestra CJ, Veen RE.** Braquiterapia en el cáncer de vejiga urinaria. *Arch Esp de Urol* 1999; 52(6): 655-61.
15. **Han I, Malviya V, Chuba P, Orton C, Devi S, Deppe G, et al.** Multifractionated high-dose-rate brachytherapy with concomitant daily teletherapy for cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 1996; 63: 71-77.
16. **Harima Y, Nagata K, Harima K, Oka A, Ostapenko VV, Shikata N, et al.** Bax and Bcl-2 protein expression following radiation therapy versus radiation plus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 132-8.

17. **ECRI.** Healthcare Product Comparison System. Brachytherapy systems, remote afterloading. ECRI, January 2000.
18. **Horwitz EM, Frazier AJ, Vicini FA, Clarke DH, Edmundson GK, Keidan RD, et al.** The impact of temporary iodine-125 interstitial implant boost in the primary management of squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Head Neck* 1997; 19: 219-26.
19. **Hsu WL, Wu CJ, Jen YM, Yen SH, Lin KT, Ger LP, et al.** Twice-per-day fractionated high versus continuous low dose rate intracavitary therapy in the radical treatment of cervical cancer: a nonrandomized comparison of treatment results. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995; 32(5): 1425-31.
20. **Hsu WL, Shueng PW, Jen YM, Wu CJ, Liu HS, Su CC, et al.** Concurrent 5-fluoruracil, daily low-dose cisplatin, and radiotherapy in stage IIIB cervical cancer. *Am J Clin Oncol* 1996; 19(3): 263-7.
21. **Huber RM, Fischer R, Hautmann H, Pöllinger B, Wendt T, Müller-Wening D, et al.** Palliative endobronchial brachytherapy for central lung tumors. A prospective, randomized comparison of two fractionation schedules. *Chest*, 1995; 107(2): 463-9.
22. **Huber RM, Fischer R, Hautmann H, Pöllinger B, Hüabinger K, Wendt T.** Does additional brachytherapy improve the effect of external irradiation? A prospective, randomized study in central lung tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 38(3): 533-40.
23. **Inoue T, Teshima T, Murayama S, Shimizutani K, Fuchihata H, et al.** Phase III trial of high and low dose rate interstitial radiotherapy for early oral tongue cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996; 36(5): 1201-4.
24. **John M, Flam M, Caplan R, Rotman M, Quivey J, Steinfeld A et al.** Final results of a phase II chemoradiation protocol for locally advanced cervical cancer: RTOG 85-15. *Gynecologic Oncology* 1996; 61: 221-6.
25. **Koumantakis D, Haralambakis Z, Koulourakis M, Mazonakis M, Haldeopoulos D, Papageorgiou N, et al.** A pilot study on concurrent platinum chemotherapy and intracavitary brachytherapy for locally advanced cancer of the uterine cervix. *British Journal of Radiology* 1998; 71: 552-7.
26. **Kulhavy M, Sur RK, Levin VC, Donde B, Luhana F.** Optimization of single-fraction high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer: a preliminary report. *Endocurietherapy/Hyperthermia Oncology* 1995; 11: 235-9.
27. **Lambin P, Kramar A, Haie-Meder C, Castaigne D, Scalliet P, Bouzy J.** Tumor size in cancer of the cervix. *Acta Oncologica* 1998; 37(7,8): 729-34.
28. **Laperriere NJ, Leung PMK, McKenzie S, Milosevic M, Wong S, Glen J, et al.** Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 41(5): 1005-11.
29. **Levendag PC, Schmitz PI, Jansen PP, Senan S, Eijkenboom WMH, Sipkema D, et al.** Fractionated high-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy: first clinical experience in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa and soft palate. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 38(3): 497-506.
30. **Maingon P, D'Hombres A, Truc G, Barillot I, Michiels C, Bedenne L, et al.** High dose rate brachytherapy for superficial cancer of the esophagus. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 46(1): 71-6.
31. **Martínez-Monge R, Nag S, Martin EW.** 125 Iodine brachytherapy for colorectal adenocarcinoma recurrent in the pelvis and paraortics. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 42(3): 545-50.
32. **Martínez-Monge R, Nag S, Nieroda CA, Martin EW.** Iodine-125 brachytherapy in the treatment of colorectal adenocarcinoma metastatic to the liver. *Cancer* 1999; 85: 1218-25.
33. **Martínez-Monge R, Nag S, Martin EW.** Three different intraoperative radiation modalities (electron beam, high-dose-rate brachytherapy, and iodine-125 brachytherapy) in the adjuvant treatment of patients with recurrent colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1999; 86(2): 236-47.
34. **Maulard C, Housset M, Brunel P, Delanian S, Taurelle R, Baillet F.** Use of perioperative or split-course interstitial brachytherapy techniques for salvage irradiation of isolated local recurrences after conservative management of breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1995; 18(4): 348-52.
35. **Milella M, Salvetti M, Cerrotta A, Cozzi G, Uslenghi E, Tavola A, et al.** Interventional radiology and radiotherapy for inoperable cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Tumori* 1998; 84: 467-71.
36. **Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grygsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al.** Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J of Med*, 1999; 340(15): 1137-1143.

37. **Murakami M, Kuroda Y, Okamoto Y, Kono K, Yoden E, Kusumi F, et al.** Neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy followed by definitive high-dose radiotherapy or surgery for operable thoracic esophageal carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 40(5): 1049-59.
38. **Nag S, Martínez-Monge R, Copeland LJ, Vacarello L, Lewandowski GS.** Perineal template interstitial brachytherapy salvage for recurrent endometrial adenocarcinoma metastatic to the vagina. *Gynecologic Oncology* 1997; 66: 16-19.
39. **Nag S, Martínez-Monge R, Mills J, Bauer C, Grecula J, Nieroda C, et al.** Intraoperative high dose rate brachytherapy in recurrent or metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(1):16-22.
40. **Nag S, Martínez-Monge R, Selman AD, Copeland LJ.** Interstitial Brachytherapy in the management of primary carcinoma of the cervix and vagina. *Gynecologic Oncology* 1998; 70: 27-32.
41. **Nomoto Y, Shouji K, Toyota S, Sasaoka M, Murashima S, Ooi M, et al.** High dose rate endobronchial brachytherapy using a new applicator. *Radiotherapy and Oncology* 1997; 45: 33-7.
42. **Nori D, Merimsky O, Osian AD, Heffernan M, Cortes E, Turner JW, et al.** Palladium 103: a new radioactive source in the treatment of unresectable carcinoma of the pancreas: a phase I/II study. *Journal of Surgical Oncology* 1996; 61: 300-5.
43. **Ofiara L, Roman T, Schwartzman K, Levy RD.** Local determinants of response to endobronchial high-dose rate brachytherapy in bronchogenic carcinoma. *Chest*, 1997; 112: 946-53.
44. **Okawa T, Dokiya T, Nishio M, Hishikawa Y, Morita K, and Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Study Group.** Multi-institutional randomized trial of external radiotherapy with and without intraluminal brachytherapy for esophageal cancer in Japan. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999; 45(3): 623-8.
45. **Pérol M, Caliandro R, Pommier P, Malet C, Montbarbon X, Carrie C, et al.** Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high-dose rate brachytherapy. Results of a pilot study. *Chest*, 1997; 111: 1417-23.
46. **Petereit DG, Sakaria JN, Chappell R, Fowler JF, Hartmann TJ, Kinsella TJ et al.** The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995; 32(5): 1301-7.
47. **Pisters PWT, Harrison LB, Leung DHY, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF.** Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 1996; 14(3): 859-68.
48. **Pohar S, Hoffstetter S, Peiffert D, Luporsi E, Pernot M.** Effectiveness of brachytherapy in treating carcinoma of the vulva. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995; 32(5): 1455-60.
49. **Polgár C, Major T, Somogyi A, Fodor J, Tóth J, Sulyok Z, et al.** Sole brachytherapy of the tumor bed after breast conserving surgery: A new radiotherapeutic strategy for patients at low risk of local relapse. *Neoplasma* 1999; 46(3): 182-9.
50. **Roed H, Engelholm SA, Svendsen LB, Rosendal F, Olsen KJ.** Pulsed dose rate brachytherapy of anal carcinoma. *Radiotherapy and Oncology* 1996; 41: 131-4.
51. **Rogers CL, Freel JH, Speiser BL.** Pulsed low dose rate brachytherapy for uterine cervix carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999; 43(1): 95-100.
52. **Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al.** Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-53.
53. **Rotmensch J, Connell PP, Yamada D, Waggoner SE, Mundt AJ.** One versus two intracavitary brachytherapy applications in early-stage cervical cancer patients undergoing definitive radiation therapy. *Gynecologic Oncology* 2000; 78: 32-38.
54. **Rozan R, Albuissou E, Giraud B, Donnarieix D, Delannes M, Pigneus J, et al.** Interstitial brachytherapy for penile carcinoma: a multicentric survey (259 patients). *Radiotherapy and Oncology* 1995; 36: 83-93.
55. **Siddiqi SN, Provias J, Laperriere N, Bernstein M.** Effects of iodine-125 brachytherapy on the proliferative capacity and histopathological features of glioblastoma recurring after initial therapy. *Neurosurgery* 1997; 40(5): 910-8.
56. **Strnad V, Lotter M, Grabenbauer G, Sauer R.** Early results of pulsed-dose-rate interstitial brachytherapy for head and neck malignancies after limited surgery. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 46(1): 27-30.
57. **Sur RK, Donde B, Levin CV, Pacella JA, Uijss RR, Luhana F, et al.** Fractionated high dose rate intraluminal brachytherapy alone in palliation of advanced esophageal cancer: preliminary report of a randomized prospective trial. *Endocurietherapy/Hyperthermia Oncology* 1996; 12: 205-11.

58. **Swift PS, Purser P, Roberts LW, Pickett B, Powell CB, Phillips TL.** Pulsed low dose rate brachytherapy for pelvic malignancies. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 37(4): 811-7.
59. **Taal BG, Aleman BMP, Koning CCE, Boot H.** High dose rate brachytherapy before external beam irradiation in inoperable oesophageal cancer. *British Journal of Cancer* 1996; 74: 1452-7.
60. **Taal BG, Aleman BMP, Koning CCE, Boot H.** Modulation of toxicity following external beam irradiation preceded by high-dose rate brachytherapy in inoperable oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A(10): 1815-8.
61. **Tan CC, Freeman JG, Holmes GKT, Benghiat A.** Laser therapy combined with brachytherapy for the palliation of malignant dysphagia. *Singapore Med J* 1998, 39(5): 202-7.
62. **Tewari K, Cappuccini F, Brewster WR, DiSaia PJ, Berman ML, Manetta A, et al.** Interstitial brachytherapy for vaginal recurrences of endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology* 1999; 74: 416-22.
63. **Tombolini V, Bonanni A, Valeriani M, Zurlo A, Vitturini A.** Brachytherapy for squamous cell carcinoma of the lip. The experience of the Institute of Radiology of the University of Rome «La Sapienza». *Tumori*, 1998; 84: 478-82.
64. **Tubiana-Mathieu N, Bonnier P, Delaby F, Murraciale X, Lejeune C, Hadjadj DJ, et al.** Treatment of carcinoma of the uterine cervix with concomitant cisplatin, 5-fluoruracil and split course hyperfractionated radiotherapy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 1998; 77: 95-100.
65. **Yanagi H, Kusunoki M, Yamamura T.** The effectiveness of preoperative intraluminal brachytherapy in preventing wall penetration and nodal involvement of rectal carcinomas. *Surg Today* 2000; 30: 410-5.

