

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Radioterapia intraoperatoria en sarcomas de tejidos blandos en extremidades y retroperitoneo: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Intraoperative radiotherapy in soft tissue sarcomas of the extremities and retroperitoneum: review of the evidence and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Sara Mendoza-Díaz¹, Juanita Martínez-Villacrés², Alfonso Márquez-Ustáriz³, Luis Meneses-Riascos¹, Eduardo Guerrero-Lizcano⁴, Alex Alvarez-Martinez⁴, Andrea Marcela Zuluaga-Liberato⁵, Carlos Lehmann-Mosquera⁶, Mauricio García-Mora⁶, Iván Mariño-Lozano⁶, Holman Ballesteros-Gómez⁴, Javier Ángel-Aristizábal⁶, Carlos Alfonso Duarte-Torres⁶, Raúl Suárez-Rodríguez⁶, Luis Felipe Torres-Silva⁴, José Alejandro Esguerra-Cantillo⁴, Sandra Esperanza Díaz-Casas⁶

¹ Residente de la Especialización en Oncología Radioterápica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

² Especialista en entrenamiento de la Especialización en Cirugía de Mama y Tejidos Blandos, convenio Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

³ Especialista en entrenamiento de la Especialización en Cirugía Oncológica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁴ Grupo Área de Oncología Radioterápica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁵ Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁶ Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 08/05/2023

Fecha de aceptación: 13/12/2023

Disponible en internet: 27/03/2024

Citación:

Mendoza-Díaz S, Martínez-Villacrés J, Márquez-Ustáriz A, Meneses-Riascos L, Guerrero-Lizcano E, Alvarez-Martinez A, *et al.* Radioterapia intraoperatoria en sarcomas de tejidos blandos en extremidades y retroperitoneo: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia. *Rev Col Cancerol.* 2024;28(1):57-68. <https://doi.org/10.35509/01239015.974>

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Correspondencia

Sandra Esperanza Díaz-Casas
Unidad Funcional Seno y Tejidos Blandos,
Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.
C., Colombia.

Correo electrónico: sdiaz@cancer.gov.co

Abstract

Soft tissue sarcomas are low-incidence tumors, representing 1% of malignant tumors in adults (1). Surgery is the mainstay of treatment, with curative intent; nevertheless, due to the high risk of local recurrence, other multimodal treatment strategies have been used, both neoadjuvant and adjuvant. Intraoperative radiotherapy is an alternative that has been used in conjunction with neoadjuvant or adjuvant radiation therapy. Given that there are no controlled clinical trials that respond to the benefit of intraoperative radiotherapy in the management of patients with soft tissue sarcomas of the extremities and retroperitoneum, a literature review was conducted on the evidence of intraoperative radiotherapy in local control, overall survival, disease-free survival, and safety, in order to establish precise indications for intraoperative radiotherapy in patients with soft tissue sarcomas located in the extremities and retroperitoneum at the Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia).

Keywords: radiotherapy; surgical procedures, operative; electrons; radiation dosage; sarcoma; soft tissue neoplasms; general surgery.

Resumen

Los sarcomas de tejidos blandos son tumores de baja incidencia que representan el 1% de los tumores malignos en adultos (1). La cirugía es el pilar fundamental del tratamiento con intención curativa, pero debido al alto riesgo de recurrencia local, se han utilizado otras estrategias de tratamiento multimodal, tanto neoadyuvante como adyuvante, siendo la radioterapia intraoperatoria una alternativa que se ha usado en conjunto con radioterapia neoadyuvante o adyuvante. Debido a que no existen ensayos clínicos controlados que den respuesta al beneficio que otorga la radioterapia intraoperatoria en el manejo de pacientes con sarcomas de tejidos blandos en extremidades y retroperitoneo, se realizó una revisión no sistemática de la literatura respecto al control local, la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y la seguridad de la radioterapia intraoperatoria, como base para establecer indicaciones precisas sobre su aplicación en pacientes con sarcomas de tejidos blandos localizados en extremidades y retroperitoneo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Palabras clave: radioterapia; procedimientos quirúrgicos operativos; electrones; dosis de radiación; sarcoma; neoplasias de los tejidos blandos; cirugía general.

Introducción

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) son un tipo de neoplasia de origen mesenquimal poco frecuente y representan el 1% de los tumores malignos en adultos (1). Según datos de la *American Cancer Society*, para el 2022 se esperaban 13190 casos nuevos en Estados Unidos, con una mortalidad estimada de 5130 por esta causa por cada 100000 habitantes (2). Según el registro de la base de datos de la Unidad Funcional (UF) de Seno y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología (INC), desde julio del año 2020 y hasta julio del año 2022, se reportaron 125 casos nuevos de STB y, de estos, 62 se localizaron en extremidades y 63 en retroperitoneo (3).

Los STB abarcan más de 70 subtipos histopatológicos y la mayoría se localizan en extremidades (43%), seguidos por la localización retroperitoneal (19%), la intraabdominal (15%) y el tronco (10%) (4).

La cirugía es el pilar del tratamiento en los tumores de tejidos blandos y tiene como objetivo principal lograr márgenes oncológicos negativos para disminuir el riesgo de recaída local y, de esta forma, mejorar la supervivencia global (SG) (5). A diferencia de los sarcomas en extremidades, en el retroperitoneo no se pueden lograr márgenes amplios (>2 cm), por lo que la tendencia actual es intentar tener el mayor porcentaje de márgenes negativos, lo que generalmente implica realizar resecciones multiviscerales (6).

La radioterapia (RT) es una alternativa de tratamiento multimodal utilizada para mejorar el control local en pacientes con STB y, en la actualidad, esta se puede administrar en el contexto neoadyuvante o adyuvante. Históricamente, los pacientes con STB retroperitoneales tratados con RT neoadyuvante, en comparación con la RT adyuvante, demostraron una disminución en la recaída local en el grupo neoadyuvante del 16% frente al 47% en el escenario adyuvante y sin beneficio en la SG (7-8). En pacientes con STB en extremidades y tratados con RT neoadyuvante o adyuvante, no se evidenciaron diferencias en la recaída local (53% vs. 47% respectivamente) ni en la SG, pero sí se reporta una mayor tasa de complicaciones a nivel de la herida quirúrgica en los pacientes sometidos a RT neoadyuvante (35% vs. 17%) (8). En las dos localizaciones, tanto retroperitoneo como extremidades, la radioterapia intraoperatoria (RIO) se ha descrito como una alternativa al tratamiento que permite brindar un refuerzo para completar las dosis terapéuticas, siempre combinada con RT externa neoadyuvante o adyuvante, en pacientes de alto riesgo para recaída local (9).

El INC cuenta con el único acelerador lineal de electrones móvil que permite la administración de la RIO en el país. Por esta razón, y al tener en cuenta las consideraciones clínicas anteriormente expuestas (como completar las dosis terapéuticas), el Grupo Área de Oncología Radioterápica, la Unidad de Oncología Clínica y la UF de Seno y Tejidos Blandos tomaron la decisión de evaluar la evidencia disponible para definir los criterios de selección para aplicar esta técnica en las pacientes con STB en extremidades y retroperitoneo en el INC.

Objetivos

1. Revisar la evidencia actual disponible sobre el uso de RIO con emisión de electrones en el manejo de pacientes con STB en extremidades y retroperitoneo.
2. Comparar la seguridad en términos de toxicidad de la RIO frente al tratamiento radioterápico estándar.
3. Establecer un flujograma de tratamiento para la selección de los pacientes con STB en extremidades y retroperitoneo que sean candidatos a tratamiento con RIO.

Metodología

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura, para lo cual se conformó un grupo compuesto por especialistas en cirugía de seno y tejidos blandos, oncología radioterápica, oncología clínica y especialistas en formación en estas mismas especialidades, así como epidemiólogos clínicos, quienes realizaron la búsqueda, la selección, la extracción, la calificación y la síntesis de la evidencia.

Búsqueda de la información

Para la búsqueda de evidencia se utilizaron como fuentes de información las bases de datos bibliográficas: Pubmed/Medline y Embase, a la vez que se emplearon términos MeSH (*Medical Subject Headings*), Emtree y de texto libre, los cuales se articularon utilizando etiquetas de campo, operadores de proximidad y booleanos. Los términos de la búsqueda fueron: *radiotherapy, radiation therapy, radiation, electrons, soft tissue, sarcoma, radiotherapy dosage, intraoperative care* e *IORT*.

Los filtros aplicados para la consulta fueron: literatura publicada y disponible desde enero del año 1980 hasta enero del año 2023, en idiomas español o inglés. Se obtuvieron un total de 74 artículos.

Selección y síntesis de la evidencia

Para la selección de la evidencia se aplicó un nuevo filtro por tipo de artículo, siendo de interés los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y no aleatorizados de fase II (dado que para el tema

no existen publicaciones de artículos fase III), las guías de práctica clínica y los consensos; con lo anterior, el número de documentos se redujo a 41 artículos, 2 guías de práctica clínica de la *ESTRO-ACROP (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology / Advisory Committee for Radiation Oncology Practice)* y la *ASTRO (American Society for Radiation Oncology)* y 1 consenso de la *ABS (American Brachytherapy Society)* para la realización de RIO.

Cinco autores (Mendoza-Díaz, Martínez-Villacrés, Márquez-Ustáriz, Meneses-Riascos, Díaz-Casas) revisaron de forma independiente los 41 artículos que contenían los ejes temáticos de la revisión, de los cuales 13 eran sobre STB en extremidades (11 retrospectivos y 2 prospectivos) y 28 sobre STB en retroperitoneo (22 retrospectivos, 5 prospectivos y 1 análisis *SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results)*), así como las 2 guías de práctica clínica y el consenso.

La extracción de los datos se realizó bajo la supervisión de uno de los docentes del servicio (Díaz-Casas), quien indicó a dos autores (Mendoza-Díaz y Meneses-Riascos) cómo consolidar la información sobre el diseño de los estudios, los objetivos, los resultados y el análisis de los subgrupos, así como las recomendaciones de las GPC.

En la síntesis de la evidencia únicamente participaron los dos autores referidos en esta sección.

Análisis, discusión y establecimiento de flujogramas para el abordaje terapéutico

Posterior a la síntesis de la evidencia, los especialistas en entrenamiento (Mendoza-Díaz y Meneses-Riascos) presentaron los resultados de la revisión narrativa en una reunión en conjunto con los tres grupos involucrados (Seno y Tejidos Blandos, Oncología Radioterápica y Oncología Clínica). En esta sesión estuvieron presentes especialistas de los tres campos, así como otros especialistas en entrenamiento. La discusión incluyó la experiencia institucional del tratamiento de sarcomas de tejidos blandos en extremidades y retroperitoneo con radioterapia intraoperatoria y, como resultado de la discusión abierta basada en la evidencia disponible para el tratamiento multidisciplinario de esta patología, se establecieron las indicaciones en un flujograma para el uso de RIO en pacientes con sarcomas de tejidos blandos en el INC.

Síntesis de la evidencia

Generalidades de la RIO

La RIO es una técnica de tratamiento que consiste en la aplicación precisa de una fracción única de altas dosis de radiación ionizante en el acto quirúrgico, con una exposición mínima de los tejidos circundantes sanos, los cuales se desplazan y protegen durante el procedimiento. El volumen objetivo, generalmente, incluye el lecho tumoral después de la resección completa o de la enfermedad restante si no se logró una resección completa y, de forma usual, la RIO se utiliza como un refuerzo de RT externa, ya que la RIO permite que las estructuras radiosensibles o los órganos en riesgo pueden evitar, efectivamente, la exposición a estas cargas al excluirlos quirúrgicamente del campo de radiación.

Además, el riesgo de una recaída local se minimiza, porque la definición del volumen de destino se realiza bajo control visual directo, ya que los márgenes de seguridad se pueden mantener al mínimo y se acorta el tiempo total de tratamiento (10).

Modalidades de la RIO

Se han descrito diferentes mecanismos para la administración de la RIO: con haces de electrones, rayos X y braquiterapia de alta tasa de dosis, sin embargo, en esta revisión nos centraremos en RIO con electrones (RIOe).

La RIOe se puede aplicar mediante LINAC (acelerador lineal, según sus siglas en inglés) convencionales montados en salas de cirugía especializadas o mediante pequeños LINAC móviles, utilizados específicamente para RIO. La mayoría de los LINAC son capaces de entregar entre 4 MeV y 12 MeV de electrones (algunos van de 15 MeV a 20 MeV), los cuales cubren profundidades de tejido de hasta 4 cm. La RIO con acelerador lineal móvil puede ser llevada a cabo con diferentes equipos, uno de ellos denominado Mobetron (disponible en el INC) es un acelerador lineal portátil, el cual genera rayos de electrones de diferentes energías (4 MeV, 6 MeV, 9 MeV o 12 MeV, lo cual permite una profundidad de tratamiento entre 1 cm y 4 cm) (10-11).

El Mobetron puede ser configurado utilizando uno de los 45 aplicadores de diferentes formas,

tamaños, ángulos de bisel y diámetros, donde los aplicadores están hechos de acero o plástico para restringir el campo de radiación lateralmente, sin embargo, estos aplicadores son rígidos, por lo que son difíciles de usar en sitios de difícil acceso (pelvis y cavidades estrechas) y pueden tratar un diámetro máximo de 15 cm, por lo tanto, volúmenes más grandes requieren de campos de tratamiento múltiples (10).

Después de la resección quirúrgica del tumor, el oncólogo radioterápico y el cirujano de tejidos blandos definen el volumen objetivo, donde los tejidos radiosensibles no involucrados pueden ser desplazados o cubiertos por blindaje de plomo. Posteriormente, se elige un aplicador de tamaño apropiado, se coloca manualmente y se fija a la mesa de cirugía. Antes de la radiación, el eje del aplicador debe alinearse correctamente con el eje del LINAC en una distancia definida, esto se puede lograr ya sea mediante un enlace directo entre el aplicador y el LINAC (acoplamiento rígido) o utilizando un sistema de guía de rayo láser sin contacto directo entre el aplicador y el LINAC (*air-docking*) (12).

Los aceleradores RIO móviles tienen movilidad limitada, lo que requiere que el paciente y la mesa de operaciones se mueva en dirección al acelerador y, en ocasiones, requieren cambios en la posición del paciente.

Una vez el Mobetron se encuentra adecuadamente posicionado y en compañía del físico médico, se revisan las curvas de dosimetría para asegurar que la dosis, la energía y la profundidad son las adecuadas para el caso individual del paciente y se procede a hacer la entrega del tratamiento, posterior a lo cual se retiran los aplicadores y las protecciones y continúa el acto quirúrgico con el cierre por planos por parte del cirujano (10-12).

La dosis y la energía de RIO dependen de la cantidad de enfermedad residual después de la resección y del volumen tratado. Para los pacientes con tumores completamente resecaos y márgenes negativos, generalmente se formula una dosis de RIO de 10 Gy; para un lecho tumoral resecaos con márgenes microscópicos positivos la dosis es de 12,5 Gy a 15 Gy, y para la enfermedad residual macroscópica, la dosis es entre 15 Gy y 20 Gy, según la extensión del tumor residual y el volumen tratado. Por otra parte, la energía electrónica se selecciona de acuerdo con la profundidad de penetración deseada y varían típicamente entre 9 MeV y 15 MeV (13).

Cuando se decide utilizar un *boost* o un refuerzo del tratamiento convencional con radiación externa, hay dos posibilidades, una es irradiación con transporte del paciente y otra es sin transporte del paciente, la diferencia está entre un acelerador fijo y uno portátil en el quirófano y, dependiendo de la técnica y la fuente de energía, se puede entregar el tratamiento de radiación con fotones o electrones. El dispositivo mayormente empleado es Intrabeam® (aprobado por la FDA en el año 1999) y Liac®, Mobetron®, Novac-7® o Elekta SL (14).

Resumen sobre STB en extremidades

En el contexto de los STB en extremidades, el papel de la radioterapia de haz externo (*EBRT*, según sus siglas en inglés) para prevenir la recurrencia local se ha definido en un rango de ensayos clínicos y estudios prospectivos, donde la evidencia de la RIO en pacientes con STB en extremidades no ha sido contundente, al no existir ensayos clínicos controlados que den respuesta al beneficio que otorga la RIO en el manejo de estos pacientes. Van Kampen *et al.* (15), en el 2001, presentaron un análisis retrospectivo descriptivo de un solo centro con 53 pacientes con STB en extremidades tratados con RIO (dosis mediana de 15 Gy) y terapia fraccionada posoperatoria (dosis mediana 46 Gy), donde la mediana de seguimiento fue de 41,5 meses (rango 18-94), la tasa de SG a cinco años fue del 84% y la tasa de control local a cinco años fue del 90%, evidenciando que la RIO proporcionó un excelente control local en estos pacientes.

En el 2014, Calvo *et al.* (16) realizaron un análisis retrospectivo multicéntrico en tres centros en España con programa de RIO con haz de electrones en pacientes con STB en extremidades. Se analizaron 159 pacientes, manejados con cirugía conservadora de extremidad con intención curativa, radioterapia de haz externo (dosis media de 45 Gy) y RIO (dosis media de 12,5 Gy), con un seguimiento de 53 meses

y donde el control local a cinco años fue del 82%. El control local en el campo de la RIO, la SLE y la SG a cinco años fueron de 86%, 62% y 72%, respectivamente; mientras que, en el análisis multivariado, una dosis más alta de RIO ($\geq 12,5$ Gy; HR=0,32, $p=0,02$) mantuvo una asociación significativa con el control local.

Con base en la literatura disponible, la combinación de la cirugía preservadora de extremidades, la RIO y la RT externa dan como resultado tasas de control local a cinco años del 82-97%. En el estudio retrospectivo descriptivo de Tinkle *et al.* (17), los investigadores encontraron un 58% de casos recurrentes, donde aquellos resultados parecieron al menos iguales a las principales series sin RIO, e informaron de tasas de control local a cinco años de 83-89%, considerando las proporciones mayores de pacientes con factores pronósticos desfavorables en la serie de RIO.

Aparte de los resultados oncológicos directos, los esquemas con RIO resultaron en tasas altas de conservación de la extremidad (81-100%), con buen resultado funcional (59-100%). Esto podría ser atribuido al menor volumen de dosis altas en comparación con un *boost* de RT externa, ya que el tamaño del campo se asoció claramente con una mayor toxicidad tardía en un ensayo aleatorio que utilizó *EBRT* sola (18).

En 2018, Roeder *et al.* (19) realizaron un análisis conjunto europeo que evaluó la cirugía preservadora de extremidad seguida de RIO y posteriormente *EBRT*, donde el 80% de estos pacientes tenían una enfermedad primaria, el 91% lesiones de alto grado y el 31% una histología de tipo, mayormente, liposarcoma, con resultados de resecciones R0 y R1 en el 71% y el 29% de los casos, respectivamente, con una importante tasa de control local a los cinco años del 86%; por lo que la enfermedad primaria se concluyó como el factor pronóstico más importante al margen de resección quirúrgica (19).

Tabla 1. Resumen de la evidencia RIO en STB en extremidades

Estudio	Participantes	Técnica y dosis	Seguimiento	Desenlaces
Van Kampen <i>et al.</i> (2001) (15)	63 pacientes: 48 primarios y 15 recurrentes	- RIO (dosis mediana de 15 Gy) - Terapia fraccionada posoperatoria (dosis mediana de 46 Gy)	Mediana de 41,5 meses (intervalo de 18-94 meses)	- Control local del 90% - SG del 84% a los cinco años
Calvo <i>et al.</i> (2014) (16)	159 pacientes, todos primarios	- EBRT (dosis media de 45 Gy) - RIO (dosis media de 12,5 Gy)	Mediana de 53 meses (intervalo de 4-316 meses)	- Control local del 82% - SLE del 62% - SG del 72% a los cinco años Dosis >12,5 Gy con un mejor control local en el campo de la RIO: 86%
Tinkle <i>et al.</i> (2015) (17)	26 pacientes, todos recurrentes	-15 pacientes EBRT, previo a la recurrencia (dosis media de 63 Gy) -11 pacientes recibieron EBRT + RIO (dosis media de 52 Gy)	Mediana de 34,9 meses (intervalo de 4-139 meses)	- Control local del 58% - Preservación de la extremidad: 81% - SLE del 35% - SG del 50% a los cinco años

EBRT: radioterapia de haz externo; RIO: radioterapia intraoperatoria; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad

Resumen de la evidencia de STB en retroperitoneo

En sarcomas de localización retroperitoneal, a diferencia de los sarcomas en extremidades, con frecuencia no se logran márgenes amplios y la recaída local se presenta hasta en el 50% de los pacientes, inclusive después de una resección macroscópica, lo cual constituye una justificación para la adición de RT como parte del tratamiento. La evidencia del uso de RIO proviene en su mayoría de series retrospectivas que evidencian un beneficio en el control local, sin beneficio en la supervivencia (20).

Debido a que la RT adyuvante está limitada por la tolerancia de los órganos a riesgo y que generalmente se necesitan dosis altas debido a los márgenes que con frecuencia son cercanos o positivos, se prefiere la administración de RT neoadyuvante, la cual ofrece varios beneficios que incluyen: la definición de un volumen objetivo más preciso; dosis reducidas a los órganos adyacentes a riesgo (debido a su desplazamiento por el tumor); desvitalización de las células tumorales antes de la cirugía, fibrosis y engrosamiento de la

pseudocápsula, y una posible reducción del tamaño tumoral, así como evitar retrasos en el tratamiento con RT por complicaciones posoperatorias. Todos estos beneficios se verían favorecidos con la administración de un refuerzo con RIO, sobre todo si hay márgenes cercanos o positivos en la patología quirúrgica (21-22).

Las recomendaciones planteadas por las guías internacionales como ASTRO y ESTRO-ACROP para el uso de RIO en sarcomas de retroperitoneo, así como el consenso de la Sociedad Americana de Braquiterapia para la administración de RIO, se basaron principalmente en series retrospectivas descriptivas de un solo centro que generalmente tenía un número reducido de pacientes (23), sin embargo, mostraron resultados de altas tasas de control local con toxicidad de leve a moderada.

Uno de los primeros estudios realizados en este tema fue el ensayo clínico aleatorizado realizado en el *National Cancer Institute* por Sindelar *et al.* (24) y publicado en el año 1993, el cual comparó la combinación de RIO (20 Gy) con RT externa posoperatoria (35-40 Gy) versus RT externa adyuvante (50-55 Gy); este estudio incluyó a

35 pacientes con un seguimiento de ocho años, observando un control local del 60% vs. un 20% a favor de la RIO, con una toxicidad gastrointestinal tardía significativamente menor (13% frente a 60%), pero con una tasa de neuropatía mayor (60% frente a 5%) en el brazo de la RIO.

Según la bibliografía disponible a la fecha, incluidos los datos de estudios prospectivos de fase II, la combinación de RIO y RT neoadyuvante ha descrito tasas de control local a cinco años del 51% al 89% (25).

En el año 2006, Krempien *et al.* (26), en un estudio retrospectivo descriptivo de un solo centro que incluyó a 67 pacientes que habían sido tratados con RIO con o sin RT adyuvante, mostró tasas de toxicidad gastrointestinal crónica (10%), neuropatía (8%) y estenosis ureteral (3%), donde la mayoría de los pacientes sometidos a resección incompleta (51%) observaron una tasa de control central a cinco años (RIO dentro del campo) del 72%, sin embargo, con respecto al control local (definido como rebrote o progresión dentro de la cavidad abdominal), la tasa de cinco años se redujo a solo el 40%, lo que indicó que muchas fallas locales no ocurrieron en la región de alto riesgo cubierta por la RIO, sino en la región adyacente de bajo riesgo (21). Por lo tanto, la combinación de RIO y RT adyuvante pareció ser eficaz para esterilizar la región de alto riesgo en la mayoría de los pacientes, pero la RT adyuvante por sí sola no fue capaz de controlar la enfermedad residual en las regiones adyacentes de bajo riesgo, probablemente debido a las limitaciones conocidas en la cobertura de la dosis y el volumen objetivo. Esto planteó la alternativa de si la radiación preoperatoria con o sin RIO podría ser más beneficiosa (26).

En el año 2002, Petersen *et al.* (27) realizaron un estudio retrospectivo descriptivo de un solo centro con 87 pacientes tratados con RT neoadyuvante (45-50 Gy), seguida de cirugía y RIO (mediana de 15 Gy), donde la mitad de los pacientes incluidos tenían tumores recurrentes, los cuales (la mayoría) eran tumores mayores de 10 cm y de alto grado (62%); también, el 64% de los pacientes tuvo

resecciones microscópicas y el 17% enfermedad residual macroscópica. Como resultados del estudio, los investigadores observaron una tasa control local a cinco años del 59% y una tasa de SG a cinco años del 48%. Un punto interesante fue que el margen de resección tuvo un fuerte impacto en el control local y la supervivencia global, además, se encontró toxicidad gastrointestinal grave del 18% y neuropatía grave en el 10% de los pacientes.

En el año 2001, Gieschen *et al.* (28) realizaron un estudio retrospectivo de un solo centro con 29 pacientes tratados con RT neoadyuvante (mediana de 45 Gy), seguida de resección completa macroscópica y RIO de 10-20 Gy o sin ninguna terapia adicional. Al finalizar el proceso de estudio, observaron una tasa de control local a los cinco años del 83% con RIO en comparación al 61% en pacientes sin RIO. Además, describieron una tasa de SG a los cinco años significativamente diferente del 74% frente al 30% que favorecía a los pacientes con tratamiento adicional con RIO (28).

En la experiencia del INC con la administración de la RIO en pacientes con STB en el retroperitoneo, en una cohorte de pacientes manejada entre los años 2009 y 2018, que se encuentra en proceso de publicación, se incluyó a pacientes con sarcomas retroperitoneales con grandes volúmenes tumorales, en su mayoría recurrentes, con manejo primario en instituciones no oncológicas y que requirieron de resecciones multiviscerales (82,5%) para obtener márgenes negativos. Con una mediana de seguimiento de 56,77 meses, el 47,8% de los pacientes de la cohorte presentaron una progresión de la enfermedad, en su mayoría a nivel local (86,9%), y todos los pacientes que presentaron recaída local en esta cohorte eran tumores recurrentes con tratamiento quirúrgico inicial en otra institución, encontrando un comportamiento diferencial con el control local de los pacientes con sarcomas primarios atendidos en nuestra institución, los cuales no presentaron recaídas locales. La SG en los pacientes con STB retroperitoneales a cinco años fue del 70,1%.

Tabla 2. Resumen de la evidencia de RIO en STB retroperitoneal

Estudio	Diseño	Participantes	Técnica y dosis	Seguimiento	Desenlaces
Sindelar <i>et al.</i> (1993) (24)	Fase II, retrospectivo y descriptivo	35 pacientes: 15 (RIO + EBRT) y 20 (EBRT)	RIO de 20 Gy + EBRT posoperatoria a dosis baja de 35-40 Gy vs. EBRT adyuvante de 50-55 Gy.	Mediana de ocho años	<ul style="list-style-type: none"> Control local del 60% vs. un 20% a favor del grupo de RIO. Toxicidad gastrointestinal (enteritis) a favor del grupo de RIO de 13% vs. 50%.
Krempien <i>et al.</i> (2006) (26)	Fase II, retrospectivo y descriptivo	67 pacientes: 26 primarios y 41 recurrentes	Todos: RIO (dosis media de 15 Gy). 45 pacientes con RT adyuvante adicional a EBRT.	Mediana de 30 meses	<ul style="list-style-type: none"> Control local del 40%. SG del 64%. SLE del 28% a cinco años. Control local dentro del campo de la RIO al 72% a cinco años. SG dentro del campo de cirugía R0 + RIO + EBRT al 80% y control local del 100% a 5 y 10 años. Complicaciones de grado >2 en el 21% de los casos.
Petersen <i>et al.</i> (2002) (27)	Fase II, retrospectivo y descriptivo	87 pacientes: 43 primarios y 44 recurrentes	Todos recibieron RIO (dosis media de 15 Gy). <ul style="list-style-type: none"> 43 pacientes con tumores primarios recibieron dosis media de EBRT de 48,6 Gy. 34/44 recurrentes recibieron dosis media de EBRT de 45 Gy. 	Mediana de 3,5 años	<ul style="list-style-type: none"> Control local del 59%. SLE del 29%. SG del 48% a cinco años. Control local a cinco años: 100% de resección R0, 60% en R1 y 41% en R2. Toxicidad gastrointestinal del 18% en todos los casos.
Gieschen <i>et al.</i> (2001) (28)	Fase II, retrospectivo y descriptivo	37 pacientes: 29 primarios y 8 recurrentes	Todos recibieron EBRT preoperatoria (dosis media de 45 Gy) 20 pacientes fueron tratados con RIO (dosis entre 10 Gy y 20 Gy) Comparado con 17 pacientes que recibieron radioterapia preoperatoria pero no RIO	Mediana de 38 meses	<ul style="list-style-type: none"> Control local del 59% SLE del 38% SG del 50% a cinco años <p>A cinco años, SG del 74% y control local del 83% en pacientes que recibieron RIO vs. SG del 30% y control local del 61% en los que no recibieron RIO.</p>

EBRT: radioterapia de haz externo; RIO: radioterapia intraoperatoria; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad

Complicaciones de la RIO

Se distinguen complicaciones a corto plazo (<6 meses) y tardías (>6 meses). Existen múltiples escalas que establecen las definiciones de las complicaciones y los distintos grados. Las más utilizadas en la literatura en STB en extremidad son la de la RTOG (CTCAE, que según sus siglas en inglés son: *Radiation Therapy Oncology Group* y *European Organization for Research and Treatment of Cancer*), desarrollada por la *National Institutes of Health National Cancer Institute* (29) y la *Lent-Soma* de la *NHS Foundation* (30).

Complicaciones de la RIO en STB en las extremidades

La RIO del STB en las extremidades suele tolerarse bien. Las tasas de complicaciones de heridas no parecen aumentar en comparación con la cirugía y la radioterapia externa sola. La neuropatía, como efecto adverso al tratamiento, dependerá de la dosis y su limitancia, principalmente, de la dosis única aplicada durante la RIO, en lugar de la dosis total biológicamente equivalente de la combinación de tratamiento. Con base en los datos de tumores retroperitoneales y gastrointestinales, el riesgo de neuropatía grave parece aumentar considerablemente si la dosis es >12,5 Gy; por otra parte, la necrosis ósea y las fracturas se reportan entre el 3% y el 7% en las principales series de RIO. Estos resultados están en el rango de las tasas informadas (1-9%) con RT externa sola, aunque la exposición quirúrgica de nervios o huesos puede aumentar el riesgo de daño inducido por la radiación. Por último, la fibrosis muscular, que puede ser desencadenada por RIO o por el componente de RT externa, está asociada con el volumen irradiado, aunque se distingue claramente de la fibrosis y la formación de cicatrices causada por la dificultad quirúrgica (15, 30-31).

Las complicaciones posquirúrgicas agudas en la extremidad son: infección de la herida superficial y profunda, hematoma, dehiscencia de herida quirúrgica; y las complicaciones crónicas son: linfedema, parestesias, anestesia, pérdida de fuerza y sensibilidad, fibrosis y rigidez de la articulación, neumonía, tromboembolismo pulmonar, atelectasia pulmonar y eventos cardiovasculares (8, 15, 30-31).

Complicaciones de la RIO en el retroperitoneo

La RIO de sarcomas retroperitoneales suele ser bien tolerada y dado que los tratamientos de RIO en el espacio retroperitoneal se dirigen principalmente al lecho tumoral profundo, su administración en general no suele comprometer la cicatrización de heridas. De manera similar, las toxicidades gastrointestinales no aumentan con el uso de RIO, ya que las estructuras gastrointestinales como el estómago, el intestino delgado o el intestino grueso generalmente se mueven fuera del área donde es aplicada la RIO.

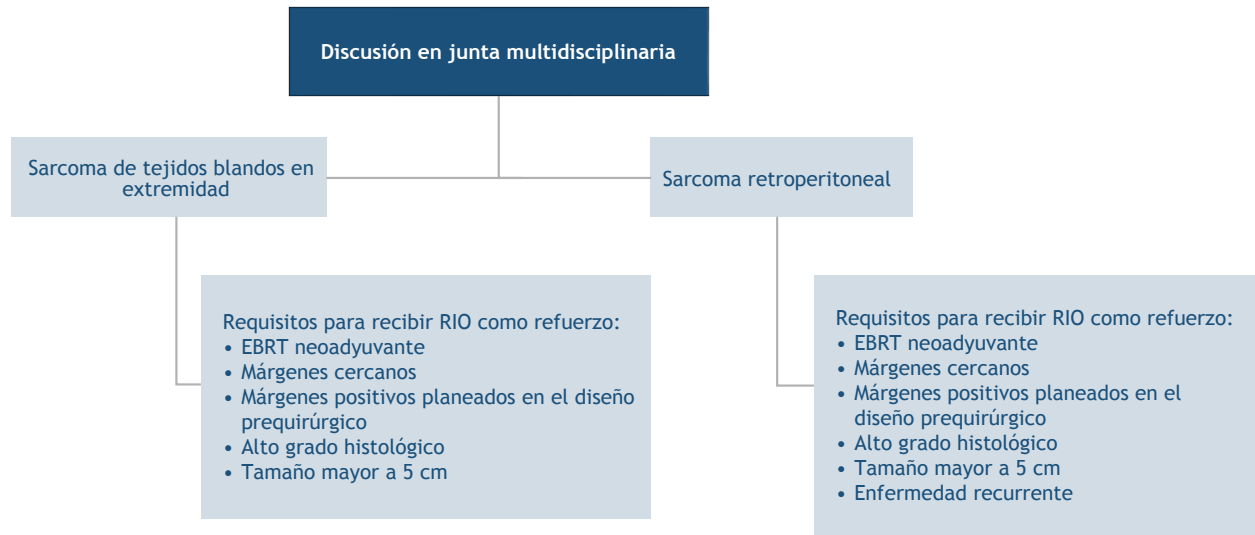
Las principales series de RIO han reportado efectos secundarios gastrointestinales crónicos graves (principalmente enteritis crónica) entre un 11% y un 13%, usando RIO en comparación con una tasa significativamente mayor al 50% con RT adyuvante (32). A diferencia de los efectos secundarios gastrointestinales, la estenosis ureteral se ha descrito con frecuencia (hasta en el 41% de los casos) en asociación con la RIO en el espacio retroperitoneal, con riesgo dependiente de la dosis, por lo cual se considera que los uréteres del espacio retroperitoneal deben excluirse del campo de radiación (33). La neuropatía se ha identificado como una toxicidad probablemente limitante de la dosis también en el espacio retroperitoneal y, de manera similar al STB en las extremidades, el riesgo de neuropatía grave parece aumentar considerablemente con dosis de RIO, por lo cual los nervios principales deben excluirse del área a irradiar, siempre que sea posible o la dosis debe limitarse (34-36).

Conducta adoptada por la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, la Unidad de Oncología Clínica y el Grupo Área de Oncología Radioterápica del INC

- Todos los pacientes con STB de localización en extremidades y retroperitoneo deben ser discutidos en junta multidisciplinaria.
- Los pacientes con STB en extremidades, que se beneficien de tratamiento con RT neoadyuvante, deberán recibir un refuerzo con RIO si presentan tumores con alto grado histológico, tamaños tumorales mayores de 5 cm y se define una resección marginal con bordes positivos planeados.

- Los pacientes con STB de retroperitoneo deberán recibir RIO si presentan una enfermedad recurrente, tamaño tumoral mayor a 5 cm, alto grado histológico o márgenes cercanos o positivos planeados prequirúrgicamente.
- Las dosis y el campo para la administración de RIO de extremidades es de 10-15 Gy con margen de lecho quirúrgico de 2 cm.
- Las dosis y el campo para la administración de RIO de retroperitoneo es de 7,5-20 Gy con margen de lecho quirúrgico de 2 cm.
- No se recomienda utilizar dosis mayores a 20 Gy dado el riesgo de toxicidad aguda y crónica mayor a grado 3.

En la [figura 1](#) se muestra el flujograma donde se describen los criterios de selección de los pacientes candidatos al tratamiento con RIO y el enfoque terapéutico según el escenario clínico-patológico específico.



EBRT: radioterapia de haz externo (según sus siglas en inglés); RIO: radioterapia intraoperatoria

Figura 1. Algoritmo para la administración de RIO en STB en extremidades y retroperitoneo en el INC

Limitaciones

Este trabajo es una revisión no sistemática de la literatura, ya que la evidencia es de poca calidad por el bajo número de pacientes y por el carácter retrospectivo de los estudios. Además, no existen ensayos clínicos controlados que den respuesta al beneficio que otorga la RIO en el manejo de los pacientes con sarcomas en extremidades y retroperitoneo, sumado a las limitaciones tecnológicas por la poca disponibilidad de equipos de RIO, no solo en Colombia, sino en el mundo, lo que ha limitado que los estudios sobre este tema no sean aplicados ampliamente en la práctica clínica.

Referencias

1. Hui J. Epidemiology and etiology of sarcomas. *Surg Clin North Am.* 2016;96(5):901-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2016.05.005>
2. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2022. Atlanta: American Cancer Society; 2022 [citado 2023 may. 3]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2022/2022-cancer-facts-and-figures.pdf>
3. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Anuario estadístico 2015. Bogotá; 2015. Disponible en: https://www.cancer.gov.co/recursos_user/files/libros/archivos/Anuario%20INC
4. Porpiglia A, Reddy S, Farma J. Retroperitoneal sarcomas. *Surg Clin North Am.* 2016;96(5):993-1001. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2016.05.009>
5. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay J, *et al.* Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):31-7. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.18.0802>

6. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, Mussi C, Stacchiotti S, Collini P, *et al.* Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):24-30. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.17.8871>
7. Rosenberg S, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennam M, *et al.* The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982;196(3):305-15. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-198209000-00009>
8. O'Sullivan B, Davis A, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, *et al.* Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9325):2235-41. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09292-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09292-9)
9. Crago A, Lee A. Multimodality management of soft tissue tumors in the extremity. *Surg Clin North Am.* 2016;96(5):977-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2016.05.001>
10. Halperin E, Wazer M, Perez C, Brady L. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Editorial Wolters Kluwer; 2018.
11. Esposito E, Anninga B, Harris S, Capasso I, D'Aiuto M, Rinaldo M, *et al.* Intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Br J Surg.* 2015;102(6):599-610. <https://doi.org/10.1002/bjs.9781>
12. Keshtgar M, Pigott K, Wenz F, editores. Targeted intraoperative radiotherapy in oncology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
13. Gunderson L, Willett C, Calvo F, Harrison L, editores. Intraoperative irradiation: techniques and results. Totowa, Nueva Jersey: Humana Press; 2011.
14. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Report 50 prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. ICRU. [citado 2023 abr. 13]. Disponible en: <https://www.icru.org/report/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-50/>
15. van Kampen M, Eble M, Lehnert T, Bernd L, Jensen K, Hensley F, *et al.* Correlation of intraoperatively irradiated volume and fibrosis in patients with soft-tissue sarcoma of the extremities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(1):94-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01620-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01620-0)
16. Calvo F, Sole C, Polo A, Cambeiro M, Montero A, Alvarez A, *et al.* Limb-sparing management with surgical resection, external-beam and intraoperative electron-beam radiation therapy boost for patients with primary soft tissue sarcoma of the extremity: a multicentric pooled analysis of long-term outcomes. *Strahlenther Onkol.* 2014;190:891-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-014-0640-2>
17. Tinkle C, Weinberg V, Braunstein S, Wustrack R, Horvai A, Jahan T, *et al.* Intraoperative radiotherapy in the management of locally recurrent extremity soft tissue sarcoma. *Sarcoma.* 2015;913565. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/913565>
18. Calvo F, Meirino R, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy: First part: Rationale and techniques. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;59(2):106-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2005.11.004>
19. Roeder F, de Paoli A, Saleh-Ebrahimi L, Alldinger I, Bertola G, Boz G, *et al.* Intraoperative electron radiation therapy combined with external beam radiation therapy after gross total resection in extremity soft tissue sarcoma: a European pooled analysis. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:3833-42. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6787-9>
20. Bevers T, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun K, Daly M, Farrar W, *et al.* Breast cancer screening and diagnosis, version 3.2018. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2018;16(11):1362-89. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0083>
21. Pawlik T, Pisters P, Mikula L, Feig B, Hunt K, Cormier J, *et al.* Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(4):508-17. <https://doi.org/10.1245/aso.2006.05.035>
22. Zlotecki R, Katz T, Morris C, Lind D, Hochwald S. Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma: the University of Florida experience. *Am J Clin Oncol.* 2005;28(3):310-6. <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000158441.96455.31>
23. Bonvalot S, Roussy G, Haas R. Surgery with or without radiation therapy in untreated nonmetastatic retroperitoneal sarcoma (STRASS). [Internet]. EORTC; 2023. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01344018>
24. Sindelar W, Kinsella T, Chen P, DeLaney T, Tepper J, Rosenberg S, *et al.* Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg.* 1993;128(4):402-10. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1993.01420160040005>
25. Nussbaum D, Rushing C, Lane W, Cardona D, Kirsch D, Peterson B, *et al.* Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):966-75. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30050-x](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30050-x)
26. Krempien R, Roeder F, Oertel S, Weitz J, Hensley F, Timke C, *et al.* Intraoperative electron-beam therapy for primary and recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(3):773-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.01.028>
27. Petersen I, Haddock M, Donohue J, Nagorney D, Grill J, Sargent D, *et al.* Use of intraoperative electron beam radiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(2):469-75. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)02595-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(01)02595-0)
28. Gieschen H, Spiro I, Suit H, Ott M, Rattner D, Ancukiewicz M, *et al.* Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(1):127-31. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)01589-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(00)01589-3)
29. Cox J, Stetz J, Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-6. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C)
30. Mornex F, Pavy J, Denekamp J, Bolla M. Système d'évaluation des effets tardifs des radiations sur les tissus normaux: l'échelle SOMA-LENT. *Cancer Radiother.* 1997;1(6):622-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S1278-3218\(97\)82941-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1278-3218(97)82941-1)

31. Yang J, Chang A, Baker A, Sindelar W, Danforth D, Topalian S, *et al.* Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):197-203. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.197>
32. Beane J, Yang J, White D, Steinberg S, Rosenberg S, Rudloff U. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:2484-9. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-3732-4>
33. Hui A, Ngan S, Wong K, Powell G, Choong P. Preoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma: The Peter MacCallum Cancer Centre experience. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(10):1159-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2006.04.003>
34. Roeder F, Krempien R. Intraoperative radiation therapy (IORT) in soft-tissue sarcoma. *Radiat Oncol.* 2017;12:20. <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-016-0751-2>
35. Willett C, Suit H, Convery K, Tepper J, Mankin H, Rosenberg A, *et al.* Intraoperative electron beam radiation therapy for retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer.* 1991;68(2):278-83. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19910715\)68:2<278::aid-cnrcr2820680211>3.0.co;2-c](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19910715)68:2<278::aid-cnrcr2820680211>3.0.co;2-c)
36. Bobin J, Al-Lawati T, Granero L, Adham M, Romestaing P, Chapet O, *et al.* Surgical management of retroperitoneal sarcomas associated with external and intraoperative electron beam radiotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(8):676-81. [http://dx.doi.org/10.1016/s0748-7983\(03\)00139-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0748-7983(03)00139-2)