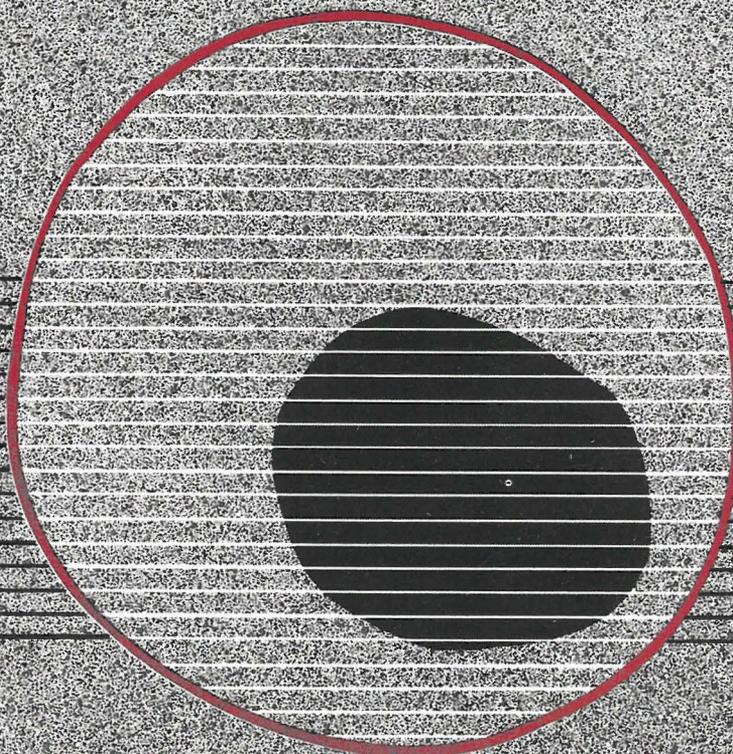


revisiones en

CANCER

RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA: SITUACIÓN ACTUAL

VOL. 20, NUM. 5, 2006



ARÁN

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 20

NÚM. 5

Generalidades. Papel actual de la radioterapia en el tratamiento oncológico. El cáncer como modelo clínico de tratamiento interdisciplinario M. de las Heras González	199
Equipamiento y necesidades futuras. Situación actual en España A. Palacios Eito, M. Espinosa Calvo, A. Mañas Rueda, M. de las Heras González	205
Tomoterapia R. Morera López, J. M. Delgado Rodríguez, I. Rodríguez Rodríguez	213
Braquiterapia: ventajas, limitaciones y posibilidades de mejora G. Vázquez, P. Alcántara, C. Prieto, D. Martínez, N. Fernández, J. A. Corona, M. de las Heras	220
Papel de la radioterapia en los tumores malignos de la infancia M. Moreno, J. Aristu, L. Sierrasesúmaga	229
Bases moleculares y celulares de la radioterapia clínica V. Pedraza Muriel	247

Generalidades. Papel actual de la radioterapia en el tratamiento oncológico. El cáncer como modelo clínico de tratamiento interdisciplinario

M. DE LAS HERAS GONZÁLEZ

Hospital Clínico "San Carlos". Madrid

RESUMEN

La incidencia del cáncer está aumentando en todos los países desarrollados y por lo tanto en España. Debido al aumento del número de pacientes que necesitan tratamiento y a los mejores resultados conseguidos en algunos tumores con la combinación de radioterapia y quimioterapia, es necesaria una mayor coordinación entre los diferentes especialistas. Deberemos cambiar el concepto "multidisciplinario" por el concepto "interdisciplinario".

Los avances tecnológicos permiten a los especialistas conseguir mejores resultados, y permite administrar altas dosis de irradiación en el tratamiento combinado de radioquimioterapia sin aumentar la morbilidad. Es necesario entonces mejorar la dotación tecnológica de los Servicios de radioterapia con una mejor tecnología, sobre todo en la sanidad pública en la que aún faltan técnicas convencionales, para obtener un mayor beneficio en los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. Incidencia. Tratamientos interdisciplinarios. Radioterapia. Mejoras tecnológicas. Combinación de radioquimioterapia. Incremento de las dotaciones.

ABSTRACT

Cancer incidence is increasing in developed countries as Spain. Due to the increasing number of patients needing cancer treatment and the better results achieved with multimodality treatment in many cancer sites, good coordination between different specialists (surgeons, medical and radiation oncologists) remains a main issues; therefore, we should change the "multidisciplinary" concept by "interdisciplinary" principle.

The great technical improvements allow radiation oncologists to achieve better results as higher doses can be given without increasing morbidity, even with concomitant chemoradiation schemes. Radiation oncology departments in Spain should be provided of better technology to implement the new techniques currently considered standar in other countries. The improvement in public health service, will help to obtain better results to benefit our patients.

KEY WORDS: *Cancer. Incidence. Interdisciplinary approach. Radiotherapy. Technical improvement. Concomitant chemoradiation. Technological development.*

El conjunto de desórdenes malignos que llamamos cáncer son más de 200 enfermedades diferentes, con incidencia, mortalidad y respuesta a los tratamientos de gran variabilidad entre ellas. Conocemos hoy con rotunda claridad que los tumores malignos son enfermedades de bases genéticas y la célula maligna debe cumplir al menos estas seis capacidades para poder así ser denominada (*Cell* 2000; 100: 57/*NEJM* 2002; 347: 1593) (1):

- Autonomía en la estimulación del crecimiento.
- Resistencia a estímulos inhibitorios del crecimiento.
- Evasión de la apoptosis.
- Potencial replicativo ilimitado.
- Angiogénesis mantenida.
- Capacidad de invasión tisular y metástasis.

Aunque la incidencia del cáncer ha aumentado espectacularmente en los últimos tiempos, el cáncer no es una enfermedad moderna. Tumores malignos están

descritos en viejos pergaminos de antiguas civilizaciones, y osteosarcomas se han encontrado en momias del antiguo Egipto. Tampoco es una enfermedad privativa del hombre y acontece en todas las especies de animales superiores.

Fue un científico británico en 1775, Sir Percival Pott, quien demostró por vez primera, que el cáncer puede ser desarrollado por factores ambientales y este estudio es considerado el primer estudio epidemiológico. Él observó durante años, que los hombres jóvenes que limpiaban chimeneas tenían una gran incidencia de tumores de escroto comparado con los que no realizaban este trabajo. Atribuyó a los humos de las chimeneas la causa de estos cánceres y recomendó lavarse varias veces al día y cambiar de ropa para reducir la exposición a los posibles carcinógenos. De esta forma disminuyó espectacularmente la aparición de este tumor entre los jóvenes desolladores de chimeneas del Londres victoriano. Pero además Percival Pott demostró que los tumores malignos aparecen tiempo después de la exposición al agente inductor, es lo que hoy llamamos periodo de latencia (2).

Registros de tumores de base poblacional demuestran un aumento de incidencia de los tumores malignos en las sociedades occidentales en los últimos años, debido a:

1. El envejecimiento de la población (el porcentaje de ancianos en España ha pasado desde un 11% en 1981, hasta el 18% en el 2004).

2. La existencia de programas de detección secundaria, que ha hecho que el número de diagnósticos de cáncer aumenten extraordinariamente, sobre todo en los tumores de mama, colorectal y próstata, que por otra parte representa los tumores más prevalentes.

3. Al ser el cáncer una enfermedad de la vejez y a aumentar la esperanza de vida en las sociedades occidentales, el cáncer también ha aumentado su incidencia, siendo hoy una epidemia para los sistemas de salud de las sociedades avanzadas y en muchos de ellos la primera causa ya de mortalidad.

De todas formas la mortalidad secundaria al cáncer no ha aumentado en la misma proporción que lo ha hecho la incidencia (Fig. 1), sino al contrario, a pesar del aumento de la incidencia, la mortalidad ha disminuido en algunos tumores malignos frecuentes como es el caso del carcinoma de mama cuya mortalidad está disminuyendo de manera continuada. Todo esto se debe a un mayor conocimiento de su epidemiología, factores preventivos primarios y secundarios y al disponerse de mejores tratamientos.

Todo este panorama es preocupante pero a la vez muy alentador, porque admite todavía muchas posibilidades de mejora. Estas mejoras pasan por cambios de forma de vida, que incluyan dietas más recomendables y maneras de vivir más saludables. Es fundamental el desterrar hábitos tóxicos, como el tabaco, causante por sí solo del 30% de la mortalidad que ocasionan todos los tumores. Es también necesario incrementar las campañas de detección secundaria, en las edades en que se pueden obtener mejores rendimientos: en el carcinoma de mama es entre las mujeres de 50-65 años, despistaje del carcinoma de colorectal con colonoscopia en pobla-

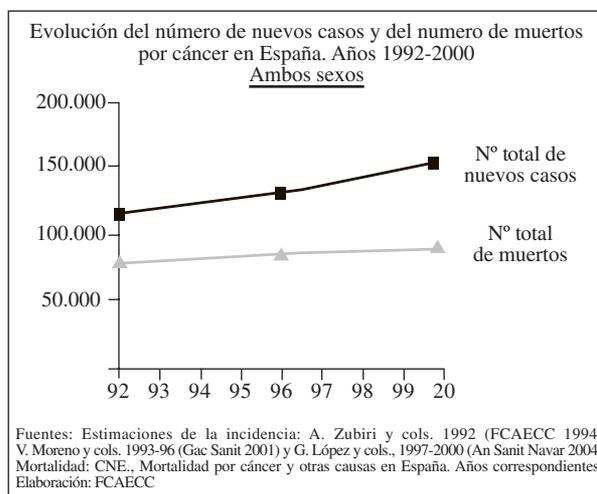


Fig. 1. Evolución de la incidencia y mortalidad en España entre 1992-2000 en ambos sexos. Cortesía de la AECC.

ción de alto riesgo, e incluso realizar escáneres (CT) en paciente con riesgo de padecer carcinoma de pulmón como acaba de publicarse recientemente (3).

Es necesario insistir en que un importante número de casos de cáncer podrían evitarse, que se puede estimar que entre 3 y 7 casos de cada 10, con sólo modificaciones de los hábitos de vida (4). Existe de todas formas un cierto desánimo generalizado, porque a pesar de conocerse que algunas de las modificaciones de los hábitos de vida son relativamente fáciles de incorporar al quehacer diario sin demasiado coste económico, y conocerse que las medidas preventivas producen resultados más eficientes que cuando el tumor se ha presentado en clínica, no se observan unos esfuerzos claros por las administraciones públicas o por la misma sociedad de incorporar estas medidas de salud en los estilos de vida de los países occidentales (5). Todo esto provoca cierta frustración cuando el balance entre esfuerzos (económicos y sociales), realizados y los resultados obtenidos, sobre todo en tumores tan frecuentes como el cáncer de pulmón, modelo ideal de prevención primaria, no alcanzan los éxitos esperados (Tabla I).

TABLA I

CARCINÓGENOS: CAUSAS DEL CÁNCER EN LOS PAÍSES DESARROLLADOS

Agente causal	% mortalidad
Tabaco	30
F. reproductivos	7
Dieta	5
Ocupacionales	4
Biológicos	4
Alcohol	3
Físicos	3
Contaminación	2
Fármacos/Proc. médicos	2
Productos industriales	1
Total	61

Cole & Rodu, 2000

La incidencia de cáncer en España es proporcionalmente algo menor que en otros países de nuestro medio, aunque va aumentando inexorablemente durante las últimas décadas y se acercan a los niveles de los países más desarrollados. El cáncer ha sido el responsable del 24% de las muertes en España en el año 2003. La incidencia en dicho año en España ha sido de 162.027 casos con 94.123 defunciones, siendo la prevalencia a los 5 años superior a los 400.000 casos en España. Con estos datos es evidente que estamos ante un problema sanitario de primer nivel, y es responsabilidad de las administraciones, tanto a nivel estatal como autonómico, las que sin más dilaciones deberán enfrentarse con el problema socioeconómico que el cáncer representa.

Por fin, parece que en España las administraciones han tomado conciencia de la epidemia que el cáncer representa para la salud y acaban de finalizarse diversos planes de cáncer a nivel de todo el Estado y de numerosas Comunidades Autónomas (CC.AA.). En estos planes se ha contado con todos los estamentos que tienen que decir algo sobre el tema, desde los propios pacientes, profesionales de la salud, sociedades científicas, y la propia sociedad en su conjunto, y todos tenemos enormes esperanzas en que sean capaces de mejorar los resultados obtenidos en estas patologías en España, y naturalmente deberán minimizar los retrasos en pruebas diagnósticas y tratamientos, sin olvidar mejorar los programas de atención primaria, secundaria e investigación. La Estrategia Nacional de Cáncer es el documento final aceptado por todos los partidos políticos y Comunidades Autónomas, y base de la mayoría de Planes Autonómicos de Cáncer actualmente en desarrollo (6,7).

La Estrategia Nacional del Cáncer (antes llamado Plan Integral Nacional de Cáncer), como todos los Planes Integrales son instrumentos utilizados en la gestión sanitaria, y que tienen sus orígenes en los Programas de Gestión de Enfermedades, que partiendo de una visión global de la enfermedad, incluyen los siguientes componentes:

—Identificación sistemática de la población a riesgo e identificación de actuaciones en función del riesgo (preventivas, de diagnóstico precoz, asistenciales, rehabilitadoras, paliativas, etc.).

—Estratificación de los pacientes en función de sus necesidades y elaboración de estrategias en función de ellas.

—Garantizar un modelo de práctica integrado e interdisciplinario (continuo asistencial).

—Atención sanitaria basada en evidencias como metodología explícita de revisión de las prácticas clínicas.

—Sistema de información adecuado, con indicadores de actividad y rendimiento pertinentes.

Realizar grandes planes no vale si no es con el objetivo de detectar carencias y puntos de mejoras, y debe haber después inversiones para corregirlas y auditorías al final para evaluar el trabajo realizado, todo esto también se contempla en los diferentes planes oncológicos.

La OMS ha presentado también un documento de líneas generales para la elaboración de estos planes, de

acuerdo con el desarrollo económico de los diferentes escenarios (OMS, 2002). Todos los planes de cáncer realizados por los distintos países pretenden integrar acciones de carácter preventivo con asistenciales y de investigación, como acontece en el Plan francés (*Cancer. Une mobilisation nationale, tous ensemble*, 2002), y el inglés de 2000 (*The NHS Cancer Plan*, 2000). Las Comunidades Autónomas de Madrid, Cataluña, Valencia, Andalucía etc., están también elaborando planes específicos de Cáncer, y pronto estarán disponibles para los ciudadanos de las diferentes CC.AA.

El cáncer va a ser en un futuro cercano (en los hombres españoles ya lo es) la primera causa de mortalidad, con una prevalencia que arroja unos números alarmantes, y los tratamientos en los pacientes no están exentos de toxicidades agudas y sobre todo crónicas, todo lo cual va a consumir enormes recursos, tanto humanos como económicos, pues muchos de los enfermos etiquetados como “curados” de su enfermedad no van a poder reintegrarse a la vida laboral activa. Los tratamientos cada vez son mejores, más eficaces, pero con un mayor coste económico y cada año de vida útil ganado para cada paciente necesitará un esfuerzo añadido, aunque sólo el poder lograrlo representa un gran avance para las sociedades modernas. El momento por lo tanto es alentador, las conquistas que se están realizando cada día permiten seguir pensando en que el esfuerzo está valiendo la pena. La mejoría de la mortalidad en casi todas las enfermedades oncológicas, y el incremento en unos pocos porcentajes en supervivencia en la mayoría de tumores más frecuentes, representan en números absolutos gran cantidad de personas que se han beneficiado de los tratamientos de forma individual.

Los planes integrales contemplan además la *planificación de servicios y la coordinación* entre los diferentes ámbitos que tiene que ver con el problema de salud a que se dedican.

En lo referido a la radioterapia, la red de unidades de tratamiento radioterápico en España partía de una situación bastante desfavorable y existían grandes desequilibrios geográficos (8). Los sucesivos planes tecnológicos llevados a cabo han permitido mejorar esta situación, aunque sigue habiendo una gran diferencia entre Comunidades y sobre todo una deficiencia de alta tecnología en la Sanidad Pública si las comparamos con las prestaciones que ofrece la Sanidad Privada. La equidad geográfica ha mejorado de forma substancial en el último estudio de la Situación y Recursos, realizado por la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (AERO/SEOR) y del que se habla en profundidad en esta revista por la Dra. Palacio y cols., aunque estamos todavía lejos de lo deseable en nuestro entorno que es de 6 unidades de megavoltaje por millón de habitantes para tener una apropiada cobertura de tratamiento.

La radioterapia juega un papel fundamental en el tratamiento del cáncer. Su aportación al control local de la enfermedad, cuando se emplea con intención radical, permite alargar significativamente tanto el intervalo libre de enfermedad como la supervivencia global en muchos tipos de cáncer. Empleada con intención paliativa sus repercusiones sobre el control de síntomas la

sitúan entre las alternativas más útiles para ciertos pacientes.

En los últimos años se han producido importantes avances en el ámbito de la oncología radioterápica que puede resumirse de la siguiente manera:

—Desarrollo tecnológico:

- Los aceleradores lineales actuales (Linacs) permiten administrar tratamientos más exactos, gracias a que disponen de sistemas informáticos y tecnológicos más sofisticados, así como de una amplia gama de energías que permiten una mejor distribución de dosis en los tejidos.

- Sistemas reconformación automática que permiten adaptarse a los volúmenes más inhomogéneos de forma rápida y precisa (colimadores multiláminas y micromultiláminas), y que permiten instaurar técnicas complejas, como son la radioterapia esterotáxica craneal y extracranial.

- Los adelantos en informática y su integración con los sistemas de planificación aportando seguridad en los tratamientos, y permiten su verificación y documentación.

- Sistemas de visión portal electrónica, para corregir mínimas desviaciones antes de efectuar el tratamiento. Ya se han incorporado a la práctica clínica aceleradores de dispositivos, generalmente tubos de rayos X de baja dosis, que permiten obtener imágenes de alta calidad en tiempo real para localizar el tumor y reposicionar automáticamente al paciente cada día, mediante un sofisticado sistema de desplazamientos integrado con la imagen. Se trata de la radioterapia guiada por imagen (IGRT) (9,10).

- La modulación de intensidad de dosis (IMRT) mediante la utilización de incidencias de campos con intensidad de dosis no uniformes en el volumen tumoral, que permite una distribución de la dosis que se adapta de forma óptima al tumor. Esta técnica permite avanzar en la escalada de dosis, pero sobre todo reduce el grado de los efectos secundarios, y ya está incorporada en algunos centros en España.

- Nuevas formas de administrar la radioterapia como son la Tomoterapia, un sistema que integra la planificación del tratamiento, la verificación de la posición del paciente mediante la realización en el mismo equipo de un TAC y un acelerador lineal, al que se dedica un capítulo específico en esta monografía, o aceleradores montados sobre brazos robóticos con todos los grados de libertad posibles para adaptarse a los tumores más inaccesibles en las circunstancias clínicas más desfavorables ya están disponibles en algunos centros.

- Utilización de las imágenes de TAC, RM y PET con técnicas de fusión que permiten describir con mayor exactitud el volumen tumoral y los órganos de riesgo.

- Modernos sistemas de planificación tridimensional que posibilitan, de una parte integrar la información de los sistemas de imagen y de otra, reproducir una amplia variedad de opciones de tratamiento, con herramientas de evaluación de la distribución de dosis en los tejidos tumorales y órganos de riesgo y de comparación de tratamientos. Probablemente las herramientas más útiles sean los histogramas dosis volumen (HDV) y la incorporación a los planificadores de nuevos conceptos radiobiológicos, como el TCP (probabilidad de control tumoral) y el NTCP (probabilidad de producir efectos secundarios en los tejidos sanos).

- Con el desarrollo actual del PET, así como de la RM espectroscópica, podemos obtener información adicional de la actividad del metabolismo tumoral, la proliferación celular, su oxigenación y vascularización. Gracias a este conocimiento podemos administrar dosis mayores en las zonas que así lo requieran, dando lugar a un nuevo concepto que es la inhomogeneidad de la dosis dentro de un mismo volumen. También se crean las isodosis biológicas en función del coeficiente alfa/beta de cada tejido.

Todos estos avances en la radioterapia moderna mejoran el índice terapéutico, aunque no podemos olvidar los avances habidos en la investigación clínica

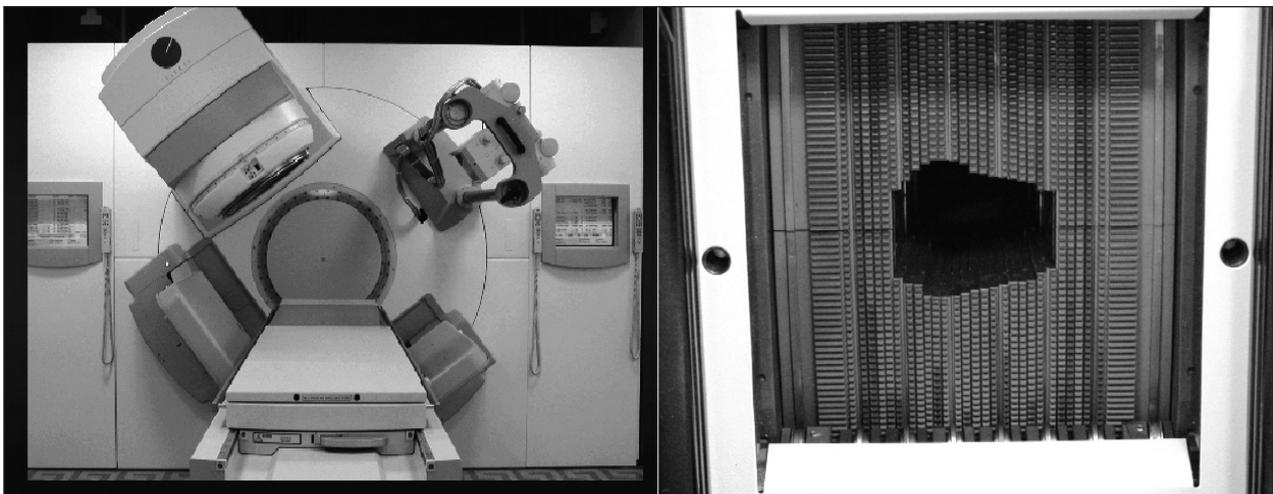


Fig. 2. Acelerador con imagen guiada y multiláminas.

como son los tratamientos con fraccionamientos alterados y sobre todo la radioquimioterapia, motivos de estas tres monografías, y que sin duda representa el mayor avance terapéutico conseguido nunca en el tratamiento del cáncer (11).

El mayor conocimiento de la biología molecular y los tratamientos con dianas específicas van a generar una nueva vía de desarrollo, debido a una mejor comprensión de los fenómenos moleculares que suceden tras la irradiación a nivel celular y molecular, tanto en el tumor como en el estroma de alrededor, y esta comprensión nos ayudará a conocer mejor los genes de reparación de las lesiones provocadas en el ADN por la radioterapia, por la quimioterapia y por las nuevas dianas y cómo influyen en la regulación de la muerte programada-apoptosis. Con toda esta avenida de conocimientos podremos seleccionar los tumores de cada paciente en orden a factores genéticos y epigenéticos propios (factores pronósticos moleculares) y la eficacia de los diferentes tratamientos de forma individual (factores predictivos moleculares).

Como consecuencia final nos encontramos con un gran aumento de la complejidad de los tratamientos, y del escenario que van a aplicarse, lo que en el caso de la radioterapia va a obligar a mejorar los sistemas de control de calidad físicos y clínicos, pero a costa de un mayor consumo de tiempo en todos los pasos del proceso radioterápico, y la constante actualización de todos los especialistas que intervienen. Más calidad y mayor consumo de tiempo y recursos.

Otro hecho importante aprendido tras varias décadas abordando el problema del cáncer desde diferentes puntos de vista es la obligación de realizar un trabajo coordinado. La investigación básica, clínica y aplicada, no siempre trabaja en estrecha relación y por lo tanto sus logros y objetivos a veces son ajenos de unas disciplinas a otras. Esto está cambiando, y el trabajo está cada vez más interrelacionado, ofreciendo una mejor oportunidad, tanto a los pacientes como a toda la sociedad, de aumentar los logros en el cáncer. Este enfoque multidisciplinario es necesario tanto si hablamos de medidas asistenciales o de investigación, y el objetivo es conseguir un buen grado de acuerdo entre los diferentes profesionales, aunque es verdad que en la práctica no siempre es sencillo.

—En la clínica nos enfrentamos al problema que los tumores malignos representan en nuestro entorno, con modelos de organización basados en compartimentos estancos, útil para obtener una gestión más sencilla de los recursos, pero que no siempre tienen en cuenta a los propios pacientes y a sus familiares, a los que van dirigidos estos recursos. Así, los hospitales se organizan en modelos verticales de gestión basados en patologías y sistemas, que hacen difícil la atención de los pacientes oncológicos, que son enfermos pluripatológicos. El enfermo necesita siempre un acercamiento interdisciplinario, pero en los enfermos oncológicos este concepto de tratamiento integral alcanza su máxima expresión. Aunque cada vez nos estamos acercando más, porque la coordinación e integración de la medicina moderna así lo exige, debemos tender a:

—Disponer de una única historia clínica para el paciente oncológico en cada centro.

—Crear una Comisión Central de Tumores que funcione de acuerdo a objetivos y métodos de trabajo explícitos en cada hospital, pero que sus decisiones sean vinculantes como se quiere conseguir en el Plan de Cáncer de la Comunidad de Madrid actualmente en desarrollo.

—Las subcomisiones clínicas (o comités asistenciales) deben tomar decisiones multidisciplinarias en todas las localizaciones tumorales, sobre todo en las más prevalentes (cánceres de mama, digestivo, genitourinario, pulmón, cabeza y cuello, sistema nervioso etc.) en cada hospital. Estas comisiones clínicas deberían estar auditadas por la Comisión Central de Tumores del hospital.

—Deberán existir protocolos en cada hospital, consensuado entre los diversos especialistas, al menos para las localizaciones más frecuentes y Guías y Vías clínicas de obligado cumplimiento, para evitar diversidad continuada en la toma de decisiones.

—El compromiso de alcanzar acuerdos entre servicios que permitan establecer planes de “seguimiento mínimo” para cada paciente, evitando las repeticiones de citas y pruebas y elaborando un programa de seguimiento centrado en el beneficio del paciente.

—Por último, cada hospital debe conocer y revisar de forma periódica los puntos críticos de la práctica asistencial en pacientes con cáncer, como son las demoras en diagnóstico y/o en los tratamientos.

Los avances en los tratamientos del cáncer en los años recientes y la compleja coordinación de tratamientos cada vez más sofisticados entre los diferentes especialistas, que a su vez se han sub-especializado por patologías, así como un incremento cada vez mayor de otros especialistas no oncológicos en la coordinación de los tratamientos (psicólogos, nutricionistas, radiólogos, patólogos, etc.), obliga a cambios en la coordinación formal de varias disciplinas, para poner en marcha de este modelo interdisciplinario. El Colegio Americano de Cirujanos, así como organizaciones de prestigio como la *R.A. Bloch Cancer Foundation* realizan programas para conseguir una buena coordinación entre especialistas (12). Esto hace que se esté cambiando el concepto de tratamiento multidisciplinario (clínicos expertos en diferentes áreas de conocimiento pero no trabajando de manera integrada), al concepto de tratamiento interdisciplinario (interacción formal entre los clínicos en cada paciente, como única manera de conseguir el producto final). La aparición en la clínica práctica de los tratamientos con quimioradioterapia, sobre todo coincidente en el tiempo (o concomitante), obliga a una mayor coordinación entre especialistas si se quieren obtener los mejores resultados. También para obtener los mejores resultados en los modelos de conservación de órganos (y de función), en los carcinomas de mama, canal anal, recto, laringe, próstata, etc., es imprescindible trabajar bajo el concepto de tratamiento interdisciplinario. Las diferencias y la variabilidad en la práctica clínica observada en los modelos clásicos es consecuencia de las distintas interpretaciones de la evidencia médica (revisiones sistemáticas, ensayos clínicos de alto nivel, meta-análisis, etc.), (13) al tener los médicos

de diferentes especialidades oncológicas diferentes criterios respecto al mejor tratamiento y pronóstico. A veces un único ensayo positivo sobre una situación clínica es escogido como bueno, a pesar de existir múltiples estudios negativos sobre ese supuesto clínico. Es lo que llamamos el ensayo preferencial, que muchas veces enmascara la mejor práctica clínica. La uniformidad que da la mejor práctica clínica o evidencia científica, es una meta a conseguir, y presentaciones educacionales de consenso, conferencias interdisciplinarias, participación activa en guías clínicas, etc deben de implementarse en nuestros hospitales.

Es evidente que las reuniones interdisciplinarias son mayoritariamente adoptadas en oncología en la actualidad y pacientes que se manejan en este entorno tienen una mejor supervivencia, menores tiempos de espera y se benefician de decisiones más robustas en cuanto al tratamiento (14).

Los modelos propuestos de *Unidades Funcionales* refuerzan el trabajo ya habitual y coordinado entre profesionales con distintas habilidades y se deberán instaurar de forma integrada para que el paciente sufra los menores efectos de la descoordinación. Para ello se pretende que además de compartir protocolos y consensos terapéuticos, compartan historia clínica, espacio físico y objetivos. Es de hecho la forma de trabajar que ya se viene imponiendo en centros de referencia, dentro y fuera de nuestra geografía, aunque susceptible de ser evaluada y modificada en aquello que se estime necesario, no siendo por tanto una propuesta completamente cerrada. En los EE.UU. son los llamados *Comprehensive Tumors Clinic* con diferentes especialistas en cada clínica y en la valoración de los tratamientos, decisiones terapéuticas y seguimiento.

La organización de la asistencia oncológica no siempre ha evolucionado de forma paralela a la complejidad de los tratamientos. En efecto estos son cada vez más multidisciplinarios y cada vez más específicos. Y esta es la razón por la que ha resultado interesante revisar si la organización asistencial tal como la conocemos en estos momentos, esto es, centrada en el servicio como modelo de organización satisface las necesidades actuales. Fruto de esta reflexión ha sido el comprobar que se puede aprovechar la extensa experiencia que los profesionales ligados al paciente con cáncer tienen, para dar un paso significativo en la atención integral del paciente oncológico. Estos nuevos modelos asistenciales y de investigación, pueden también optimizar los recursos con un eficiente flujo de trabajo entre los profesionales.

Los tiempos que se avecinan son esperanzadores, aunque nos obligará a todos a realizar un esfuerzo añadido. Para los oncólogos médicos y radioterápicos una mayor especialización, una mayor interdisciplinariedad en la evaluación y tratamiento de los pacientes (unidades funcionales o comités integrados), y sobre todo un mayor aporte de recursos por parte de las administraciones es la vía para mejorar los resultados.

CORRESPONDENCIA:

M. de las Heras González
Hospital Clínico San Carlos
C/ Dr. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: mherasg.hcsc@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Hann WC, Weingerg RA. Rules for making human tumor cells. *N Engl J Med* 2001; 347: 1593-603.
- Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
- Survival of patients with stage I Lung Cancer detected on CT screening. The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763-71.
- Doll R, Peto R. The cause of cancer: Quantitative estimate of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1991; 66: 1191-308.
- Kuper H, Adami HO, Boffetta P. Tobacco use, cancer causation and public health impact. *J Intern Med* 2002; 251: 455-66.
- Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Secretaria general de Sanidad. Prof. Eduardo Díaz Rubio, coordinador. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
- Plan de Cáncer de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid; 2006.
- Esco R, Palacios A, Pardo J, et al. Infrastructure of radiotherapy in Spain: A minimal standard of radiotherapy resources. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 319-27.
- Jaffray DA, Bock KK, Sharp MB. Advanced Imaging and Guidance System for use in intensity modulated RT. In: Bortfeld, Schmidt-Ulrich, De Neve, Wazer, editors. *Image-Guided IMRT*. Berlin: Springer-Verlag; 2006. p. 217-27.
- Chen TD, Priezel ER. 4D CT simulation. In: Bortfeld, Schmidt-Ulrich, De Neve, Wazer, editors. *Image-Guided IMRT*. Berlin: Springer-Verlag; 2006. p. 247-57.
- Belka C, Nieder C, Molls M. Biological basis of combined radio and chemotherapy. Multimodal concepts for integration of cytotoxic drugs and radiation therapy. Brown, Metha, Neither, editors. Berlin: Springer-Verlag; 2006. p. 3-17.
- Standards of the Commission on Cancer. Volumen I: Cancer Programs Standards. Chicago, IL: American College of Surgeons; 1966.
- De Voto E, Kraner BS. Evidence-based Approach to Oncology. In: Chang, Ganz, Hagees, Kinsella, Pass, Schiler, Stone, Strecher, editors. *Oncology. An Evidence Based Approach*. Berlin: Springer-Verlag; 2006. p. 3-13.
- Leviton M, Armour M, Dowlati A. Establishing and interdisciplinary Oncology Team. Chang, Ganz, Hagees, Kinsella, Pass, Schiler, Stone, Strecher, editors. *Oncology. An Evidence Based Approach*. Berlin: Springer-Verlag; 2006. p. 184-93.

Equipamiento y necesidades futuras. Situación actual en España

A. PALACIOS EITO, M. ESPINOSA CALVO, A. MAÑAS RUEDA¹, M. DE LAS HERAS GONZÁLEZ²

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Reina Sofía. Córdoba. ¹*Hospital Universitario La Paz.*

²*Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

RESUMEN

Antecedentes y objetivo: La infraestructura de la Oncología Radioterápica española, ha evolucionado en cantidad y cualidad desde el último análisis practicado en 1999. El objeto de esta comunicación es describir el equipamiento actual, fundamentalmente la dotación para radioterapia externa y presentar un modelo de cálculo para la estimación del número requerido de unidades de irradiación a efectos de garantizar la equidad ante los tratamientos radioterápicos.

Material y métodos: Diseño de un cuestionario electrónico con acceso desde la página web de la Asociación Española de Radioterapia y Oncología desde donde se han volcado los datos definitorios de la infraestructura radioterápica española. Se ha practicado un estudio descriptivo con datos analíticos. El ámbito de estudio han sido todos los centros donde se practica la oncología radioterápica en España. La unidad de análisis ha sido el centro y las unidades de irradiación con actividad asistencial en el año 2004.

Resultados: Se han detectado 97 centros en los cuales se han registrado 177 unidades de radioterapia externa, correspondiendo a 45 unidades de cobalto y 132 aceleradores. La tasa apropiada de utilización de la radioterapia en España basada en la mejor evidencia científica disponible y en el patrón específico de incidencia del cancer en nuestro país se ha estimado en el 61%.

Conclusión: El parque de unidades de irradiación externa disponible en el año 2004 (177) es claramente inferior al deseable (266-316).

PALABRAS CLAVE: Infraestructura de radioterapia. Valoración de los equipos de tratamiento. Actividad. Coste sanitario. Sistemas de Salud.

INTRODUCCIÓN

Estamos en una nueva era de la oncología radioterápica. Nuevo periodo inducido tanto por el progresivo conocimiento de la enfermedad neoplásica como por el exponencial desarrollo tecnológico acontecido.

ABSTRACT

Background and objective: An increase in number of Radiation Oncology Departments and a better quality of their treatment units has occurred since last analysis in 1999. In this article the current equipment for external radiation treatments in Spain is described and a model to calculate the number of machine needed to guaranty good quality treatments all over Spain is presented.

Material and methods: An electronic questionnaire accessible through the Spanish Society of Radiation Oncology (AERO/SEOR) web page showed the data regarding the infrastructure of all the Departments of Radiation Oncology in Spain. A descriptive analysis was performed using this data. All centres of Radiation Oncology in Spain were included looking for their facilities and their treatment machines in use during 2004.

Results: Ninety-seven Radiation Oncology Departments and 177 treatment machines for external radiation were included for this analysis. They were 45 Cobalt units and 132 Lineal Accelerators. The estimated number of patients to receive radical radiation treatment in Spain was 61% of these patients diagnosed with cancer, whereas only 32% of patients received radiation oncology treatment during 2004.

Conclusion: The number of treatment facilities for external radiation was definitively inferior to what is needed in Spain (177 versus 266-317 units).

KEY WORDS: Radiotherapy infrastructure. Facility survey. Activity. Health economics. Health Care System.

La gran mayoría de los avances tecnológicos generados están encaminados a potenciar la precisión en el diseño, ejecución y verificación de los tratamientos así como el gradiente de dosis administrada entre los tejidos a irradiar y a proteger. La repercusión de estos avances tecnológicos en los resultados clínicos es un

fenómeno progresivo: estamos viviendo la optimización del diseño de los tratamientos, de la exactitud de su ejecución y la posibilidad de verificarla y adaptarla. Igualmente es tangible la menor toxicidad aguda y tardía apreciada y empiezan a aparecer estudios clínicos que traducen estos avances técnicos en mejores tasas de control local y supervivencia.

El nuevo periodo ha quedado marcado no tanto por el desarrollo técnico acontecido como por su extensa disponibilidad en el mercado, aun con un alto coste de adquisición y mantenimiento.

Y ha surgido una nueva problemática en los centros donde se practica la oncología radioterápica: seleccionar el equipamiento idóneo para cada institución. Conocer toda la tecnología disponible. Rediseñar los procedimientos de trabajo para su explotación óptima y la necesidad de un adiestramiento continuo en su manejo.

La implementación de las nuevas técnicas y tecnologías de la irradiación implica un aumento del tiempo requerido en el diseño, verificación, adaptación y administración de los tratamientos radioterápicos. Este factor debe hacernos replantear los parámetros implicados en el cálculo de los recursos, tanto materiales como humanos, requeridos para ejercer la oncología radioterápica: ¿Cuáles deben ser nuestros nuevos estándares de cálculo para la estimación de los recursos necesarios?

Otro tipo de dificultades deben tenerse en cuenta en la planificación de recursos. La evolución continua de la evidencia científica disponible marca las indicaciones clínicas de los tratamientos oncológicos y transforma los requerimientos de irradiación en cantidad y en calidad en breves periodos de tiempo (1). Hay que gestionar la incertidumbre.

El objetivo de este artículo es describir la infraestructura en equipamiento de la oncología radioterápica española en el año 2004. Se presentan datos preliminares y parciales que en su totalidad serán motivo de una publicación específica por parte de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Sirvan estos datos para analizar la situación del momento, comparar con análisis previos propios y similares (2-5), planificar nuestros recursos y potenciar un nuevo salto hacia el progreso.

EQUIPAMIENTO ACTUAL EN ESPAÑA: MATERIAL Y MÉTODOS

En octubre de 2004, la Asociación Española de Radioterapia y Oncología (AERO), en vista del relevante crecimiento de la infraestructura de la Oncología Radioterápica desde el último estudio efectuado en 1999 (2), encargó una continuación de este.

Se diseñó un cuestionario electrónico con acceso a través de la página web de AERO, que pretendía facilitar la labor a los encuestados, permitir un volcado automático de los datos a la herramienta informática de cálculo y posibilitar el realizar cortes de análisis periódicos.

Se ha practicado un estudio descriptivo con componentes analíticos. El ámbito de estudio han sido todos

los centros donde se practica la oncología radioterápica en España, independientemente de su adscripción administrativa. La unidad de análisis ha sido el centro y las unidades de irradiación con actividad asistencial en el año 2004. La fuente de datos ha sido la encuesta electrónica nacional, cotejando el inventario de centros con el directorio de AERO y el registro de instalaciones radioactivas de Consejo de Seguridad Nuclear.

Se practicó un volcado del cuestionario electrónico, que computaba un total de 397 variables, al paquete estadístico SPSS v. 12 con un paso intermedio por el programa ofimático Excel.

De un total de 97 centros censados y en funcionamiento durante el año 2004, 71 completó la encuesta en tiempo y forma. Los centros no respondedores de entrada fueron contactados telefónicamente, recogiendo en ellos exclusivamente la dotación de unidades de irradiación y de recursos humanos. Datos faltantes de centros pertenecientes a la comunidad autónoma de Andalucía fueron obtenidos de registro del Plan Integral Oncológico de dicha autonomía. Las variables o grupo de variables analizadas en este estudio parcial de la infraestructura española así como el porcentaje de centros respondedores a cada variable se describen en la tabla I.

RESULTADOS

Se han censado un total de 97 centros en funcionamiento donde se practica la Oncología Radioterápica en España en el año 2004, registrando en ellos un total de 177 unidades de radioterapia externa de las cuales 45 son unidades de cobaltoterapia y 132 aceleradores lineales de electrones. Ha resultado de 17 años la mediana de antigüedad de las unidades de cobalto, con rango entre 3-40 y moda de 11 años. Es menor la antigüedad de los aceleradores con mediana de 5 años y rango 0-17 años, destacando que el 12,4% de estos iniciaron su puesta en marcha en el año 2004. Dominan los centros con sólo una unidad de megavoltaje (40%), seguidos de cerca por un 36% que disponen de 2 unidades. El mayor centro español está dotado con 5 aceleradores lineales. Son mayoritarios los centros que exclusivamente disponen de 1 unidad de megavoltaje (40%), seguidos de cerca (36%) por aquellos que disponen de 2. Un centro nacional dispone de 5 unidades (Fig. 1). Un centro dispone de radioterapia convencional (kilovoltaje) y 23 centros (24,2%) de radioterapia superficial y/o contacto.

El 58,8% de los centros (57) presentan una dependencia patrimonial de la administración pública y el 41,2% son de régimen privado, estando el 65% de estos (26) concertados con el sistema sanitario público (Tabla II).

La dotación tecnológica de los centros se computa en la figura 2. Es de remarcar que el 70,1% incorporan colimación multiláminas y el 57,3% de visión portal electrónica.

El 36% de los centros españoles ha considerado que su dotación en número y tipo de unidades de irradiación cumple las recomendaciones efectuadas por la SEOR (www.aero.es) y que actualmente están en proceso de replanteamiento.

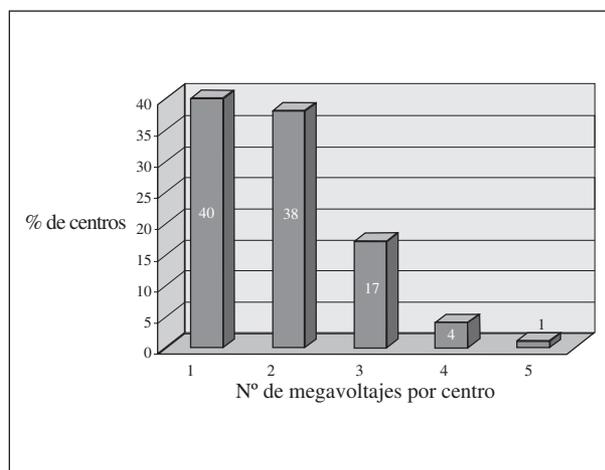


Fig. 1. Número de unidades de MV por centro.

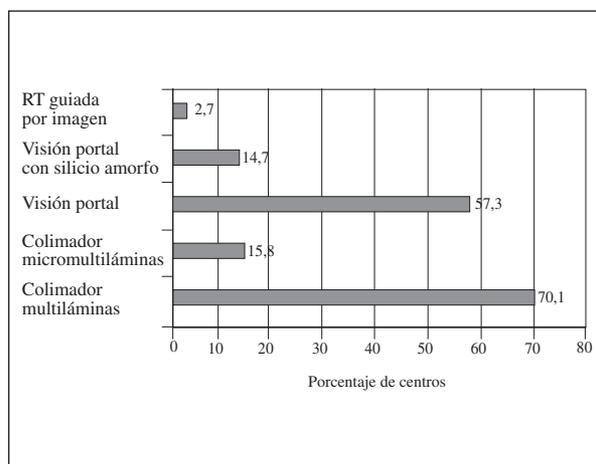


Fig. 2. Dotación tecnológica de los centros.

TABLA I

LISTADO VARIABLES Y/O BLOQUES DE VARIABLES. PORCENTAJE DE CENTROS RESPONDEDORES

<i>Variables y/o bloques de variables</i>	<i>% Respondedores</i>
Unidad de megavoltaje	100
Dispone de unidad de radioterapia convencional	98
Dispone de una unidad de radioterapia superficial-contacto	100
Dependencia patrimonial	100
Dotación tecnológica	81
Disponibilidad de red integración	77
Cumplimiento recomendaciones AERO	68
Dotación en simulación y dosimetría	76
Planificación 2D/3D	68
Técnicas tratamiento no habituales	79
Rendimiento unidades de megavoltaje	76
Utilización hiperfraccionamiento	99
Utilización braquiterapia	100
Dotación estructural en braquiterapia	98
Tipos de braquiterapia realizada	94

TABLA II

DEPENDENCIA PATRIMONIAL DE LOS CENTROS Y UNIDADES DE MEGAVOLTAJE

	<i>Públicos</i>	<i>Privados/Concertados</i>	<i>Privados</i>	<i>Total</i>
Nº de centros	57	26	14	97
Solo BRT	0	1	1	2
Unidades Mv	118	40	19	177
U. cobalto	37	7	1	45
Aceleradores	81	33	18	132

La dotación tecnológica y estructural de la *actividad de simulación y dosimetría* se describe en la figura 3. Destaca que tan sólo 5 centros no disponen hoy día de planificación 3D, que los simuladores convencionales se mantienen en el 51,4% de los centros, y que un 10,8% de estos ya disponen en nuestro país de TAC-PET utilizado como herramienta de simulación.

Se cuantifica en la figura 4, la proporción de centros que realizan técnicas de tratamiento consideradas no habituales en la actualidad. Destaca por su frecuencia la práctica de dosimetría *in vivo*, la radiocirugía y la irradiación corporal total (ICT). El hiperfraccionamiento es ya una realidad en el 64,9% de los centros, fundamentalmente asociado a los tumores de cabeza y cuello (56,8%), pulmón 25,7% e ICT 18,9% de centros.

Se registró el *rendimiento de las unidades* de irradiación externa, computado este mediante las variables: número de sesiones, campos y tratamientos practicados en un año, así como el número de horas de actividad asistencial diaria y pacientes tratados por hora. Estos parámetros y contrastados los correspondientes a las unidades de cobalto y aceleradores, los vemos en la figura 5. Todavía en nuestro país, la explotación de las unidades de cobalto es casi tan alta como la de los aceleradores (10 horas vs. 13) al igual que la mediana de tratamientos/año practicados (450/476). El factor de conversión de la actividad de las unidades de cobalto respecto de la de los aceleradores lineales ha resultado de 0,9, superior al 0,5 estimado por el Real Colegio de Radiólogos británicos (6) y muy similar al aplicado por ESTRO en su proyecto QUARTS (*QUAntification of Radiation Therapy Infrastructure and Staffing Needs*) (7).

En 53 de los 97 centros censados (54,6%), se practica *braquiterapia*. La dotación estructural de esta actividad se describe en la figura 6. Se aprecia una preponderancia de los proyectores de fuentes para HDR 61%, sobre la LDR 29%, disponiendo de radioquirófano propio el 54% de los centros. El patrón de tratamientos practica-

dos se describe en la figura 7, apreciando como era de esperar la preponderancia de la braquiterapia endocavitaria ginecológica.

El sistema sanitario público español dispone de 2,7 unidades de megavoltaje por millón de habitantes, tasa que asciende a 3,6 si incluimos los centros privados concertados con el sistema público y a 4 si computamos la totalidad de centros donde se practica la oncología radioterápica en España (Tabla III).

Para estimar la tasa real de utilización de la radioterapia se ha partido de los datos procedentes de 57 centros (60% del inventario) por disponer de ellos el número de los tratamientos/año de sus unidades de radioterapia externa y tener un área fija de población asignada. Estos centros cubren la actividad radioterápica de 34.465.943 habitantes (79,78% de la población española en 2004). Se

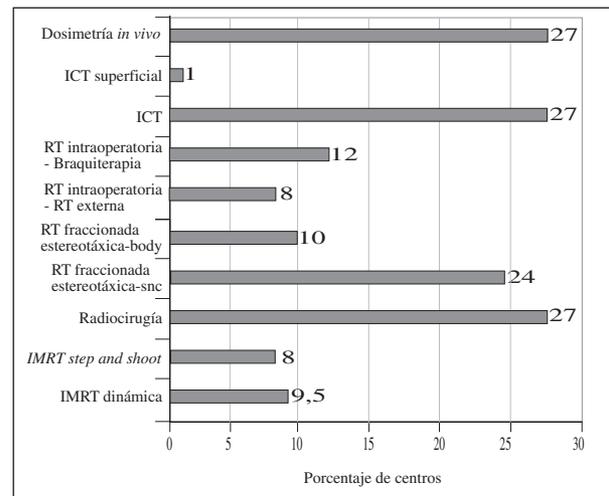


Fig. 4. Porcentaje de centros donde se practican técnicas no habituales.

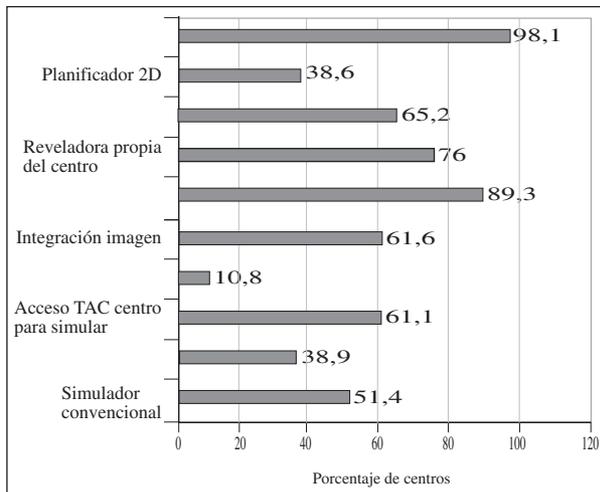


Fig. 3. Infraestructura para simulación y dosimetría.

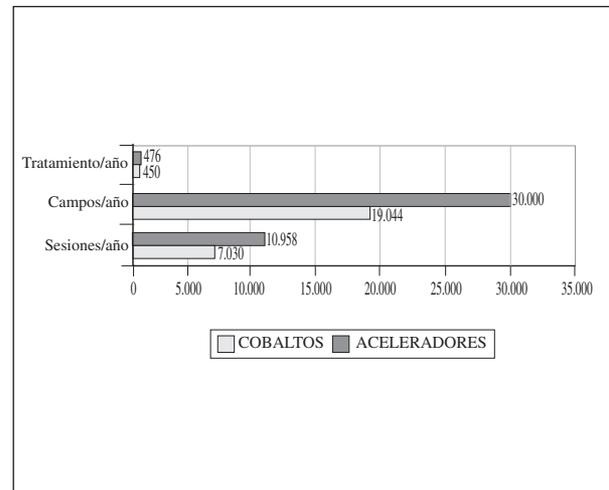


Fig. 5. Comparativa rendimiento de las unidades de radioterapia externa (medianas).

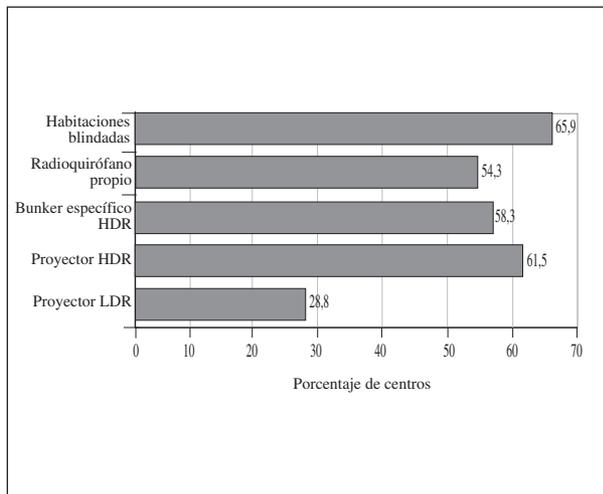


Fig. 6. Dotación estructural en braquiterapia.

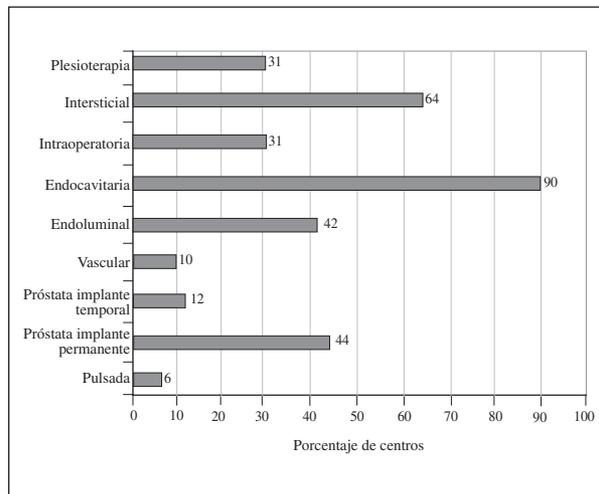


Fig. 7. Tipos de tratamientos braquiterápicos.

ha utilizado la tasa cruda de incidencia para ambos sexos de todos los tumores malignos exceptuando la piel no melanoma, extractada de la base de datos GLOBOCAN 2002 (8) y que corresponde a 385,47/100.000 habitantes. Aplicando esta tasa, se estima un total de 132.856 cánceres incidentes en esta cohorte poblacional y en la que se han practicado 57.265 tratamientos radioterápicos completos. Corresponden estos datos a una tasa de irradiación real del 43%. Esta cifra, que incluye casos de reirradiación y tratamientos de patología benigna y cáncer de piel no melanoma, corresponde a una tasa de irradiación de 166 tratamientos/100.000 habitantes.

Se ha analizado la relación entre la variabilidad en las tasas de irradiación y tasa de máquinas de los centros mediante una regresión lineal (Fig. 8). Un coeficiente de determinación de 0,708 refleja una relación fuertemente positiva, y podemos decir que el 70% de la variabilidad de la tasa de irradiación queda explicada por la tasa de unidades de megavoltaje.

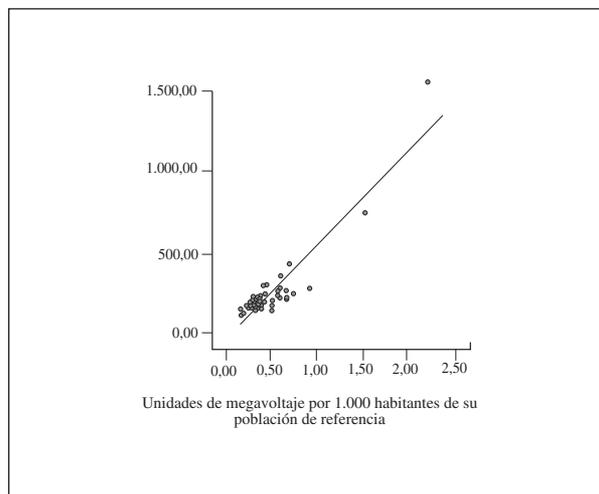


Fig. 8. Correlación tasa de irradiación/tasa de máquinas de megavoltaje.

DOTACIÓN REQUERIDA DE UNIDADES DE IRRADIACIÓN

El cálculo del número de unidades de irradiación necesarias está en función de la demanda asistencial esperada y de la capacidad de estas unidades.

Las tasas de utilización real de la radioterapia presentan una gran variabilidad y están descritas entre el 20-55% de los cánceres incidentes (1-10). Vulto (1), en un estudio poblacional del sur de Netherland aprecia en

el periodo 1988-2002 una tasa de irradiación del 30-32%, cuando analiza exclusivamente los pacientes irradiados en los primeros seis meses tras el diagnóstico oncológico y detecta un incremento anual del 3,3%. En Suecia se han computado tasas del 32% en 1992 que ascendieron al 47% en 2001 (5). La tasa global española fue de 31,2% en el año 1999 (2) y ha resultado del 43% en 2004.

TABLA III

TASA POBLACIONAL DE UNIDADES DE RADIOTERAPIA EXTERNA

Dependencia patrimonial	Nº Mv	Tasa/100.000	Tasa por millón
Públicos	118	0,27	2,7
Públicos + Privados concertados	158	0,36	3,6
Total centros	177	0,4	4

Es probable que la tasa de irradiación real, la computada en estudios poblacionales esté marcada por diferencias en la oferta, características poblacionales o de criterios asistenciales específicos de un área sanitaria. A efectos de garantizar la equidad y adecuación parece más adecuado cuantificar la tasa apropiada de irradiación fundamentado en la mejor evidencia científica disponible.

La tasa apropiada de utilización de la radioterapia tradicionalmente ha sido basada en opiniones de expertos, sin una verdadera base racional, y establecida en la irradiación del 50-60% de los nuevos cánceres detectados, computando en estas cifras un 10% de re-irradiaciones (11). Esta estimación ha sido la base de las recomendaciones estructurales realizadas en España por las sociedades científicas (1º, 2º y tercer libro blanco de la oncología española). Recomendación que ha sido mantenida a lo largo del tiempo al margen de la evolución de las estrategias terapéuticas y del patrón epidemiológico de presentación del cáncer. No obstante y como seguidamente veremos, no son altamente discrepantes a las tasas de irradiación óptimas estimadas recientemente con una base racional (12,13).

Las tasas de incidencia son diferentes para cada tumor, al igual que la proporción de pacientes que debe de irradiarse de cada estirpe tumoral, y además estos parámetros son variables en el tiempo. Ante esta problemática, varios grupos de investigadores han analizado y cuantificado la proporción apropiada de pacientes que deben ser irradiados de cada tumor en dependencia del estadiaje al diagnóstico, de las diversas situaciones clínicas asociadas y basado en la mejor evidencia científica disponible (13-18).

Disponemos de 3 revisiones sistemáticas sobre indicaciones de radioterapia basadas en la evidencia en los principales tumores: la elaborada por *the Swedish Council on technology Assessment in Health Care* (SBU) (5,9). El estudio canadiense conducido por *the Division of Cancer Care and Epidemiology Queen's Cancer Research Institute* (QCRI) (14-16,19) y el proyecto australiano conducido por *the Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation* (CCORE), Liverpool BC, NSW (18). Sólo en las 2 últimas revisiones, se cuantifica en detalle las tasas de utilización óptimas de la radioterapia. En ausencia de un análisis similar efectuado en nuestro entorno, utilizaremos las tasas apropiadas obtenidas en el proyecto CCORE (18) para estimar las unidades de irradiación necesarias en nuestro país. Esta elección está basada en la accesibilidad de sus datos y por ser la elegida por la ESTRO para efectuar a través de su proyecto QUARTS (7) la estimación de la infraestructura radioterápica en Europa, donde sin especificar el motivo, no incluyen una estimación para nuestro país.

El proyecto CCORE (18), no sólo estima la proporción de pacientes que deben ser irradiados en cada situación clínica, sino que además elabora un modelo matemático e informatizado basado en árboles de decisión, que permite calcular en un momento dado las tasas idóneas de irradiación adaptadas a la incidencia del cáncer y a la evidencia científica del momento, permitiendo replanteamientos continuos (19).

La tasa óptima de utilización de la radioterapia basada en la mejor evidencia disponible ha sido estimada por estos autores siguiendo el patrón epidemiológico australiano (18) en el 52,3% de los nuevos casos de cáncer registrados (excluye cáncer de piel no melanoma y tumores benignos), con intervalo de confianza para el 95% de seguridad de 51,7%-53,1% (análisis multivariante según modelo Monte Carlo). La aplicación de estos resultados al patrón de cánceres incidentes en nuestro país (20) permite estimar la tasa apropiada de utilización de la radioterapia para cada tipo tumoral. La tasa global de irradiación resulta de la suma de la tasa para cada tipo tumoral (Tabla IV) y en nuestro país ha resultado del 61%. La metodología utilizada, detecta la indicación de irradiar asociada a cada situación clínica, independientemente de que esta se efectúe tras el diagnóstico o en las últimas etapas de la enfermedad, y por ende no lleva incluido las reirradiaciones, que tanto el proyecto CCORE (18) como otros autores (6), estiman en el 25%. Es decir, 1 de cada 4 pacientes irradiados requerirá una reirradiación a lo largo de su enfermedad. A efectos de cálculo, la utilización del factor de conversión 1,25 nos permite estimar la tasa global de utilización de la radioterapia incluyendo reirradiaciones que resulta para España del 76%.

–*Incidencia del cáncer en nuestro país*: los datos epidemiológicos de incidencia de cáncer de toda la unión europea están disponibles en la base de datos GLOBOCAN (20). Datos del año 2002, reflejan para nuestro país una tasa cruda de incidencia de 502,2 tumores/100.000 hombres y 314,1/100.000 mujeres. La tasa global para ambos sexos de todos los tumores malignos exceptuando la piel no melanoma es de 385,47/100.000 habitantes. Esta disponible el patrón de incidencia de los diferentes tipos de tumores.

–*Carga óptima de las unidades de irradiación*: la carga óptima de las unidades de irradiación depende de múltiples factores destacando: la complejidad de los tratamientos, el número de campos, número de fracciones, el tiempo útil de irradiación y la eficiencia del equipo y de los operadores.

El rendimiento comunicado de los aceleradores lineales de electrones presenta gran variabilidad y cifrado entre 200 y 600 tratamientos/año (2,7,9,10,21). La ESTRO (21) tras el análisis de la capacidad óptima recomendada por las distintas guías europeas, asesorado por el grupo QUARTS (7) y coincidiendo con la recomendación del estudio CCORE (18), estima en 450 tratamientos/año la carga apropiada para un acelerador lineal de electrones.

Las unidades de cobalto, destinadas a desaparecer, siguen teniendo una magnitud considerable en nuestro país (2). Su rendimiento no es equiparable a los aceleradores salvo en centros donde por su considerable tamaño, generan suficientes indicaciones apropiadas para estas unidades que cubren su capacidad. El colegio de radiólogos británico (6) cuantifica su rendimiento óptimo como la mitad de un acelerador y su actividad no forma parte de las recomendaciones estructurales que se establecen en aceleradores/millón de habitantes.

TABLA IV
 PROPORCIÓN DE UTILIZACIÓN ÓPTIMA DE LA RADIOTERAPIA SEGÚN TIPO DE CÁNCER

<i>Tipo de tumor</i>	<i>Casos</i>	<i>Tasa cruda</i>	<i>Proporción de todos los cánceres</i>	<i>La tasa apropiada de utilización</i>	<i>% de cánceres que deben recibir radioterapia</i>
Cabeza y cuello	10.892	27,6	0,07	78	5,58
Esófago	1.858	4,71	0,01	80	0,98
Estómago	8.064	20,44	0,05	68	3,61
Colon-recto	21.108	53,5	0,14	75	10,41
Hígado	3.815	9,67	0,03	0	0,00
Páncreas	3.514	8,91	0,02	57	1,32
Pulmón	18.808	47,67	0,12	76	9,40
Melanoma piel	3.037	7,7	0,02	23	0,46
Mama	15.528	39,36	0,10	83	8,48
Ginecólogos	8.353	21,18	0,05	35	1,92
Próstata	10.659	27,02	0,07	60	4,21
Testículo	451	1,14	0,00	49	0,14
Vejiga	11.106	28,15	0,07	58	4,24
Riñón	4.106	10,41	0,03	27	0,73
Cerebro, sistema nervioso	3.011	7,63	0,02	92	1,82
Tiroides	1.594	4,04	0,01	10	1,82
Linfoma	6.030	15,28	0,04	65	2,58
Mieloma Múltiple	1.946	4,93	0,01	38	0,49
Leucemia	4.321	10,95	0,03	4	0,11
Otros	13.881	34,71	0,09	50	4,50
Todas localizaciones	152.082	385,47	1		61,07

Es deseable incorporar un factor de corrección que refleje la distinta complejidad de los tratamientos ejecutados. Diversos modelos han sido propuestos (10), cuya complejidad sobrepasa el rango de este análisis y debe ser motivo de otra publicación.

–*Casuística atendida en los Servicios de Oncología Radioterápica*: existen otras indicaciones de irradiación no cuantificadas si partimos del análisis de la incidencia de tumores registrados y que deben ser consideradas a la hora de planificar recursos. La radioterapia tiene un papel establecido en el tratamiento de algunas patologías benignas así como en el tratamiento de ciertos tumores no registrados en las bases oficiales tal como el cáncer de piel no melanoma. La proporción de esta patología es desconocida, pero recientemente ha sido estimada por 2 centros australianos como el 10,4% de la actividad de un acelerador por *The Queensland Radium Institute* y el 12% por *The William Buckland Cancer Centre*. Establecida en un 11%, esta proporción de actividad es descontada del rendimiento de los aceleradores lineales por algunos

entes planificadores de recursos (18), que reducen la carga apropiada de un acelerador a 400 tratamientos/año de tumores registrados. Ante la gran variabilidad de la irradiación de patología benigna, el proyecto QUARTS (7) desestima contemplar su contribución al índice de ocupación de los aceleradores lineales.

–*Cálculo de unidades de irradiación necesarias*: de cada 1.000 cánceres incidentes registrados se generarán 763 tratamientos radioterápicos/año (610 irradiaciones primarias y 153 reirradiaciones).

Tomando como base el rendimiento medio recomendado para un acelerador según contemplemos o no la carga ocasionada por la patología benigna (400-450 tratamientos/año) se precisarían 1,6-1,9 aceleradores por cada 1.000 cánceres registrados.

Según datos del Instituto Nacional de Estadística (www.ine.es), la población española registrada a 1 de enero de 2004 es de 43.197.684 habitantes. Si aplicamos una tasa cruda de incidencia de cáncer en nuestro país de 385,47 casos por cada 100.000 habitantes, se generarán 166.514 casos de cáncer al año. Teniendo en

TABLA V
TASA APROPIADA DE IRRADIACIÓN Y DE ACELERADORES DE ESPAÑA

Tasa apropiada de irradiación primaria	61,00%
Tasa apropiada de tratamientos radioterápicos	76,00%
Carga recomendable aceleradores (tratamientos/año)	400-450)
Recomendación aceleradores/1.000 TR (*)	1,6-1,9

(*) % y cómputo sobre tumores registrados.

cuenta estos datos, se requiere un total de 266-316 aceleradores lineales para cubrir las necesidades de radioterapia en España (Tabla V).

CONCLUSIÓN

La infraestructura de la oncología radioterápica en España ha presentado un importante desarrollo desde el año 1999 (2), aunque presenta todavía déficit de envergadura (22). El número de unidades de irradiación registradas en este estudio (177) es claramente inferior a las estimadas como necesarias (266-316)

para cubrir con equidad y realizar de forma apropiada las indicaciones de radioterapia en España.

El modificar la capacidad de efectuar tratamientos radioterápicos debe contemplarse a largo plazo, dado que requiere gran inversión en educación e infraestructura.

CORRESPONDENCIA:

A. Palacios Eito
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Regional Universitario Reina Sofía
Avda. Menéndez Pidal, s/n
14004 Córdoba

BIBLIOGRAFÍA

- Vulto A, et al. Referral rates and trends in radiotherapy as part of primary treatment of cancer in South Netherlands, 1988-2002. *Radiother Oncol* 2006; 78 (2): 131-7.
- Esco R, et al. Infrastructure of radiotherapy in Spain: a minimal standard of radiotherapy resources. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (2): 319-27.
- Ruggieri-Pignon S, et al. Infrastructure of radiation oncology in France: a large survey of evolution of external beam radiotherapy practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61 (2): 507-16.
- Slotman BJ, Leer JW. Infrastructure of radiotherapy in the Netherlands: Evaluation of prognoses and introduction of a new model for determining the needs. *Radiother Oncol* 2003; 66 (3): 345-9.
- Ringborg U, et al. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) systematic overview of radiotherapy for cancer including a prospective survey of radiotherapy practice in Sweden 2001--summary and conclusions. *Acta Oncol* 2003; 42 (5-6): 357-65.
- Board of the Faculty of Clinical Oncology. Equipment, workload and staffing for radiotherapy in the UK 1997-2002. London: The Royal College of Radiologists; 2003.
- Bentzen SM, et al. Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: The ESTRO QUARTS project. *Radiother Oncol* 2005; 75 (3): 355-65.
- Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Internet website. Accessed 4 August; 2006. Available at <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.html>. 2002.
- Froding JE, et al. Radiotherapy in Sweden-a study of present use in relation to the literature and an estimate of future trends. *Acta Oncol* 1996; 35 (8): 967-79.
- Moller TR, et al. A prospective survey of radiotherapy practice 2001 in Sweden. *Acta Oncol* 2003; 42 (5-6): 387-410.
- Porter A, et al. A global strategy for radiotherapy: a WHO consultation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999; 11 (6): 368-70.
- Delaney G, et al. The role of radiotherapy in cancer treatment: Estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005; 104 (6): 1129-37.
- Delaney G, et al. Radiotherapy in cancer care: estimating optimal utilisation from a review of evidence-based clinical guidelines. Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation (CCORE). Sydney: Liverpool Hospital; 2003.
- Foroudi F, et al. An evidence-based estimate of the appropriate radiotherapy utilization rate for colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (5): 1295-307.
- Foroudi F, et al. Evidence-based estimate of appropriate radiotherapy utilization rate for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55 (1): 51-63.
- Foroudi F, et al. An evidence-based estimate of appropriate radiotherapy utilization rate for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (5): 1240-53.
- Tyldesley S, et al. Estimating the need for radiotherapy for lung cancer: An evidence-based, epidemiologic approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49 (4): 973-85.
- Delaney G, et al. Radiotherapy in cancer care: estimating optimal utilisation from a review of evidence-based clinical guidelines. Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation (CCORE). Sydney: Liverpool Hospital; 2003.
- Tyldesley S, et al. The appropriate rate of breast conserving surgery: An evidence-based estimate. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15 (3): 144-55.
- GLOBOCAN. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Internet website. Accessed 4 August; 2006. Available at <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.html>; 2002.
- Slotman BJ, et al. Overview of national guidelines for infrastructure and staffing of radiotherapy. ESTRO-QUARTS: Work package 1. *Radiother Oncol* 2005; 75 (3): 349-54.
- Casas F, et al. Spanish patterns of care for 3D radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65 (1): 138-42.

Tomoterapia

R. MORERA LÓPEZ, J. M. DELGADO RODRÍGUEZ, I. RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

Unidad de Tomoterapia y Oncología Radioterápica. Clínica "La Milagrosa". Madrid

RESUMEN

Con la intención de mejorar el control local de los tumores incrementando la dosis sobre el tumor, sin aumentar la toxicidad, se han desarrollado técnicas de irradiación que consiguen altos gradientes de dosis.

La tomoterapia es una nueva técnica de radioterapia de intensidad modulada que permite una administración de la terapia guiada por imagen, al estar ensamblados en el mismo gantry de rotación un acelerador lineal y un sistema de detectores de radiación que permiten adquirir una imagen de TAC de megavoltaje del paciente en la posición del tratamiento.

La tomoterapia es una técnica de irradiación de alta precisión y que permite hacer una radioterapia con gran versatilidad, pues no existen limitaciones condicionadas por el tamaño de la lesión, el número de lesiones o su localización anatómica.

PALABRAS CLAVE: Tomoterapia. Radioterapia de intensidad modulada. Radioterapia guiada por imagen. Radioterapia adaptada.

INTRODUCCIÓN

Con la intención de mejorar el control local de los tumores, la especialidad de Oncología Radioterápica ha impulsado el desarrollo de nuevas técnicas de irradiación para conseguir incrementar la dosis a nivel del tumor, pero intentando evitar un aumento de toxicidad, por lo que al mismo tiempo, es necesario minimizar la dosis recibida por los tejidos sanos que rodean o están cercanos al tumor.

Este interés por incrementar la dosis sobre el tumor se debe al hecho de que los incrementos de dosis producirán un aumento en el porcentaje de respuestas al tratamiento, por lo tanto mejor control local y probablemente mejor supervivencia.

ABSTRACT

We try to probe the local tumor control to increase the dose over the tumor, without to increase the toxicity, by means of the new techniques of irradiation high-dose tumoral irradiation can be performed.

Tomotherapy is a new technique of intensity modulated radiation therapy that to deliver image-guided therapy because it is an integrated treatment system, and in the same gantry there is a linear accelerator that is joined to a CT scanning platform, combined with the treatment capability is the actual visualization of megavoltage CT of the patient in the treatment position.

Tomotherapy allows very high accurate in the radiation treatment and can allow a radiotherapy with wide versatility since there is not limitation for size of the lesions, number of the tumors or anatomic localization.

KEY WORDS: *Tomotherapy. Intensity modulated radiation therapy. Image-guided radiotherapy. Adapted radiotherapy.*

Son varias las técnicas de irradiación que consiguen altos gradientes de dosis como por ejemplo la radioterapia estereotáxica bien a dosis única o fraccionada, o la radioterapia de intensidad modulada (IMRT).

La mayor crítica que actualmente se hace a la IMRT es que no se puede tener certeza geométrica del tumor y de los órganos de riesgo (OAR) en cada sesión de tratamiento (1).

Este inconveniente ha hecho que se desarrollen nuevos sistemas que permiten que el tratamiento se haga guiado por imagen, llegándose así al tratamiento con tomoterapia. Los tratamientos con tomoterapia fueron aceptados en el año 2002 por la *Food and Drug Administration* (FDA) y también por la Unión Europea.

Este revolucionario tratamiento del cáncer fue fraguado en la Universidad de Wisconsin, gracias al trabajo de dos científicos llamados Thomas Rockwell Mackie y Paul Reckwerdt. Después de 15 años de desarrollo surgió una máquina denominada Tomo Therapy Hi-Art (2) (Fig. 1).

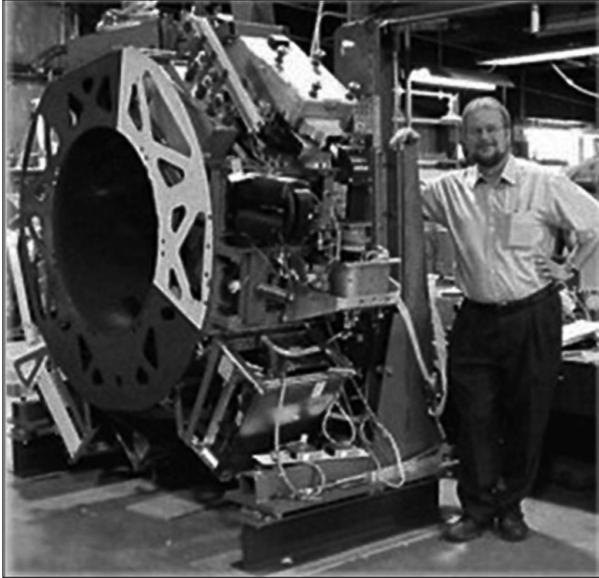


Fig. 1. Thomas Rockwell Mackie y su prototipo de tomoterapia.

El primer paciente irradiado en una unidad de tomoterapia fue tratado en julio de 2003 (1).

La unidad de tomoterapia consta de un acelerador lineal y un TAC que están montados o ensamblados en el mismo gantry de rotación. Es un sistema de radioterapia guiado por TAC.

La tomoterapia helicoidal se puede definir como una nueva técnica de radioterapia de intensidad modulada mediante un haz rotatorio generado en un acelerador lineal que emite radiación de forma continua y simultáneamente, mientras la mesa de tratamiento desplaza longitudinalmente al paciente a través del haz de irradiación (3,4) (Figs. 2 y 3).

La tomoterapia helicoidal es una tomo-radiación debido al movimiento simultáneo del gantry y la mesa de tratamiento, pareciéndose conceptualmente a un TAC helicoidal.

DESCRIPCIÓN DE LA UNIDAD DE TOMOTERAPIA

La unidad de tomoterapia integra un acelerador lineal que trabaja con fotones de 6 MV y un sistema de detección de la salida del haz de radiación que genera una imagen tipo TAC con fotones de 3.5 MV.

Dispone de un colimador primario que produce el haz con una anchura de 40 cm y un espesor que varía desde pocos milímetros hasta 50 mm.

Ortogonal al ancho del haz de radiación existe un colimador multiláminas (MLC) binario compuesto por 64 láminas, cada una de ellas con un ancho de 6,25 mm

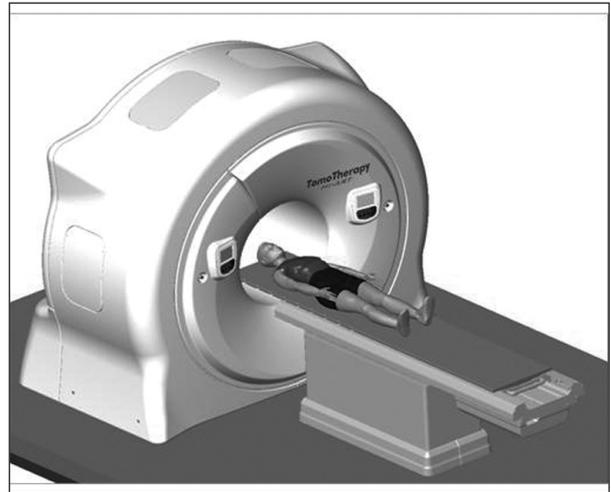


Fig. 2. Paciente posicionado en la mesa de tratamiento de tomoterapia.

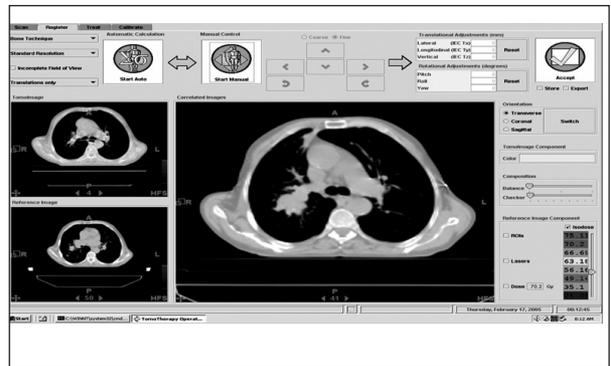


Fig. 3. Irradiación helicoidal de un paciente en tomoterapia.

(5). Existe una detallada descripción y justificación para elegir un ancho de lámina de 6 mm, ya que con este ancho se consigue una adecuada homogeneidad de dosis con buena protección de los órganos sanos en comparación con las láminas de 10 mm, no mejorándose lo anterior con láminas de 2 mm. Estas láminas modifican la forma del haz de radiación mediante un sistema de apertura-cierre, generando pequeños haces individuales denominados *beamlets*. El tiempo de transición para las láminas está entre 20-30 minutos.

Una rotación completa del gantry es dividida en 51 proyecciones. Cada proyección se caracteriza por su propia forma de apertura de las láminas y cubre un segmento de arco de aproximadamente 7°.

El período de rotación está alrededor de 20 segundos, existiendo seis velocidades del gantry que van desde 10 a 60 segundos.

La unidad de tratamiento se completa con un sistema de detectores de radiación en el lado de salida del haz. Este sistema detector puede ser usado para adquirir una imagen de CT megavoltaje (MVCT) del paciente en la posición de tratamiento. El acelerador lineal utiliza entonces fotones de 3,5 MV y la dosis administrada al paciente durante la adquisición de la imagen está por debajo de 5 cGy. La unidad produce un corte de TAC cada 5 segundos. La imagen

generada permite claramente distinguir pulmón, grasa, músculo y hueso. El riñón, el cristalino, la cápsula prostática y el intestino se pueden ver con dosis de 1 cGy. Esta dosis es mucho más baja que la utilizada para obtener una imagen portal convencional lo que significa que resulta seguro realizar diariamente una TAC al paciente.

La distancia de la fuente de radiación al eje de rotación es de 85 cm, permitiendo tratar un volumen cilíndrico de 40 cm de diámetro por 160 cm de longitud en una misma sesión de tratamiento y con una tasa de dosis de 850 cGy/minuto.

El método de cálculo de dosis es por convolución/superposición (6) y un sistema informático compuesto por un total de 32 procesadoras, es responsable de la planificación inversa del tratamiento, calculando la dosis optimizando y almacenando en su memoria los datos calculados.

Las ventajas de la unidad de tomoterapia derivadas de la integración de un acelerador lineal en un gantry anular de TAC son (7):

–El gantry anular de tomoterapia reproduce una precisión en el isocentro del orden de décimas de mm, lo que mejora el milímetro conseguido con el gantry de un acelerador lineal convencional.

–La fuente de rayos X utilizada para generar la imagen es el acelerador lineal, utilizando un haz de menor energía. La utilización del mismo haz de tratamiento asegura que la tomoimagen obtenida coincida exactamente con el volumen que irradiaremos posteriormente.

–La dosis utilizada para visualizar estructuras en la tomoimagen es muy baja, menor a la usada en otros sistemas de verificación de imagen. A pesar de esta baja dosis, permite discriminar con nitidez las diferentes estructuras anatómicas.

–Permite tratar campos muy grandes (cualquier volumen cilíndrico comprendido entre un diámetro máximo de 40 cm y un largo de 160 cm) en la misma sesión de tratamiento.

El sistema de tomoterapia helicoidal integra completamente radioterapia de intensidad modulada con un sistema de administración de la terapia guiado por imagen (1).

PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO CON TOMOTERAPIA

Las planificaciones de los tratamientos con tomoterapia sólo pueden ser creadas mediante procedimientos de planificación inversa.

La planificación y administración del tratamiento dependen de parámetros con los que tenemos que empezar a familiarizarnos y que sustituyen a otros más conocidos como: número de campos, tamaño y dirección de los mismos. Estos nuevos parámetros son:

–Espesor del haz de radiación (*Fan beam thickness-FBT*).

–*Pitch factor*.

–*Modulation factor* (MF).

Estos tres parámetros determinarán el grado de modulación de intensidad en el plano (8):

–*Espesor del haz (Fan beam thickness-FTB)*: debe ser elegido para obtener un buen compromiso entre el

tiempo de tratamiento y la modulación de la dosis en la dirección superior/inferior.

Grandes FTB de ~ 50 mm, serán probablemente usados para irradiación corporal total o irradiación mantle mientras que FTB pequeños, de 10 mm o menores, será necesario emplearlos para pequeños tumores cerebrales. Se suele trabajar con espesores de *fan beam* de 10, 25 y 50 mm (9).

–*Pitch factor*: otra forma de mejorar la modulación en la dirección superior/inferior es elegir un *factor pitch* pequeño. El *factor pitch* se define como el cociente entre la velocidad de la mesa y la anchura del campo de irradiación por rotación. Este factor oscila entre 0,25 y 0,50. Un *factor pitch* pequeño mejora la capacidad de modular la dosis y la capacidad de administrar grandes dosis por fracción (9).

–*Modulation factor*: (MF) es la razón entre el tiempo de apertura máximo de una lámina con respecto al tiempo medio de apertura del resto. El factor de modulación puede ser seleccionado entre 1 y 6. El MF es proporcional al tiempo global de tratamiento. Factores de modulación pequeños conllevan tiempos cortos de tratamiento y son adecuados para targets simétricos y cercanos al eje central del paciente, por ejemplo, cáncer de próstata. Los MF más comúnmente usados son 2-3 (9).

La combinación de estos parámetros determinará el tiempo global de tratamiento. Los tiempos habituales de tratamiento pueden estar por debajo de los 5 minutos (2 Gy/fracción en cáncer de próstata), hasta 15-20 minutos en caso de irradiación mantle, lesiones pulmonares complejas o altas dosis en sesión única (radiocirugía).

Para hacer una estimación completa del tiempo es necesario tener además en cuenta el tiempo requerido para posicionar al paciente, el tiempo de realización del MVCT o tomoimagen y el tiempo de hacer los ajustes necesarios.

IMPLEMENTACIÓN CLÍNICA DE TOMOTERAPIA

La tomoterapia helicoidal reduce de modo importante los tiempos que habitualmente dedicamos a un tratamiento radioterápico. Por un lado reduce los tiempos de tratamiento, ya que los tiempos de tomoterapia son más cortos que los necesarios para la administración de IMRT con acelerador lineal convencional, sin hacerse guiado por imagen.

Por ejemplo, los tiempos requeridos para tratar un cáncer de próstata con tomoterapia son de 15 minutos, para cáncer de cabeza y cuello, unos 20 minutos y para una irradiación craneoespinal, de unos 30 minutos (9, 10).

La tomoterapia helicoidal reduce también el número de decisiones técnicas necesarias en radioterapia, permitiendo a los médicos disponer de más tiempo para las decisiones médicas.

En el día a día de un tratamiento radioterápico realizado con tomoterapia, previo a la irradiación del paciente, estos se posicionan reproduciendo las condiciones de inmovilización y posición previamente consideradas con ayuda de los láseres. Es entonces cuando se realiza la tomoimagen (imagen CT con megavoltaje) sobre la zona

de interés donde está situado el tumor. Las imágenes son generadas en tiempo real y mediante una herramienta de fusión disponible en la consola de control de la unidad, se fusiona la imagen de megavoltaje CT con la del TAC previo de planificación del paciente. La herramienta de fusión permite hacer una fusión automática además de una fusión manual con ayuda de marcas localizadoras, marcas óseas. Las correcciones de traslación y rotación pueden ser hechas para reposicionar al paciente precisamente en la original posición simulada de tratamiento. Con lo anterior, no sólo comprobamos que tanto el paciente como las estructuras internas están correctamente posicionados, sino que además podemos detectar si han ocurrido modificaciones en el tamaño y/o la forma del tumor, o en la anatomía del paciente. De este modo aseguramos que el tumor va a recibir el tratamiento planificado (10) (Fig. 4).

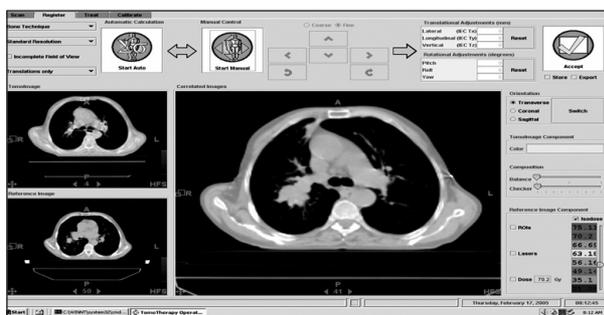


Fig. 4. Implementación clínica de un tratamiento con tomoterapia.

Además, la unidad de tomoterapia permite verificar la dosis administrada en cada sesión, mediante un detector de megavoltaje que recoge la cantidad de radiación que ha recibido el paciente durante el tratamiento. Esta tomoimagen realizada durante el tratamiento proporciona información para poder hacer reconstrucción de la dosis recibida.

En condiciones ideales, si la anatomía del paciente, su posicionamiento y su tratamiento planificado no varían, no sería necesaria la reconstrucción de la dosis.

Sin embargo, en condiciones clínicas, la reconstrucción de la dosis es muy útil para poder asegurar que la dosis administrada es realmente la dosis planificada, permitiéndonos además compararlas.

La reconstrucción de la dosis con tomoterapia podría reemplazar las verificaciones dosimétricas utilizando maniqués que son utilizados en la metodología estándar de cualquier IMRT convencional.

Este punto es de extraordinaria importancia ya que nos permite realizar lo que se ha denominado radioterapia adaptada.

En este nuevo concepto de radioterapia adaptada también se incluye el hecho siguiente, en radioterapia conformada estándar, nosotros definimos nuestros volúmenes tumorales y para “protegerlos” de los movimientos de los órganos, distorsiones de los mismos o errores del posicionamiento, aplicamos unos márgenes de seguridad al volumen tumoral, lo que denominamos PTV o volumen de tratamiento planificado. Cuando la

radioterapia se administra guiada por imagen, como es el caso de la tomoterapia, podemos reducir estos márgenes, consiguiendo dar dosis altas al tumor y dosis bajas a los tejidos sanos. Si seguimos esta estrategia de tratamiento, nosotros adaptaremos el tratamiento según lo que ocurra en el progreso del mismo, sobre todo cuando detectemos variaciones en lo planificado, realizando así una radioterapia adaptada.

APLICACIONES CLÍNICAS DE TOMOTERAPIA

La tomoterapia ha sido aceptada por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la Unión Europea, y desde el punto de vista clínico resulta especialmente atractiva al permitir realizar tratamientos radioterápicos de gran precisión, ya que es una radioterapia guiada por imagen y además nos permite administrar la radioterapia con altos gradientes de dosis, por lo que conseguimos dar dosis cada vez más altas al tumor con el consiguiente probable aumento en el control local y en la supervivencia, al mismo tiempo que minimizamos la dosis que reciben los órganos y tejidos sanos próximos al tumor, reduciendo la probabilidad de toxicidades.

La tomoterapia sería una técnica de irradiación especialmente indicada en aquellos casos donde el tumor está próximo a órganos nobles que no puedan recibir dosis significativas de irradiación, en pacientes con varias lesiones tumorales que podrán ser tratadas al mismo tiempo dentro de la misma sesión, en indicaciones de grandes campos de tratamiento y también sería una excelente técnica para tratar pacientes que han presentado recidiva tumoral en una localización previamente irradiada.

Cuando se revisa la literatura publicada de tomoterapia en *tumores del sistema nervioso*, varios autores (11,12) han publicado comparaciones de la distribución de dosis en el tumor y los órganos críticos, en pacientes con diferentes lesiones cerebrales (meningiomas, adenomas de hipófisis, neurinomas del acústico) tratados con tomoterapia, radioterapia estereotáxica, radioterapia conformada 3D, IMRT y radioterapia con protones, llegando a la conclusión que la tomoterapia produce significativa mejora en la uniformidad de dosis en el tumor, manteniendo la irradiación de órganos de riesgo en niveles comparables a otras técnicas, apuntando que las ventajas en este sentido con tomoterapia serían mayores en tumores de contornos cóncavos (13).

La unidad de tomoterapia permitirá el desarrollo de una nueva técnica denominada *tomoradiocirugía*. En evaluaciones realizadas de tomoterapia frente a radiocirugía con LINAC, basadas en los criterios RTOG, se observa que con tomoterapia existe una mejora significativa en el índice de conformidad y homogeneidad, de modo muy especial en los tumores grandes y de formas irregulares (14,15).

Otra indicación excelente para tomoterapia dentro del sistema nervioso, sería la irradiación craneoespinal. Bauman (16) señala grandes ventajas, de realizar esta irradiación con tomoterapia a hacerla con acelerador lineal convencional. Cuando se realiza con LINAC, la dosis que llega a la superficie posterior del cuerpo vertebral es de ~

40 Gy, siendo 34 Gy la dosis que llega a la superficie anterior de la vértebra, creando un gradiente de dosis asimétrico y posiblemente aumentando la posibilidad de crecimientos asimétricos de la vértebra, especialmente en los tratamientos realizados en niños. Esto se evitaría con tomoterapia. Con LINAC además, se suele emplear la posición de decúbito prono y múltiples campos de fotones con zonas de unión o superposición de campos; con tomoterapia se puede usar como alternativa la posición de decúbito supino, que en general es una posición mucho más cómoda para el paciente (esto facilita la realización de anestesia, sobre todo cuando estamos tratando niños), y se realiza una irradiación helicoidal de todo el volumen de tratamiento, sin tener uniones de campos, evitando por tanto el riesgo de infra y supradosificaciones en estas zonas de unión, reduciendo el riesgo de recidiva tumoral o incremento de toxicidades en esas zonas.

Otro potencial beneficio de la tomoterapia es que permite administrar de forma sincrónica un campo de boost sobre el lecho tumoral, pudiendo ofrecer una oportunidad de mejorar el control tumoral sin un incremento de los efectos secundarios sobre tejidos normales, además, la adición sincrónica del boost, podrá acortar el tiempo global del tratamiento y mejorar el control de la enfermedad (17).

La tomoterapia permitirá también el *re-tratamiento de metástasis vertebrales*, sin exceder la dosis de tolerancia de la médula espinal, evitando toxicidades de mielopatía radioinducida. Es extremadamente difícil administrar de forma segura un segundo curso de tratamiento en pacientes con metástasis vertebrales. Para conseguir este objetivo, uno debe combinar precisión en la posición del paciente con una dosis altamente conformada para minimizar la dosis adicional en médula espinal, lo cual suele estar muy cerca de la dosis de tolerancia tras la administración del primer curso de tratamiento. El combinar diariamente radioterapia de intensidad modulada y además guiada por imagen, permite administrar un segundo curso de tratamiento sin exceder la dosis de tolerancia de médula espinal TD5 de 50-55 Gy.

Así lo demuestra Mahan (18) en su estudio publicado con 8 pacientes re-irradiados con tomoterapia por metástasis vertebrales, mostrando que 2 de ellos tuvieron mejoría parcial y 6 pacientes tuvieron una mejoría completa de sus síntomas pre-tratamiento. Ningún paciente tuvo fracaso local en el tiempo de seguimiento, y ningún caso de mielopatía radioinducida, ni ningún otro efecto secundario del tratamiento fueron observados en ningún paciente.

Con respecto a la tomoterapia en el tratamiento de los *tumores primarios de pulmón*, varios autores afirman que nos puede facilitar la escalada de dosis en pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña (NSCLC) (19,20).

Existen evidencias de que reducir el tiempo global de tratamiento tiene un efecto beneficioso en la supervivencia de los tumores de cabeza y cuello y en los tumores NSCLC. La introducción de tomoterapia no sólo permitiría la administración de dosis altamente conformadas, sino también la monitorización continua de la posición de los campos y de la dosis en cada voxel de tejido por

medio de la tomoimagen. Ello permite la capacidad de adaptar, verificar o corregir cualquier discrepancia en la dosis administrada (19).

Scrimger (20) publica una serie de 5 pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña (NSCLC) inoperable, que fueron tratados con RT convencional o tomoterapia, llegando a la conclusión que la dosis administrada al parénquima pulmonar sano fue significativamente menor con tomoterapia en cada uno de los cinco pacientes tratados, y lo mismo sucedió con la dosis que recibieron órganos como esófago o médula espinal. Concluyen además, que con tomoterapia sería posible escalar dosis en el tumor hasta aproximadamente 160 Gy, en pacientes seleccionados, sin incrementar la tasa de complicaciones.

El tratamiento con tomoterapia de los cánceres de pulmón nos ha permitido poder cuantificar la reducción que se produce del tumor a lo largo de la radioterapia. Kupelian (21) publica, con una serie de 10 pacientes con NSCLC tratados con tomoterapia, que gracias a la tomoimagen realizada, se observa regresión tumoral en todos los pacientes. La tasa de regresión tumoral es relativamente constante a lo largo del tratamiento y es de 1,2% por día. En tumores pequeños, la tasa de reducción es menor y en tumores grandes mayor. Esto se tradujo en que la dosis recibida por el 95% del GTV (D95) se incrementa en un rango de 0,02% a 0,1% por día.

La capacidad de visualizar el tumor y los órganos de riesgo previo a la administración de tratamiento hace que tomoterapia sea una prometedora tecnología para la radioterapia de NSCLC, porque potencialmente permitirá reducir los márgenes del PTV. La utilización de PET-TAC en planificación y el uso de tecnologías que permiten controlar la respiración son herramientas que tomoterapia desarrollará para conseguir el objetivo de reducir los márgenes del PTV en el tratamiento del cáncer de pulmón (22).

Con respecto a la tomoterapia para *tumores prostáticos*, señalar que en estudios retrospectivos realizados por Burkavage (23) en pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria por cáncer de próstata con tomoterapia sobre lecho prostático, la realización diaria de tomoimagen con megavoltaje CT de la pelvis de estos pacientes, mostró que el movimiento del lecho prostático es mínimo lo que permitiría disminuir los márgenes de tratamiento que se usan habitualmente cuando la radioterapia postoperatoria se realiza con RT conformada 3D. Estudiaron retrospectivamente las tomoimágenes realizadas diariamente a los pacientes para estudiar la posición del lecho prostático con respecto a la anatomía ósea. Cada una de las tomoimágenes fue alineada con el TAC de planificación guiándose de la anatomía ósea y del lecho prostático definido por clips quirúrgicos. A diferencia de los pacientes tratados con su próstata intacta (24,25), la anatomía ósea puede ser utilizada para realizar el ajuste diario de la posición del lecho prostático en el marco postoperatorio.

Otra importante aportación de la tomoterapia a los tumores prostáticos es la observación realizada por Zeidan (26), quien afirma que las deformaciones anatómicas diarias observadas con la tomoimagen realizada, tienen consecuencias dosimétricas sobre recto, vejiga y próstata. Las deformaciones sufridas por el recto son las más relevantes. El poder recalcular diariamente la dosis

administrada usando las tomografías de megavoltaje CT, permite hacer una completa evaluación dosimétrica del curso entero de tratamiento (Fig. 5).

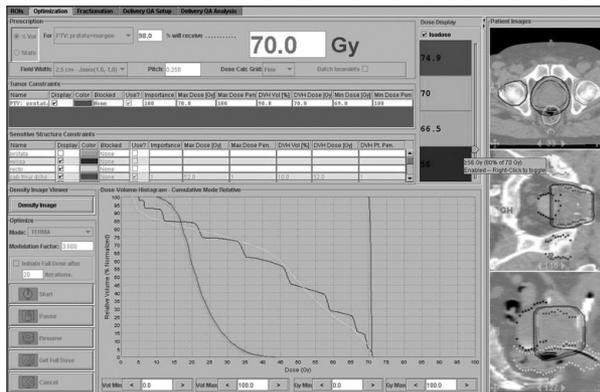


Fig. 5. Planificación con tomoterapia de un paciente con cáncer de próstata.

En lo referente a *tumores de cabeza y cuello* quizás los resultados más importantes de las investigaciones realizadas con tomoterapia en el tratamiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, se concretan en la potencial mejora significativa en la calidad de la distribución de la dosis tanto en términos de dosis más homogénea dentro del PTV, como de protección más eficiente de la médula espinal, las parótidas y la mandíbula (27-30).

En la literatura son varios los artículos que comparan la tomoterapia con IMRT con técnica de *step-and-shoot* (27,29,30). En la serie de Van Vulpen (30) fueron tratados cinco pacientes con cáncer de orofaringe, y los resultados mostraron una reducción media de 6 Gy en la dosis media recibida por parótida, y una dosis más homogénea sobre el PTV a favor de los tratamientos realizados con tomoterapia.

Jaradat (27) publica que en 10 pacientes con cáncer de orofaringe planificados para IMRT (estática) y tomoterapia, presentaron en la planificación mejoría en la homogeneidad de dosis sobre PTV, con un descenso en la dosis media recibida por parótida, médula espinal, tronco cerebral y cavidad oral. Estas mejoras no tendrían significación clínica excepto en el caso de cavidad oral y médula espinal, para las cuales, la dosis máxima fue significativamente menor con tomoterapia. En el caso de la cavidad oral, esto permite una menor incidencia de mucositis radioinducida. Esta mejora vista con tomoterapia, puede ser explicada por el hecho que tomoterapia tiene un número significativamente mayor de proyecciones que con IMRT.

Wong (31) comparó los planes de tratamiento generados por dos formas de terapia rotacional: intensidad modulada con arcoterapia (IMAT) y tomoterapia, comparando ambas técnicas con IMRT con 9 campos, concluyendo que IMAT y tomoterapia son alternativas competitivas en la protección de parótida al compararlas con técnicas estándar de IMRT (Fig. 6).

Por último señalar que recientemente se han publicado unas recomendaciones para potenciales candidatos con diagnóstico de metástasis hepáticas para ser



Fig. 6. Planificación con tomoterapia de un paciente con tumor glómico bilateral.

tratadas con radioterapia estereotáxica corporal con tomoterapia. Las recomendaciones fueron basadas en el tamaño tumoral y la localización (32).

El objetivo del estudio de Baisden (32) fue desarrollar criterios objetivos para definir la idoneidad de tratar tumores hepáticos con tomoterapia basándose en el tamaño del tumor y la proximidad a órganos normales. Para ello se crearon hipotéticas lesiones hepáticas usando un TAC. Estas lesiones en GTV fueron de tamaños comprendidos entre 1 y 6 cm, con volúmenes que oscilaban entre 0,8 y 84,8 cm³. El hígado fue subdividido en lóbulo izquierdo, lóbulo derecho superior y lóbulo derecho inferior. Las planificaciones de tratamiento fueron generadas usando tomoterapia administrando dosis de 60 Gy en 3 fracciones cubriendo al menos el 95% del PTV. Las limitaciones a los órganos sanos fueron las siguientes: dosis máxima en corazón, intestino delgado y estómago 30 Gy; dosis máxima en médula espinal 18 Gy; 700 cc de hígado sano deben recibir < 15 Gy; 35% de los riñones deben recibir < 15 Gy.

Tomoterapia fue capaz de cumplir todos los requisitos anteriores, estableciendo las siguientes guías como criterios de elegibilidad para pacientes con metástasis hepáticas: para tumores de lóbulo izquierdo: un GTV < 3 cm en diámetro y que al menos este a 13 mm del corazón y a 8 mm del estómago; para tumores del lóbulo derecho superior: un GTV < 5 cm en diámetro y que al menos este a 13 mm del corazón; para tumores del lóbulo derecho inferior: un GTV < 5 cm en diámetro y que al menos este a 8 mm del intestino delgado (Fig. 7).

CONCLUSIONES

La tomoterapia es una técnica de irradiación de alta precisión y que permite hacer una radioterapia con gran versatilidad, pues no existen limitaciones condicionadas por el tamaño de la lesión, el número de lesiones o su localización anatómica.

Por ser un procedimiento relativamente nuevo, todavía no hay grandes series que puedan demostrar su mayor eficacia antitumoral a largo plazo, pero los datos preliminares de que disponen los centros que llevan más tiempo haciendo este tipo de tratamientos, llevan a esperar que, por la mayor precisión, pueda esca-

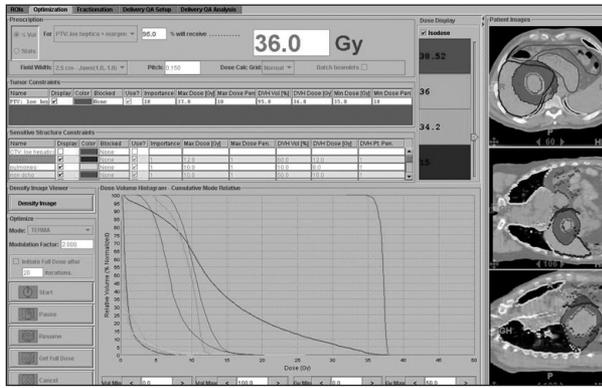


Fig. 7. Planificación con tomoterapia de un paciente con metástasis hepática.

larse la dosis y conseguir una mayor eficacia. Todo ello independientemente de la disminución de los efectos secundarios, hecho clínicamente demostrado y científicamente ya publicado.

CORRESPONDENCIA:

R. Morera López
 Unidad de Tomoterapia y Oncología Radioterápica
 Clínica La Milagrosa
 C/ Modesto Lafuente, 14
 28010 Madrid
 e-mail: rmorera@grupoimo.com

BIBLIOGRAFÍA

- Beavis A. Is tomotherapy the future of IMRT? The British Journal of Radiology 2004; 77: 285-95.
- Mackie TR. Tomotherapy: Optimal coplanar radiotherapy. Heidelberg, Germany: University of Wisconsin. XIII. ICCR; 2000.
- Forrest L. The utility of megavoltage computed tomography images from a helical tomotherapy system for setup verification purposes. Int J Radiation Biol Phys 2004; 60: 1639-44.
- Mackie TR. Tomotherapy. Semin Radiat Oncol 1999; 9: 108-17.
- Mackie TR. Intensity-modulated radiation therapy: The state of the art. College Park MD: American Association of Physicists in Medicine 2003 : 247-84.
- Olivera G. Deformable dose registration. Madison -WI, USA: Department of Medical Physics, University of Wisconsin.
- Ortiz de Urbina D. Tomoterapia helicoidal: IMRT adaptada guiada por imagen. Oncología 2005; 28: 367-77.
- Kron T. Helical tomotherapy planning: Overlap between target and critical structures as a predictor of plan quality. Integrated Cancer Program, London Health Sciences Centre and University of Western Ontario, London, Ontario, Canada.
- Mackie TR. The delivery for helical tomotherapy. Madison WI, USA: University of Wisconsin.
- Jeswani S. Overview of the HI-ART helical tomotherapy system. Madison WI: Tomotherapy Inc.
- Yartsev S. Tomotherapy planning of small brain tumours. Radiotherapy and Oncology 2005; 74: 49-52.
- Zinkin H. Analysis of dose conformity and normal-tissue sparing using two different IMRT prescription methodologies for irregularly shaped CNS lesions irradiated with the beam and 1cm MIMiC collimators. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2004; 59: 285-92.
- Khoo V. Comparison of intensity-modulated tomotherapy with stereotactically guided conformal radiotherapy for brain tumours. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1999; 45: 415-25.
- Wu H. A comparison between helical tomotherapy and LINAC-based fractionated cranial radiosurgery treatments utilizing RTOG guidelines. Medical Physics 2005; 32: 1962.
- Akpati H. Technique for non-coplanar helical tomotherapy cranial radiosurgery treatment. Medical Physics 2005; 32: 2041.
- Bauman G. Helical tomotherapy for craniospinal radiation. The British Journal of radiology 2005; 78: 548-52.
- Taylor RE. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for non metastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study.
- Mahan S. Evaluation of image-guided helical tomotherapy for the retreatment of spinal metastasis. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2005; 63: 1576-83.
- Mehta M. A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2001; 49: 23-33.
- Scrimger R. Reduction in radiation dose to lung and other normal tissues using helical tomotherapy to treat lung cancer, in comparison to conventional field arrangements. Am J Clin Oncol 2003; 26: 70-8.
- Kupelian P. Serial megavoltage CT imaging during external beam radiotherapy for non-small-cell lung cancer: Observations on tumor regression during treatment. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2005; 63: 1024-8.
- Kron T. planning evaluation of radiotherapy for complex lung cancer cases using helical tomotherapy. Phys Med Biol 2004; 49: 3675-3690
- Burkavage R. Daily megavoltage CT imaging in patients with prostate cancer receiving postoperative radiation therapy: does the prostate bed move? Int J Radiation Oncology Biol Phys 2005; 63: S308.
- Grigorov G. Optimization of helical tomotherapy treatment plans for prostate cancer. Phys Med Biol 2003; 48: 1933-43.
- Langen K. Initial experience with megavoltage (MV) CT guidance for daily prostate alignments. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2005; 62: 1517-24.
- Zeidan O. Daily dose recalculation using megavoltage CT images during tomotherapy for localized prostate cancer: Dosimetric analysis for the prostate gland, rectum and bladder for the full treatment course. Procc ASTRO 2004, abstr 2136.
- Jaradat H. Tomotherapy treatment planning vs. IMRT planning for oropharyngeal cancer. Procc ASTRO 2004, abstr 354.
- Fiorino C. Significant improvement in normal tissue sparing and target coverage for head and neck cancer by means of helical tomotherapy. Radiotherapy and Oncology 2006; 78: 276-82.
- Sheng K. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) dosimetry of the head and neck: A comparison of treatment plans using linear accelerator-based IMRT and helical tomotherapy. Int. J. Radiation Oncology Biol Phys. 2006; 65: 917-23.
- Van Vulpen M. Comparing step-and-shoot IMRT with dynamic helical tomotherapy IMRT plans for head-and-neck cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol Phys 2005; 62: 1535-9.
- Wong E. Intensity modulated arc therapy and helical tomotherapy for head and neck radiotherapy: A plan comparison with fixed beam IMRT. Procc ASTRO 2004, abstr 10.
- Baisden JM. Helical tomotherapy SBRT for liver metastases: Recommendations for potential candidates based on tumor size and location. Int. J. Radiation Oncology Biol Phys 2005; 63 (supl. 2): S286.

Braquiterapia: ventajas, limitaciones y posibilidades de mejora

G. VÁZQUEZ, P. ALCÁNTARA, C. PRIETO, D. MARTÍNEZ, N. FERNÁNDEZ, J. A. CORONA,
M. DE LAS HERAS

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Los tratamientos con braquiterapia han cambiado radicalmente en los últimos años con la introducción de los sistemas de alta tasa de dosis con carga diferida, fuentes más pequeñas y la posibilidad de utilizar nuevos isótopos, con nuevas formas de presentación del material radiactivo más adecuada para su manejo, permitiendo llegar a lugares anatómicos previamente inaccesibles. También se han realizado progresos en los sistemas de planificación 3D y de dosimetría para obtener tratamientos altamente conformados realizándose tratamientos más precisos y fiables. Desde un punto de vista clínico se ha mejorado a la hora de administrar una dosis alta al tumor con preservación del tejido sano circundante, obteniéndose excelentes resultados tanto en el control local como desde el punto de vista estético en localizaciones como mama o labio. Ha habido así mismo un mayor número de localizaciones en las que se indican tratamientos con braquiterapia.

PALABRAS CLAVE: Braquiterapia. Alta tasa. Baja Tasa. Ginecológica. Próstata. Mama.

INTRODUCCIÓN

La braquiterapia o curiterapia (denominación francesa) comenzó con el descubrimiento del Radio por el matrimonio Curie en París en el año 1898 (1) y es un componente esencial de la radioterapia moderna, a pesar de tener sus raíces en el desarrollo más temprano de los tratamientos con radioterapia cuando las fuentes de radio se utilizaron para administrar tratamientos locales. Por braquiterapia entendemos el tratamiento de lesiones, habitualmente oncológicas, por medio de fuentes radiactivas encapsuladas que se colocan en el seno de los tejidos o en estrecho contacto con ellos, para tratar el área de interés, como indica la palabra

ABSTRACT

Brachytherapy has changed dramatically within the last few years due to the introduction of high dose rate afterloading systems and the use of new isotopes. Also, the new presentation of the radioactive material with smaller sources allows treating anatomical areas where previously access was impossible. Even more, significant dosimetric and 3D-planning improvements have been made to obtain highly conformed treatments more precise and reliable. From a clinical point of view improvement allows to administer high dose to the tumour sparing surrounding healthy tissues achieving excellent results not only regarding tumour control but also from the cosmetic point of view in areas as breasts and lips. As a result of all this improvements, there is a significant increase in the indications for brachytherapy techniques.

KEYWORDS: *Brachytherapy. High-dose rate. Low-dose rate. Gynaecology. Prostate. Breast.*

braquiterapia que procede del griego *brachys* con el significado de “corto”, “cerca” o “cerca de”.

Dependiendo de la técnica que utilicemos para acoplar las fuentes radiactivas a los diferentes tejidos y localizaciones la braquiterapia puede ser:

–*Intracavitaria:* las fuentes se colocan en cavidades del cuerpo (ej.: el útero, la vagina, el bronquio, el esófago, el recto).

–*Superficial:* las fuentes de material radiactivo se pueden colocar en la superficie de tumores en la piel utilizando diferentes aplicadores o moldes.

–*Intersticial:* las fuentes radiactivas se colocan dentro del tumor o del órgano a tratar como ocurre en los tumores de cabeza y cuello, la próstata, y la mama.

Según la duración de la irradiación realizaremos:

–*Implantes permanentes*: las fuentes se implantan definitivamente en el organismo. Los radioisótopos más comúnmente utilizados para los implantes permanentes son yodo, paladio y oro encapsulados en semillas. Estas fuentes tienen un período de semidesintegración corto y la dosis que se ha determinado se va depositando gradualmente en el área implantada a medida que la actividad decae. La energía que se usa en los implantes permanentes es baja, por lo que las medidas de radioprotección para este tipo de tratamientos son relativamente simples.

–*Implantes temporales*: las fuentes se implantan para una duración determinada. Se utilizan en estos casos fundamentalmente iridio y cesio. El implante con el material radiactivo debe estar en contacto con el paciente durante un tiempo determinado hasta alcanzar la dosis que se ha prescrito y posteriormente se retira. En la mayoría de estos implantes, el material radiactivo puede colocarse hoy día mediante equipos de carga diferida o *afterloading*, de tal forma que en primer lugar se coloca el implante en el radioquirófano, se traslada al paciente a la sala de hospitalización y una vez allí el material radiactivo se coloca en el implante mediante aparatos de carga diferida automáticos diseñados para tales fines (2).

En cuanto a la tasa de dosis (dosis de irradiación liberada por unidad de tiempo), la ICRU (*Internacional Comisión On Radiation Units*) define (3,4):

–*Unidades de alta tasa de dosis*: por encima de 12 cGy/hora.

–*Unidades de media tasa de dosis*: las que están entre 2 y 12 cGy/hora.

–*Unidades de baja tasa de dosis*: entre 2 y 0,4 cGy/hora.

De una forma aproximada esto significaría que con baja tasa se administran 10 Gy/d, con unidades de media tasa 10 Gy/h y con alta tasa de dosis 10 Gy/min.

DESARROLLO DE LA BRAQUITERAPIA

La utilización de la braquiterapia como técnica de tratamiento ha tenido una amplia difusión y aceptación debido a una serie de razones de carácter tanto tecnológico como clínico: la posibilidad de utilizar nuevos isótopos, nuevas formas de presentación del material radiactivo más adecuada para su manejo y aplicación clínica, mejoras en las medidas de radioprotección más seguras para el paciente y para el personal sanitario, posibilidad de utilizar fuentes para alta tasa, baja tasa o pulsada. Desde un punto de vista clínico la posibilidad de administrar una dosis alta al tumor con preservación del tejido sano circundante, mejor efecto radiobiológico de la dosis que con radioterapia externa y los excelentes resultados obtenidos tanto en el control local como desde el punto de vista estético en localizaciones como mama o labio.

Desde un punto de vista práctico, en la clínica diaria nos podemos encontrar con dos situaciones diferentes:

–*Administración de braquiterapia como tratamiento exclusivo.*

–*Braquiterapia asociada al tratamiento con radioterapia externa como sobreimpresión.*

Las situaciones en las que se utiliza como tratamiento exclusivo vienen determinadas por que se trate de un tumor con un volumen reducido y con unas características biológicas favorables que hacen innecesaria la irradiación de los ganglios regionales por ser tumores con escasas posibilidades de diseminación ganglionar. Cuando la braquiterapia se asocia a radioterapia externa el momento de la asociación puede realizarse antes, durante o después del tratamiento con radioterapia externa, lo cual vendrá marcado fundamentalmente por el manejo terapéutico del tumor.

Actualmente se pueden elegir entre tratamientos con baja tasa, pulsada y alta tasa de dosis, y la aplicación clínica de una u otra depende fundamentalmente de la disponibilidad y de la experiencia en su aplicación.

El gran desarrollo tecnológico de las últimas dos décadas ha tenido un impacto muy importante en la utilización de los tratamientos con braquiterapia en dos áreas fundamentalmente (5):

–*Administración de los tratamientos.*

–*Planificación de los tratamientos.*

DESARROLLOS EN LA ADMINISTRACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Los cambios en la administración de los tratamientos con braquiterapia vienen dados por la mayor disponibilidad de fuentes y la sustitución de los sistemas manuales por los de carga diferida. En los países desarrollados, el radio se dejó de utilizar, y las fuentes de cesio se están sustituyendo progresivamente por las de iridio 192 de alta tasa de dosis con equipos de carga diferida.

Radiobiológicamente, el cambio de tratamientos con baja tasa de dosis a tratamientos con alta tasa requiere una reducción en la dosis total y el fraccionamiento. El fraccionamiento introduce problemas logísticos ya que requiere múltiples aplicaciones separadas varias horas o días entre ellas, lo cual implica la repetición del implante o un implante muy estable y la verificación del mismo antes de cada tratamiento fraccionado.

En los tratamientos con alta tasa de dosis se han requerido reducciones adecuadas de dosis, con una gran variabilidad en cuanto a las dosis y el fraccionamiento, lo que refleja la gran incertidumbre que existe en este aspecto. Los avances se han realizado fundamentalmente en el aspecto de la radiobiología basándose en el modelo linear cuadrático con las correcciones de la inhomogeneidad de la dosis en los implantes que se proponen, pero son escasos los datos clínicos consistentes con respecto a las reacciones del tejido sano a la braquiterapia. La base científica de los fraccionamientos de la dosis de braquiterapia con alta tasa de dosis, por lo tanto, es a menudo limitada y basada tanto en el pragmatismo como en la radiobiología.

La utilización de tratamientos fraccionados también introduce cambios de organización que requieren la coordinación y el trabajo en equipo de una serie de profesionales como Oncólogo Radioterápico, Radiofísicos, Enfermería, Técnicos de Radioterapia, Anestesiología,

Urología etc., teniendo en cuenta que el número de tratamientos suele ser variable de una semana a otra y difícil de programar dentro de la carga de trabajo de un servicio.

Intentando mejorar o superar la potencial desventaja radiobiológica de la braquiterapia de alta tasa de dosis, se desarrollaron los tratamientos con pulsada, los cuales utilizan la tecnología de carga diferida de la alta tasa de dosis con una fuente del iridio 192 e intenta simular la administración de la radiación con baja o media tasa de dosis mediante la administración de la dosis en pulsos de dosis relativamente pequeñas cada hora en períodos de 24 horas. Esta modalidad de tratamiento con braquiterapia no ha tenido una gran aceptación en parte debido a la incertidumbre con respecto a la radiobiología, ya que administrando la dosis en forma de pulsos intermitentes cada hora intenta simular los efectos de la baja tasa de dosis, pero además debido a que en muchos países la legislación que regula las unidades de tratamiento con braquiterapia, exigen la presencia de un médico especialista en Oncología Radioterápica durante la administración del tratamiento lo cual crea problemas importantes de organización fundamentalmente en centros pequeños que deciden poner en marcha unidades de braquiterapia.

Una ventaja de la fuente del iridio 192 de alta tasa de dosis es que tiene una alta actividad y es físicamente pequeña, con un diámetro habitualmente no mayor de 2 milímetros. Esto ha abierto posibilidades considerables de realizar tratamientos con braquiterapia en áreas no fácilmente accesibles con las fuentes de Cesio que las precedieron debido a su mayor diámetro. Así, los catéteres de pequeño calibre se pueden introducir fácilmente en el bronquio, el esófago, y el árbol biliar para realizar tratamientos con braquiterapia intraluminal, y los catéteres intersticiales se pueden utilizar en el área de cabeza y cuello, la mama y la próstata para realizar los implantes intersticiales de la misma manera que se han utilizado los implantes con hilos de Iridio.

Asimismo, otro desarrollo importante, ha sido la mejora espectacular en la calidad y el acceso a los sistemas de imagen. Los progresos en la braquiterapia prostática se han debido en gran parte a la mejora en las técnicas de ecografía transrectal con la capacidad de realizar el implante exactamente en la glándula prostática y la planificación en tiempo real.

DESARROLLOS EN LA PLANIFICACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Hasta no hace demasiado tiempo, la planificación y la dosimetría en los tratamientos con braquiterapia se basaban en reglas y geometrías fijas de las fuentes para intentar conseguir la máxima homogeneidad de la dosis dentro de un volumen determinado. Este sistema de realizar la planificación se basa a menudo en las escuelas tradicionales de dosimetría de Manchester y las reglas del sistema de París para la terapia intersticial, que han sido aplicados con gran acierto durante muchos años (6).

Sin embargo, a menudo, incluso los especialistas más experimentados, no pueden conseguir un implante perfecto que alcance las exigencias que estos sistemas dosimétricos exigen, con los consiguientes efectos sobre una

dosimetría no óptima. La base de la braquiterapia ginecológica ha sido durante muchos años la prescripción de la dosis al punto A intentando no superar los límites de dosis en los órganos críticos (recto y vejiga) siguiendo las recomendaciones propuestas por la Comisión Internacional de Unidades de Radiación (ICRU) (7).

La dosimetría en braquiterapia no ha llevado un desarrollo paralelo a la dosimetría en radioterapia externa. Tradicionalmente no se le ha dado tanta importancia a una dosimetría precisa y realista. La llegada de la informática ha influido solamente en la presentación espacial de las distribuciones de dosis, a diferencia de la radioterapia externa en la que ha habido un importante desarrollo en los algoritmos de cálculo. Razones de esta diferencia podrían ser el alto gradiente de dosis que hace difícil su especificación tanto en el blanco como en los órganos críticos, infrautilización del CT y otras modalidades de imagen para delinear de forma precisa las estructuras y volúmenes de tratamiento en relación con los aplicadores, carencia de sistemas que aseguren la colocación precisa de los aplicadores definida previamente al tratamiento, carencia de algoritmos de cálculo capaces de estimar de forma precisa la dosis debida a los aplicadores intracavitarios con protecciones de geometría compleja, y el hecho de que la braquiterapia se guía directamente por resultados de análisis clínicos retrospectivos donde además de aplicadores y técnica se ha mantenido cierta sistemática de cálculo (por lo que cualquier cambio debe obligar a calcular las repercusiones en las dosis prescritas).

Otro aspecto diferencial importante es el hecho de que la braquiterapia se ha basado casi exclusivamente en el cálculo de puntos protocolizados y correlacionados tanto con órganos críticos como con el PTV, en lugar de un análisis de dosis real y volumétrica sobre órganos y volúmenes de interés. Por todo esto los límites recomendados del 5% en la precisión de las dosis administradas con radioterapia externa pasan hasta el 15% como límite realista en braquiterapia intracavitaria. En los últimos años ha aumentado el interés por la precisión en la dosimetría en braquiterapia asociada a estudios prospectivos en los que la optimización, planificación 3D, braquiterapia de alta tasa de dosis, y la incorporación de nuevas fuentes de baja energía son los elementos fundamentales.

Otra gran diferencia entre braquiterapia y radioterapia externa es la limitación de medios y procedimientos para dosimetría física en braquiterapia. El importante gradiente de dosis que existe en las proximidades de las fuentes y la variación del espectro de energía en distintos isótopos con la distancia a la fuente hacen difícil la dosimetría.

Aunque el sistema de cálculo utilizado hasta hace unos años basado en la prescripción de dosis al punto A ha sido muy práctica y útil, actualmente se considera obsoleto, y de forma progresiva se va imponiendo la delimitación de los volúmenes de tratamiento y de los órganos críticos mediante TAC o RNM, obteniéndose imágenes en 3 dimensiones y los métodos de cálculo basados en la prescripción de dosis en un punto, van dando paso a la planificación tridimensional en braquiterapia. Por otra parte, ha habido en los últimos años una importante mejora de los sistemas y algoritmos de cálculo para braquiterapia, así

como un gran avance y un gran esfuerzo por parte de los grupos de trabajo desarrollando guías de práctica clínica en las cuales, de la misma forma que para radioterapia externa, se intentan definir volúmenes de tratamiento y los órganos de riesgo.

Actualmente, gracias al gran desarrollo de la informática y de los planificadores para braquiterapia los cálculos de la dosis alrededor de un implante de braquiterapia se basan en las recomendaciones de las diferentes asociaciones internacionales de física médica, como por ejemplo la Asociación Americana de Física Médica (8,9). Siguiendo las recomendaciones de dicha asociación de Físicos se realiza el cálculo de la dosis en un punto en agua para una sola fuente, y como en realidad se utilizan varias fuentes se aplica el principio de superposición para el cálculo de dosis. Gracias al gran desarrollo de los planificadores, se pueden evaluar diferentes planes de tratamiento con braquiterapia visualizándolos tanto en 2 como en 3 dimensiones y elegir el más adecuado.

Las unidades de braquiterapia de alta tasa de dosis de Iridio 192 con carga diferida ofrecen mayor flexibilidad en la planificación, ya que una vez colocado el implante, el físico a la hora de realizar los cálculos de dosis puede actuar tanto en las posiciones de parada de la fuente como en el tiempo de parada en cada posición, pudiendo optimizar la distribución de la dosis para adaptarse de forma individualizada a cada implante.

Otro avance tecnológico reciente es el desarrollo de los sistemas de imagen basados en la realización de la planificación de los tratamientos de braquiterapia en 3 dimensiones. Los sistemas más avanzados basados en la imagen permiten una manipulación completa (incluyendo la fusión de imágenes), herramientas para contornear, así como la reconstrucción automática de los catéteres. La utilización de la imagen tridimensional usando la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética, la ecografía, o bien la combinación de ellas con la fusión de las imágenes, ha permitido la delimitación de los volúmenes de tratamiento y de los órganos críticos con mucha mayor exactitud, así como una mejor localización del aplicador y de las fuentes de tratamiento.

Los modernos planificadores disponen además de la optimización computarizada de la dosis tanto volumétrica como geométrica además de la optimización gráfica interactiva, pudiéndose posteriormente utilizar los algoritmos de optimización (10) para modificar y mejorar la distribución de dosis para cada caso en particular hasta conseguir una adecuada conformidad y homogeneidad en el CTV y disminución de dosis en los órganos críticos, teniendo siempre muy presente que el factor más importante para conseguir una buena distribución de dosis en un implante de braquiterapia es la adecuada colocación de los aplicadores dentro del volumen blanco. Actualmente, también para la planificación de los tratamientos de braquiterapia se dispone de la planificación inversa, de tal forma que podemos introducir en el planificador una serie de parámetros en cuanto a la dosis que queremos administrar al volumen de tratamiento y los límites de dosis de tolerancia en los órganos críticos, el planificador obtendrá varias planificaciones, de las cuales podremos elegir la que más se

aproxime a nuestras pretensiones. Sin embargo, no siempre se obtiene el plan óptimo de forma automática pudiéndose requerir pequeños ajustes manuales hasta obtener el mejor plan de tratamiento.

En todos los tratamientos de braquiterapia se debe realizar una correcta evaluación de la distribución de la dosis en 2 y 3 dimensiones, los histogramas dosis-volumen y los parámetros dosimétricos (10-14), valorando los siguientes parámetros: la dosis que cubre el volumen blanco y su distribución, homogeneidad de la dosis y la dosis que reciben los órganos críticos. Los tratamientos de braquiterapia realizados en 3 dimensiones unidos a la utilización de los algoritmos de optimización automatizados, permiten administrar los tratamientos con una gran conformación de la dosis.

BRAQUITERAPIA GINECOLÓGICA

Los tratamientos con braquiterapia en los tumores ginecológicos se centran fundamentalmente en el cáncer de cérvix y endometrio. Se emplea fundamentalmente en dos situaciones: en tumores inoperables en combinación con radioterapia externa y en muchos casos, fundamentalmente en cáncer de cérvix, también con quimioterapia y como tratamiento postoperatorio en pacientes sometidas a histerectomía con tumores de riesgo de recidiva (15,16). En el caso de las pacientes sometidas a histerectomía se puede utilizar como tratamiento único, en los casos en los cuales por las características del tumor se considera que el mayor riesgo de recidiva es en la cúpula vaginal, o bien conjuntamente con la radioterapia externa a nivel pélvico en los casos de tumores más avanzados que además del riesgo elevado de recidiva en cúpula vaginal presentan alto riesgo de afectación ganglionar pélvica.

Una de las innovaciones o cambios más importantes que se han producido en los últimos años en la braquiterapia ginecológica ha sido el incremento progresivo de los tratamientos con alta tasa con sistemas de carga diferida, en detrimento de los sistemas de baja tasa. Se siguen empleando los aplicadores con una fuente intrauterina, además de los colpostatos y cilindros para el tratamiento de la cúpula vaginal y el área de cérvix adyacente, que de forma progresiva se van sustituyendo por aplicadores de materiales como la fibra de carbono o el titanio, que permiten realizar la planificación del tratamiento con imágenes de resonancia magnética.

Los sistemas con carga diferida empleando alta tasa de dosis han introducido un gran número de posibilidades en cuanto a los cálculos dosimétricos y al fraccionamiento de la dosis, diferentes de los empleados previamente basados en la prescripción al punto A como describe el sistema de Manchester.

En los tratamientos con braquiterapia ginecológica con alta tasa de dosis ha existido y existe una gran diversidad en cuanto al número de aplicaciones y en la dosis en cada aplicación, existiendo instituciones que realizan desde una única aplicación o dos hasta 10 fracciones. Los esquemas más empleados tanto en Europa como en EE.UU. suelen ser 3-4 sesiones de braquiterapia de entre 4,4-5,5 Gy y el tratamiento con radioterapia

externa pélvica habitualmente 45-50 Gy en pelvis cuando está indicado.

Los tratamientos de braquiterapia ginecológica habitualmente se suelen realizar con sedación y en caso de necesitar dilatación del cuello uterino para colocación de la fuente intrauterina se suelen realizar bajo anestesia epidural o general.

En los últimos años se han desarrollado múltiples sistemas de aplicadores para alta tasa con sistemas de carga diferida tanto vaginales como con fuente intrauterina lo cual permite utilizar en cada paciente el aplicador más adecuado para conseguir una mejor distribución de la dosis. Todo ello ha introducido una gran flexibilidad en la distribución de la dosis lo cual ha permitido el paso importante de pasar de la prescripción convencional al Punto A y sin sobrepasar la dosis de tolerancia en el punto rectal y vesical indicadas en el ICRU, a realizar los tratamientos de braquiterapia ginecológica basada en imágenes en tres dimensiones obtenidas mediante TAC o RNM tras la introducción del aplicador correspondiente como se describe en las guías de práctica clínica de la GEC-ESTRO (17).

De esta forma podremos delimitar los volúmenes de tratamiento y de los órganos críticos y realizar el plan de tratamiento optimizando la dosis a los volúmenes a tratar y minimizando la dosis que reciben los órganos de riesgo.

A pesar de los avances tecnológicos y de la utilización de la imagen para realizar una dosimetría más sofisticada, con frecuencia aparecen limitaciones en tumores que presentan una gran extensión lateral hacia la pared pélvica, lo cual ocurre con frecuencia en los tumores de cérvix localmente avanzados. Para intentar buscar una solución a este problema se han desarrollado catéteres adicionales adaptados a los aplicadores que se colocan vía transperineal y pudiendo administrar una dosis adecuada a las áreas del tumor más lateralizadas hacia la pelvis, lo cual supone también una evolución importante ya que con los aplicadores previos fijos esto era imposible de realizar (Fig. 1).

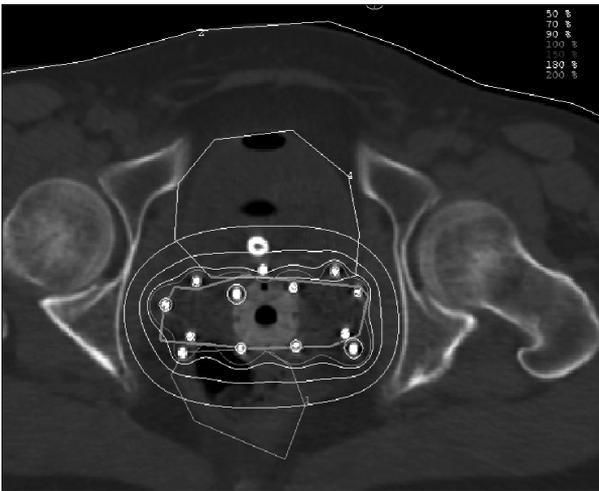


Fig. 1. Tratamiento de una paciente con catéteres adicionales adaptados a los aplicadores que se colocan vía transperineal para administrar una dosis adecuada a las áreas del tumor más lateralizadas hacia la pelvis (Cortesía de la Dra. S. Rodríguez).

BRAQUITERAPIA EN PRÓSTATA

La experiencia inicial, en los años 60, de los tratamientos con braquiterapia en el cáncer de próstata fue decepcionante, debido en gran parte a las dificultades para alcanzar un implante uniforme por vía suprapúbica que era la utilizada en esta época, sin ayuda de la imagen para guiar el implante como ocurre actualmente.

Hoy día el tratamiento del cáncer de próstata con braquiterapia se ha establecido en todo el mundo y es una de las principales opciones de tratamiento para los tumores en estadios localizados de bajo riesgo. En muchos países en la actualidad la braquiterapia de próstata supone un serio competidor de la prostatectomía radical (18,19). Las ventajas de la braquiterapia en la próstata son las de cualquier técnica de braquiterapia, consiguiéndose una gran conformación de la dosis en el volumen de tratamiento con dosis bajas en los órganos críticos, obteniéndose grandes gradientes de dosis (20).

Existe una gran cantidad de literatura a propósito de la eficacia de la braquiterapia prostática así como de los posibles efectos secundarios de esta modalidad de tratamiento (21-24).

Dos técnicas de tratamiento son las que se aplican. El implante permanente de semillas radiactivas es la primera técnica. El isótopo más empleado es el I^{125} que, con un período de semidesintegración de 59 días realiza la administración del tratamiento como baja tasa de dosis y la dosis más comúnmente prescrita es de 145 Gy al PTV. El paladio (Pd^{103}) también se utiliza en algunos centros. Tiene un periodo de semidesintegración de 17 días, por lo que administra la dosis prescrita en un tiempo mucho menor y en un principio se propuso el uso de este isótopo como el más adecuado para el tratamiento de los tumores de alto grado, aunque esta teoría nunca se ha probado.

En los años 80, comienza a resurgir la utilización de los tratamientos mediante implantes de semillas en el cáncer de próstata. La base de la técnica de la implantación transperineal se desarrolló a lo largo de los años 80 y 90, y con el avance continuo de la tecnología se ha mejorado espectacularmente la exactitud del procedimiento (25,26).

Desde el punto de vista tecnológico se ha desarrollado y mejorado la visibilidad de las semillas mediante ecografía, se han desarrollado semillas unidas por una sutura de material reabsorbible separadas entre ellas 10 mm, lo cual evitaría o disminuiría las posibilidades de migración de semillas y por último ha habido mejoras espectaculares en el software de planificación para braquiterapia prostática.

Inicialmente se utilizó la técnica que se realiza en dos etapas, en una primera fase se realiza la volumetría, la obtención de imágenes y la planificación y unos días después se vuelve a colocar al paciente en una posición "similar" a la del primer día y se realiza el implante. Esta técnica en dos etapas (13,18) permite la obtención de un plan de tratamiento unos días o semanas antes de la realización del implante, el cual cumplirá adecuadamente los parámetros de cobertura del volumen a tratar sin sobrepasar la dosis de tolerancia de los órganos críticos (recto, vejiga y uretra).

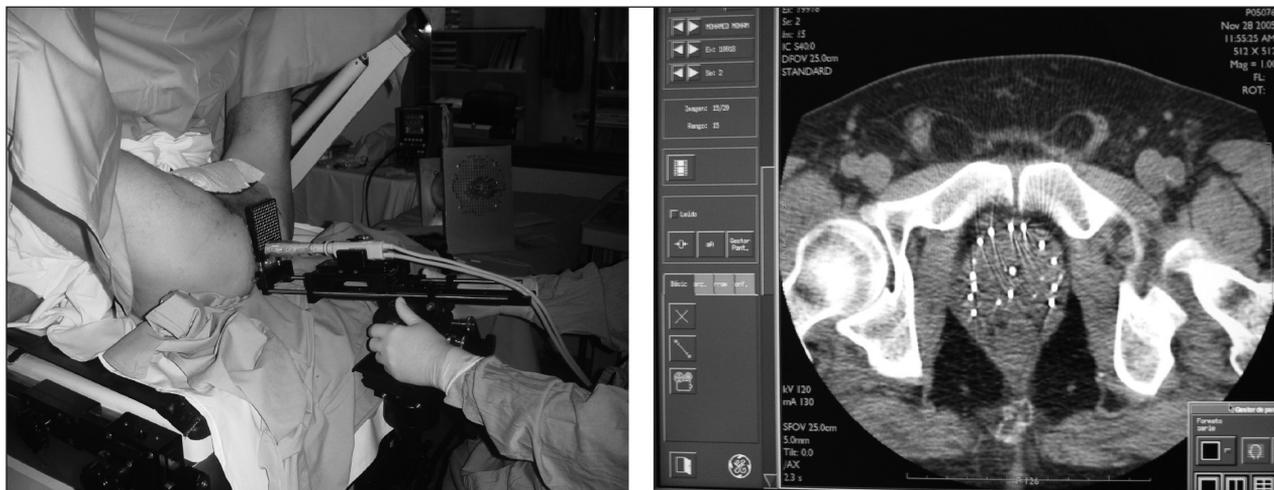


Fig. 2. Implante de semillas prostáticas guiadas por ecografía transrectal y verificación del implante en el TAC.

Esta técnica realizada en dos fases tiene una serie de inconvenientes o desventajas que pueden llevar a cometer inexactitudes en el implante: requiere la realización de una ecografía transrectal bajo anestesia antes de la realización del implante, el volumen blanco puede deformarse y ser diferente en la proyección ecográfica realizada el día del primer estudio y la realizada el día del implante, el día de la aplicación hay que reproducir la posición en la que se colocó al paciente el día que se realizó la volumetría, con la dificultad que ello conlleva. Esto suele ser difícil de reproducir y en ocasiones pueden aparecer problemas técnicos que nos impiden realizar el implante como se había planificado, lo cual puede conducirnos a cometer inexactitudes a la hora de realizarlo, por ello esta técnica en dos fases se ha ido abandonando de forma progresiva y sustituyéndose por las técnicas en tiempo real en las que la planificación y el implante se hacen en tiempo real en una única fase (Fig. 2).

La Sociedad Americana de Braquiterapia realiza una serie de recomendaciones en cuanto a los tratamientos con braquiterapia en la próstata: idealmente, se debe intentar realizar la planificación y el tratamiento en tiempo real teniendo en cuenta los ajustes necesarios en la colocación de las semillas para el plan de tratamiento previsto (27,28). Define planificación intraoperatoria como la planificación del tratamiento en el quirófano, realizándose la ecografía transrectal en el quirófano sin modificación en la posición del paciente entre el estudio volumétrico y la implantación de las semillas (21). Durante el procedimiento de la colocación del implante, se pueden realizar ajustes en la colocación de las agujas y de las semillas para conseguir un implante más depurado, esto es lo que se conoce como planificación interactiva.

Una parte muy importante del procedimiento es la dosimetría postimplante para comprobar la distribución de la dosis obtenida en cada paciente. Se realiza normalmente usando TAC o RNM un cierto tiempo después del implante, y aunque este cálculo no influirá en el tratamiento con braquiterapia del paciente, es una herramienta importante en el control de calidad total del procedimiento y los resultados obtenidos de la dosimetría postimplante

ayudarán a mantener y a mejorar los estándares de calidad de la unidad de braquiterapia del servicio.

La segunda técnica para la realización de tratamientos con braquiterapia prostática es mediante implantes con alta tasa de dosis utilizando equipos de carga diferida con Iridio 192 de alta tasa de dosis. Se están utilizando con más frecuencia como sobreimpresión del volumen prostático tras el tratamiento con radioterapia externa, aunque, en los últimos años ha comenzado a utilizarse como tratamiento único del cáncer de próstata, debido fundamentalmente a que los modelos radiobiológicos actuales predicen un cociente α/β bajo para el cáncer de próstata.

Otras potenciales ventajas de la alta tasa con respecto a las semillas son la creciente flexibilidad de los implantes con las mejoras tecnológicas, con la posibilidad de incluir estructuras vecinas en pacientes con extensión extracapsular o vesículas seminales, actualmente se pueden utilizar también para los tratamientos con alta tasa en próstata sistemas de planificación en tiempo real que permiten realizar las modificaciones necesarias del implante y de la planificación hasta alcanzar una dosimetría óptima en el PTV y órganos críticos y la dosimetría es más flexible con alta tasa que con semillas.

El procedimiento que se utiliza es mediante implantes temporales, se suele realizar el tratamiento completo mediante la realización de dos implantes separados varios días administrando dos o tres sesiones en cada implante, aunque otros centros han optado por realizar el tratamiento con un solo implante administrando la totalidad de la dosis prescrita mediante dos o tres aplicaciones diarias a lo largo de dos o tres días, con posterior retirada definitiva del implante. Previamente a la administración de cada sesión se realiza la comprobación de que los vectores del implante están en la posición correcta mediante ecografía o TAC.

Los tratamientos con alta tasa en el cáncer de próstata están menos implantados que las semillas. Los datos que existen, sin embargo, sugieren que es un tratamiento muy eficaz, y se están esperando los datos de los diferentes estudios en marcha comparando su eficacia con

la radioterapia externa y con semillas. Los estudios realizados sugieren además que la braquiterapia prostática con alta tasa de dosis puede ser un tratamiento muy útil para los pacientes de riesgo intermedio-alto que se benefician de la escalada de dosis, obteniéndose dosis más altas en el PTV con menor toxicidad aguda.

BRAQUITERAPIA EN CÁNCER DE MAMA

El tratamiento convencional en el cáncer de mama tras el tratamiento quirúrgico se realiza con radioterapia externa sobre la totalidad de la glándula mamaria restante y en los casos indicados se realiza una sobreimpresión del lecho quirúrgico utilizando electrones o bien braquiterapia. Este tratamiento ha demostrado su beneficio en la disminución de las recidivas, fundamentalmente en las mujeres más jóvenes, como lo demostró el estudio realizado por la EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) (29).

Hasta hace poco tiempo por lo tanto, el papel de braquiterapia se ha limitado a la administración de la sobreimpresión y en muchos centros el realizar la sobreimpresión con electrones se ha favorecido debido a su eficacia y facilidad de la administración. Además, en muchos casos se han utilizado técnicas de braquiterapia obsoletas, realizando el implante sobre el lecho quirúrgico sin la ayuda de técnicas de imagen que ayuden a localizarlo adecuadamente como la ecografía, lo cual ha podido llevar en algunos casos a una cobertura inexacta del CTV.

En los últimos años, ha habido un interés en la irradiación parcial de la mama, lo cual ha llevado a un gran desarrollo de las técnicas de braquiterapia, tanto de los aplicadores utilizados como de las técnicas de imagen y de los planificadores.

Las investigaciones sobre la irradiación parcial de la mama que se están llevando a cabo, se basan en que es posible que las pacientes con tumores muy pequeños, de bajo grado y sin componente *in situ* asociado, no presenten enfermedad multifocal y con la irradiación parcial de la mama sea un tratamiento suficiente, y con menos efectos secundarios que la irradiación total de la mama. Con el gran aumento de las unidades de braquiterapia de alta tasa de dosis con carga diferida, las mejoras en las técnicas de imagen y la planificación en 3D, lo cual permite una localización más precisa del CTV, la irradiación parcial de la mama después de la resección amplia del tumor ha ganado una gran relevancia en los últimos años. Actualmente dicho procedimiento está en fase de evaluación mediante la realización de ensayos clínicos fase III para compararlo con el tratamiento convencional, y por lo tanto deberemos esperar al resultado de estos trabajos antes de llevarlo a la práctica clínica diaria.

Realizando la irradiación parcial de la mama con braquiterapia se realiza un tratamiento de radioterapia acelerada ya que el tratamiento se completa en cinco días, en lugar de cinco o seis semanas que son necesarias para realizarlo con radioterapia externa. Esta reducción en el tiempo de tratamiento puede solucionar un proble-

ma logístico muy importante sobre todo en aquellos lugares donde las distancias hasta las unidades de tratamiento radioterápico son muy largas.

Para los tratamientos con braquiterapia en la mama se utilizan fundamentalmente dos técnicas: braquiterapia con multicatéteres (Fig. 3) y braquiterapia con un único catéteres (mammosite) (30,31).

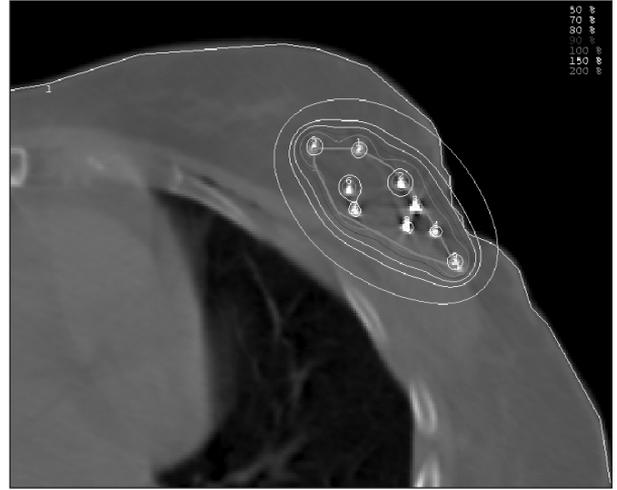


Fig. 3. Implante de braquiterapia sobre el lecho quirúrgico de un cáncer de mama utilizando varios catéteres en dos planos (Cortesía de la Dra. S. Rodríguez).

En la técnica de la braquiterapia con multicatéteres se empleará un implante de braquiterapia tradicional que cubrirá el lecho quirúrgico con márgenes adecuados utilizando un implante con dos o tres planos y un número de catéteres necesarios y suficientes para cubrir el volumen de tratamiento adecuado. La colocación del implante se realiza guiado bien por ecografía o TAC para ayudarnos a localizar el área de tratamiento y posteriormente se realiza una dosimetría en tres dimensiones. Las dosis utilizadas cuando se emplea como única terapia en los diferentes estudios en marcha de irradiación parcial de la mama, varían de unos autores a otros y habitualmente se dan dosis de 3,4 Gy dos veces al día durante cinco días para administrar una dosis total de 34 Gy. Este es el fraccionamiento más utilizado en los ensayos clínicos tanto norteamericanos como Europeos. En otros casos se emplea una dosis total de 32 Gy en 8 fracciones, 2 fracciones diarias con un intervalo entre ellas de al menos 6 horas. También están descritos tratamientos en los que las pacientes reciben una dosis de 38,4 Gy en 7 fracciones.

El protocolo actualmente en marcha de la RTOG utilizada 3,85 Gy dos veces al día en 10 fracciones durante cinco días (32,33).

Otras formas de realizar el tratamiento con braquiterapia es utilizando un único catéter (Mammosites) flexible, con un globo hinchable en el extremo, el cual se puede colocar intraoperatoriamente o en los primeros días del postoperatorio a nivel de la cavidad quirúrgica. En este caso el globo se hincha con agua para ocupar de forma confortable la cavidad o el lecho qui-

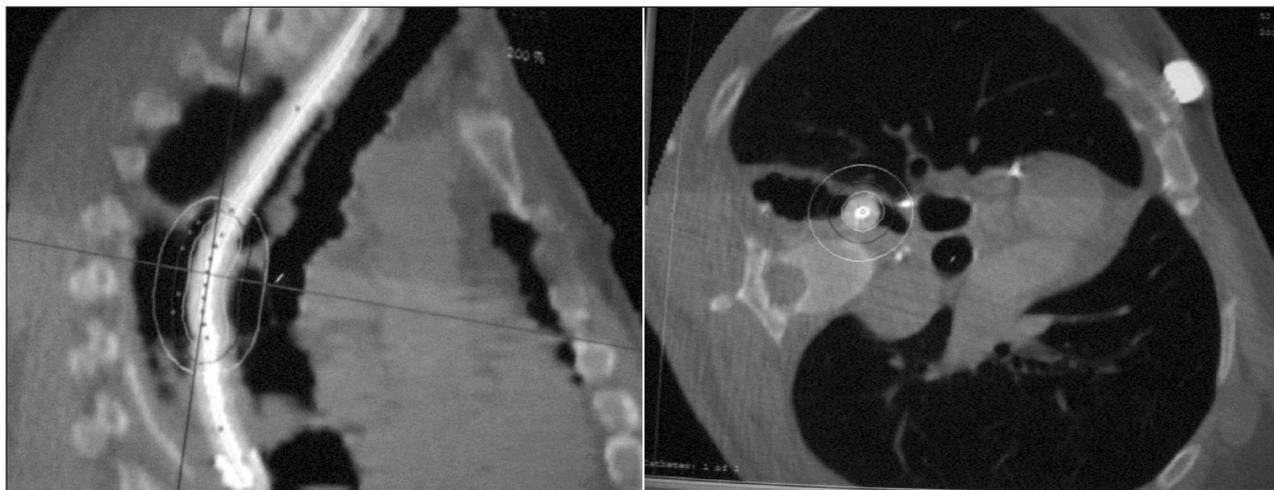


Fig. 4. Braquiterapia esofágica y planificación 3D con CT (cortesía del Dr. H. Marsiglia).

rúrgico. El globo se puede hinchar hasta un tamaño máximo de 65 ml. En este caso es muy importante intentar reducir el volumen del globo si está muy próximo a la piel para evitar sobredosificaciones a nivel cutáneo. Este sistema puede tener unas ventajas potenciales como son la colocación dentro de lecho quirúrgico, en el propio acto quirúrgico o bien en el postoperatorio inmediato y la realización de una dosimetría sencilla basada en una única fuente con diferentes posiciones de parada. Las dosis y fraccionamiento en este caso serían similares a las de la técnica multicatéter y habitualmente se emplean dosis de 34 Gy aplicadas durante cinco días dos sesiones diarias con un intervalo entre ellas de al menos 6 horas. Los primeros datos de esta técnica sobre toxicidad y control local del tumor sugieren que al menos sean equivalentes a los implantes convencionales de multicatéteres aunque son necesarios datos más maduros, con mayor seguimiento. Como desventajas de esta técnica tenemos el coste adicional del catéter ya que no es un material reutilizable, las escasas opciones en cuanto a la dosimetría a la hora de tratar volúmenes irregulares.

BRAQUITERAPIA EN OTRAS LOCALIZACIONES

Los tratamientos con braquiterapia se utilizan además en muchas otras localizaciones como en carcinomas epidermoides localizados y basocelulares de piel, carcinomas localizados de lengua, etc., empleando

diferentes tipos de aplicadores que en los últimos años se han ido mejorando y desarrollando.

Asimismo la radioterapia puede ser un tratamiento con intención paliativa muy eficaz ya que en los últimos años con el desarrollo y mejora de los sistemas de carga diferida así como la disminución de tamaño de las fuentes radiactivas y de los catéteres se ha conseguido llegar a localizaciones en un principio difíciles como pudieran ser la realización de braquiterapia intraluminal a nivel del esófago, bronquio o bien tumores rectales con intención paliativa (Fig. 4).

Estas técnicas de braquiterapia intraluminal son relativamente simples hoy día ya que por ejemplo a nivel bronquial el catéter se introduce a través del broncoscopio y posteriormente se realiza la planificación del tratamiento o bien con placas en dos dimensiones o bien mediante TAC en tres dimensiones pudiéndose administrar una dosis de 10-15 Gy en una única sesión lo cual puede solucionar problemas de sangrado y obstrucción a dicho nivel con escasa toxicidad y morbilidad para el paciente (34-37).

CORRESPONDENCIA:

G. Vázquez
Hospital Clínico San Carlos
C/ Dr. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: mgonzalomv@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Pierre Curie, Marie Curie, Gustave Bémont. Sur une nouvelle substance fortement radioactive, contenue dans la pechblende. Comptes rendus la L'Académie des Sciences 1898; 127: 1215-7.
2. Alain Gerbaulet, Dan Ash, Harm Meertens. General Aspects. In: Alain Gerbaulet, Richard Pötter, Jean Jacques Mazon, Harm Meertens, Erik Van Limbergen, editors. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy; 2002. p. 3-21
3. Rath GK, Sharma DN, Julka PK. ICRU report 38: Has the radiation oncology community accepted it? International Commission on Radiation Units & Measurements. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2002; 14 (5): 430-1.
4. Wambersie A, Zoetelief J, Menzel HG, Paretzke H. The ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements): Its contribution to dosimetry in diagnostic and interven-

- tional radiology. *Radiat Prot Dosimetry* 2005; 117 (1-3): 7-12.
5. Hoskin PJ, Bownes P. Innovative technologies in radiation therapy: Brachytherapy. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16 (4): 209-17.
 6. Hoskin PJ, Rembowska A. Dosimetry rules for brachytherapy using high dose rate remote afterloading implants. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; 10 (4): 226-30.
 7. Kutcher GJ, Coia L, Gillin M, Hanson WF, Leibel S, Morton RJ, et al. Comprehensive QA for radiation oncology: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40. *Med Phys* 1994; 21 (4): 581-618.
 8. Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys* 1995; 22 (2): 209-34.
 9. Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Huq MS, Ibbott GS, et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys* 2004; 31 (3): 633-74.
 10. Baltas D, Kolotas C, Geramani K, Mould RF, Ioannidis G, Kekchidi M, et al. A conformal index (COIN) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (2): 515-24.
 11. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006; 78 (1): 67-77.
 12. Kovacs G, Potter R, Loch T, Hammer J, Kolkman-Deurloo IK, de la Rosette JJ, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005; 74 (2): 137-48.
 13. Yu Y, Anderson LL, Li Z, Mellenberg DE, Nath R, Schell MC, et al. Permanent prostate seed implant brachytherapy: Report of the American Association of Physicists in Medicine Task Group No. 64. *Med Phys* 1999; 26 (10): 2054-76.
 14. Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, Lief JH, Walbert HL, Blatt HJ. Rectal dosimetric analysis following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43 (5): 1021-7.
 15. Okuda T, Itho Y, Ikeda M, Nakamura T, Horikawa Y, Yanagawa S, et al. Long-term result of high dose-rate afterloading brachytherapy in squamous cell carcinoma of the cervix: Relationship between facility structure and outcome. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34 (3): 142-8.
 16. Lorvidhaya V, Tonusin A, Changwiwit W, Chitapanarux I, Srisomboon J, Wanwilairat S, et al. High-dose-rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the cervix: An experience of 1992 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (5): 1185-91.
 17. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005; 74 (3): 235-45.
 18. Ohara K. [Radiotherapy: A significant treatment option in management of prostatic cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1998; 25 (6): 823-8.
 19. Jo Y, Junichi H, Tomohiro F, Yoshinari I, Masato F. Radical prostatectomy versus high-dose rate brachytherapy for prostate cancer: Effects on health-related quality of life. *BJU Int* 2005; 96 (1): 43-7.
 20. Porter AT, Forman JD. Prostate brachytherapy. An overview. *Cancer* 1993; 71 (3 Supl.): 953-8.
 21. Alexianu M, Weiss GH. Radical prostatectomy versus brachytherapy for early-stage prostate cancer. *J Endourol* 2000; 14 (4): 325-8.
 22. Bradley EB, Bissonette EA, Theodorescu D. Determinants of long-term quality of life and voiding function of patients treated with radical prostatectomy or permanent brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2004; 94 (7): 1003-9.
 23. Quaranta BP, Marks LB, Anscher MS. Prostatectomy vs. brachytherapy for localized prostate cancer. *Oncology (Williston Park)* 2004; 18 (13): 1582, 5.
 24. Quaranta BP, Marks LB, Anscher MS. Comparing radical prostatectomy and brachytherapy for localized prostate cancer. *Oncology (Williston Park)* 2004; 18 (10): 1289-302; discussion 302-4, 309.
 25. Blasko JC, Grimm PD, Ragde H. Brachytherapy and Organ Preservation in the Management of Carcinoma of the Prostate. *Semin Radiat Oncol* 1993; 3 (4): 240-9.
 26. Blasko JC, Mate T, Sylvester JE, Grimm PD, Cavanagh W. Brachytherapy for carcinoma of the prostate: Techniques, patient selection, and clinical outcomes. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12 (1): 81-94.
 27. Nag S, Bice W, DeWyngaert K, Prestidge B, Stock R, Yu Y. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (1): 221-30.
 28. Nag S, Ciezki JP, Cormack R, Doggett S, DeWyngaert K, Edmundson GK, et al. Intraoperative planning and evaluation of permanent prostate brachytherapy: Report of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Dec 1; 51 (5): 1422-30.
 29. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345 (19): 1378-87.
 30. Wazer DE, Kaufman S, Cuttino L, DiPetrillo T, Arthur DW. Accelerated partial breast irradiation: An analysis of variables associated with late toxicity and long-term cosmetic outcome after high-dose-rate interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (2): 489-95.
 31. Niehoff P, Polgar C, Ostertag H, Major T, Sulyok Z, Kimmig B, et al. Clinical experience with the MammoSite radiation therapy system for brachytherapy of breast cancer: Results from an international phase II trial. *Radiother Oncol* 2006; 79 (3): 316-20.
 32. Vicini FA, Beitsch PD, Quiet CA, Keleher A, Garcia D, Snider HC, et al. First analysis of patient demographics, technical reproducibility, cosmesis, and early toxicity: Results of the American Society of Breast Surgeons MammoSite breast brachytherapy trial. *Cancer* 2005; 104 (6): 1138-48.
 33. Polgar C, Strnad V, Major T. Brachytherapy for partial breast irradiation: The European experience. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15 (2): 116-22.
 34. Schray MF, McDougall JC, Martinez A, Cortese DA, Brutinel WM. Management of malignant airway compromise with laser and low dose rate brachytherapy. The Mayo Clinic experience. *Chest* 1988; 93 (2): 264-9.
 35. Keisch M, Arthur DW. Current perspective on the MammoSite Radiation Therapy System - a balloon breast brachytherapy applicator. *Brachytherapy* 2005; 4 (3): 177-80.
 36. Stout R, Barber P, Burt P, Hopwood P, Swindell R, Hodgetts J, et al. Clinical and quality of life outcomes in the first United Kingdom randomized trial of endobronchial brachytherapy (intra-luminal radiotherapy) vs. external beam radiotherapy in the palliative treatment of inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000; 56 (3): 323-7.
 37. Shenfine J, McNamee P, Steen N, Bond J, Griffin SM. A pragmatic randomised controlled trial of the cost-effectiveness of palliative therapies for patients with inoperable oesophageal cancer. *Health Technol Assess* 2005; 9 (5): iii, 1-121.

Papel de la radioterapia en los tumores malignos de la infancia

M. MORENO, J. ARISTU, L. SIERRASESÚMAGA¹

Servicio de Radioterapia. Departamento de Oncología. Clínica Universitaria de Navarra. ¹Departamento de Pediatría¹. Universidad de Navarra

RESUMEN

La radioterapia ha demostrado ser un arma terapéutica eficaz en el tratamiento de tumores pediátricos, si bien requiere unas consideraciones especiales derivadas, fundamentalmente, de los efectos adversos que puede ocasionar y que condicionan en gran medida su empleo en protocolos terapéuticos. En la mayor parte de las ocasiones, los protocolos oncológicos son complejos y requieren la intervención de un equipo multidisciplinar que incluye oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas y cirujanos, con el objetivo principal de mejorar la supervivencia a la vez que se minimiza la toxicidad y se preserva la calidad de vida. En dicho escenario de tratamiento, la población pediátrica es probablemente la que más puede beneficiarse de los importantes avances tecnológicos que se están experimentando en esta disciplina. Las mejoras en los aceleradores lineales, la adquisición de imágenes y la planificación tridimensional del tratamiento permiten incrementar la dosis de irradiación sobre el tejido tumoral y minimizar la dosis recibida por los tejidos sanos circundantes, consiguiéndose con ello mejorar el índice terapéutico.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia. Braquiterapia. Radiocirugía. Radioterapia estereotáctica. Tumores pediátricos. Radioterapia con intensidad modulada.

CONSIDERACIONES GENERALES DE LA RADIOTERAPIA PEDIÁTRICA

La radioterapia es la disciplina médica que emplea las radiaciones ionizantes con fines terapéuticos. Su campo de actuación fundamental es la oncología, si bien, y aunque en menor medida, también se emplea en patologías benignas. Su objetivo principal es la administración de una dosis de radiación letal sobre la lesión

ABSTRACT

Radiation therapy has proved its effectiveness in pediatric tumors, but its adverse effects have limited its use. The goals of therapy are to improve survival while minimizing toxicities and preserving quality of life. Combined therapies that includes chemotherapy, radiotherapy and surgery enhances these efforts. Technical improvements in linear accelerators, imaging acquisition and three-dimensional treatment planning permit to design and deliver treatment with very high precision to target areas sparing adjacent normal tissues, maximizing the therapeutic ratio.

KEY WORDS: Radiation therapy. Radiosurgery. Stereotactic radiotherapy. IMRT. Children.

tumoral, protegiendo al máximo posible los tejidos sanos circundantes en previsión de una menor toxicidad aguda y crónica.

El tratamiento con radioterapia en pacientes pediátricos requiere de unas consideraciones técnicas especiales destacando de manera especial la inmovilización durante el tratamiento. Esto supone que niños menores de 6 años deben ser sedados durante el proceso de simulación y durante las sesiones de radiación administradas a

lo largo de varias semanas (1). Generalmente, en niños mayores de 5 años, y tras un periodo de familiarización con los dispositivos empleados y el entorno, se alcanza la colaboración voluntaria sin necesidad de sedación.

Aproximadamente 40-50% de los pacientes pediátricos con cáncer requieren radioterapia externa como parte del abordaje terapéutico, constituyendo probablemente el grupo de pacientes que más se beneficia del desarrollo tecnológico, tanto a nivel de las técnicas de imagen como TAC, RM y PET, como a nivel de técnicas especiales de irradiación como braquiterapia, terapia con protones, radioterapia estereotáctica, radioterapia con intensidad modulada y radioterapia intraoperatoria. Con estas técnicas se presupone una mejor tolerancia a la radiación tanto a corto como a largo plazo, al conseguirse una mayor exclusión de los tejidos y estructuras sanas del campo de irradiación. Dada la cantidad de tejido sano inmaduro que se irradia en los niños, los efectos adversos anatómicos y funcionales de la irradiación a largo plazo son más severos que en los adultos. Las alteraciones del crecimiento se relacionan directamente con la edad del niño, la dosis de irradiación, la cantidad de tejido en crecimiento irradiado y, en casos de radioterapia cerebral, con la disminución de los niveles de la hormona del crecimiento generada en la hipófisis. El empleo de técnicas sofisticadas de irradiación persigue minimizar estos efectos adversos severos.

Otra consideración especial en los niños previamente irradiados es la posibilidad de desarrollar segundos tumores. El periodo de riesgo de aparición de esta complicación tardía en los niños es más prolongado que en los adultos, incrementándose su frecuencia con la edad temprana de irradiación, así como por la irradiación de tejidos con mayor potencial de malignización, como el tiroides y la mama.

TIPOS DE RADIOTERAPIA

En función de la localización de la fuente de irradiación, la radioterapia se divide en radioterapia externa cuando la fuente se sitúa en el exterior del paciente, y radioterapia interna o braquiterapia cuando se emplean fuentes radiactivas encapsuladas insertadas de forma temporal o permanente en el interior del paciente.

RADIOTERAPIA EXTERNA

La radioterapia externa es la técnica de irradiación más empleada. Los equipos que generan la radiación externa se clasifican en cuatro grupos: 1. Equipos generadores de rayos X de kilovoltage. 2. Equipos de rayos gamma. 3. Aceleradores lineales de electrones. 4. Aceleradores de partículas (ciclotrón, sincrotrón, betatrón).

Los equipos generadores de rayos X de kilovoltage fueron los primeros equipos de radioterapia empleados

en el tratamiento del cáncer y están dotados de un tubo de rayos X capaz de soportar diferencias de potencial muy superiores a las empleadas en diagnóstico, así como de unos colimadores que delimitan de forma adecuada el campo de tratamiento (2). Los dos principales inconvenientes que han limitado su uso clínico son las altas dosis superficiales que se alcanzan cuando se tratan tumores profundos, pudiendo ocasionar lesiones cutáneas graves, y el mayor depósito de dosis en tejidos densos que impide una irradiación homogénea. Las unidades de rayos gamma están dotadas de una fuente radiactiva emisora de rayos gamma de alta energía como son el cesio-137 y el cobalto-60. El equipo más empleado es "la bomba de cobalto" (3) en el que la fuente radiactiva de cobalto-60, con un periodo de desintegración en torno a 5 años y que emite dos fotones de energía 1,17 y 1,33 MeV, va alojada en el interior de un cabezal blindado, de cuyo interior es extraída mediante un émbolo hasta la posición de exposición o tratamiento del paciente. Estos equipos están cada más en desuso, cediendo el paso a los aceleradores de electrones, que ofrecen una amplia gama de energías de fotones y electrones con características dosimétricas superiores a las de cualquier otro equipo de radiación con fotones. Dependiendo de las técnicas de irradiación, se suele hablar de radioterapia convencional y técnicas especiales de irradiación. Estas últimas requieren una dosimetría más elaborada y se describirán más adelante.

Los aceleradores de partículas pesadas tienen como peculiaridad que los iones o partículas pesadas empleados atraviesan la materia sin sufrir apenas dispersión debido a su gran masa, depositando la mayor parte de la dosis al final del recorrido (pico de Bragg) (4). La densidad de ionizaciones producida por este tipo de radiación es muy superior a la radioterapia con fotones y electrones, y, por lo tanto, puede tener mayor eficacia biológica. El inconveniente para su empleo clínico generalizado es el elevado coste de este tipo de instalaciones.

BRAQUITERAPIA

Las técnicas de braquiterapia pueden clasificarse según la tasa de dosis empleada o según la localización de las fuentes. Según la tasa de dosis, la comisión internacional de medidas y unidades de radiación (ICRU) distingue tres tipos de técnicas: 1. Tasa baja de dosis, entre 0,4 y 2 Gyh⁻¹, 2. Tasa media de dosis, entre 2 y 12 Gyh⁻¹ y 3. Tasa alta de dosis, mayor de 12 Gyh⁻¹. Atendiendo al lugar en el que se alojan las fuentes existen dos tipos: 1. Superficial o Intersticial, en la que las fuentes se insertan directamente en el volumen del tumor, en su superficie o bien en el interior, siendo el material más empleado el iridio-192. 2. Intracavitaria, en la que las fuentes no son implantadas en el seno del volumen tumoral, sino mediante unos aplicadores en el interior de las cavidades anatómicas del organismo.

TÉCNICAS ESPECIALES DE IRRADIACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

RADIOTERAPIA CONFORMADA TRIDIMENSIONALMENTE

La conformación del campo de irradiación o su adaptación a la morfología del volumen tumoral es de primordial importancia en pacientes pediátricos, y está basado en el desarrollo tecnológico que permite la adquisición de las imágenes 3D, los avances en los aceleradores y en los programas de planificación y simulación virtual de los tratamientos. El objetivo final es lograr la administración de la dosis requerida de radioterapia sobre el tumor respetando al máximo los tejidos sanos circundantes. El procedimiento comienza con una inmovilización adecuada y reproducible del paciente específica para cada región de tratamiento, seguido de la adquisición de imágenes de TAC, RM o PET, imágenes sobre las que se contornea tanto el volumen tumoral como el de los órganos a riesgo. Seguidamente, se realiza la planificación y simulación virtual del tratamiento en el ordenador con su correspondiente verificación radiológica antes de la administración del mismo. El beneficio en términos de mejoría potencial del índice terapéutico frente a técnicas bidimensionales de irradiación es evidente en la mayoría de las localizaciones tumorales (5,6).

RADIOTERAPIA CON INTENSIDAD MODULADA DEL HAZ DE FOTONES

La radioterapia con intensidad modulada (RTIM) es una nueva técnica de planificación conformada tridimensionalmente y de administración de la irradiación externa altamente sofisticada cuyo potencial es la reducción de la cantidad de radiación administrada de forma involuntaria a los tejidos sanos manteniendo dosis altas en el tumor en comparación con técnicas convencionales de radioterapia. Se fundamenta en el uso de algoritmos complejos de cálculo que permiten el diseño de la distribución de la dosis de irradiación y en sistemas de control automático del movimiento de las láminas del colimador del acelerador lineal (colimador multiláminas) durante la irradiación. El objetivo es crear una distribución uniforme de la dosis sobre el tumor administrando el tratamiento mediante diversos campos cuya intensidad del haz no es uniforme. En adultos, esta tecnología ha sido implementada en el tratamiento de un numeroso grupo de tumores, pero en la población infantil su uso es aún limitado, habiéndose empleado en el tratamiento de meduloblastoma y gliomas en sistema nervioso central, rhabdomiocarcinoma y cáncer de nasofaringe en cabeza y cuello y sarcomas pélvicos y retroperitoneales. Entre los posibles beneficios teóricos de la RTIM en niños es la posibilidad de reducir la severidad de los efectos adversos agudos y crónicos, cuya repercusión tanto física como psicológica es mayor que en los adultos. Otra aplicación de la RTIM es el diseño de estudios con incremento de la dosis de irradiación, fundamentalmente en tumores en

los que es conocida la relación directa entre la dosis de radioterapia y el control tumoral. Los estudios publicados incluyen pocos pacientes y tienen un corto seguimiento, lo que limita la posibilidad de extraer de ellos conclusiones sólidas para su aplicación clínica (7-9). Uno de los estudios que incluye un mayor número de pacientes pediátricos tratados con RTIM es el publicado por Teh y cols. (9), con cuarenta niños diagnosticados de diversos tipos de tumores cerebrales. Este estudio recoge una escasa morbilidad, con cefalea moderada como único efecto adverso clínicamente detectable. Las probabilidades de curación definitiva en los niños son elevadas, siendo la carcinogénesis secundaria uno de los problemas más importantes que pueden surgir. Si la RTIM reduce o incrementa el riesgo de segundos tumores primarios es aún desconocido. Con los conocimientos sobre carcinogénesis de los que se dispone actualmente, se puede decir que los tumores se desarrollan como resultado de la exposición a dosis bajas de irradiación del orden de 0,2-2,0 Sv. La RTIM minimiza las dosis altas administradas a tejidos sanos, pero a menudo incrementa el volumen de tejido que recibe dosis bajas comparadas con las técnicas convencionales. Uno de los pocos estudios dirigidos a estudiar cuantitativamente este efecto es el publicado por Koshy y cols. (10) que incluye el análisis de 13 niños con tumores de cabeza y cuello, cerebro, tronco, abdomen y pelvis tratados con RTIM, y comparados con un grupo control tratado con radioterapia convencional. Los autores no han encontrado diferencias significativas en las dosis recibidas por el tiroides y las mamas en ambos grupos de pacientes. Otro inconveniente de la RTIM en los niños es la mayor duración en tiempo de los tratamientos respecto a los convencionales, hecho a tener en cuenta sobre todo en los casos en los que se requiere anestesiarse al paciente. A pesar de que los inconvenientes potenciales de la RTIM pueden resolverse en un futuro, hay que ser cautos y realizar estudios bien controlados antes de adoptar la RTIM como parte de la radioterapia pediátrica.

RADIOCIRUGÍA Y RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA

La radiocirugía es una técnica de irradiación no invasiva de alta precisión desarrollada en los años 1950 por neurocirujanos (Lars Leksell). Consiste en la administración en una sesión única, y tras localizar la lesión mediante coordenadas estereotácticas, de una dosis alta de irradiación sobre un pequeño volumen (en torno a 0,4-3 cm de diámetro). Para ello, se emplean haces de irradiación altamente colimados, precisos y convergentes sobre la lesión. Esta técnica se puede realizar utilizando la *gamma knife*, aceleradores lineales adaptados y ciclotrones. La *gamma knife* es una unidad de irradiación que utiliza múltiples fuentes radiactivas de cobalto-60 cuyos haces de irradiación convergen en un punto con alta precisión (error menor de 0,5 mm). Los aceleradores lineales generan electrones y fotones de alta energía consiguiéndose la colimación mediante colimadores

cilíndricos circulares o mediante colimadores multiláminas, con una precisión situada en torno a 0,5-1 mm. Los ciclotrones generan partículas pesadas con un rendimiento dosimétrico en profundidad superior a los fotones, pero con un coste económico superior y una infraestructura compleja. La radioterapia estereotáctica se basa en los mismos fundamentos que la radiocirugía, pero se diferencia de esta en que la dosis se administra de forma fraccionada (entre 5-25 sesiones) inmovilizando al paciente mediante un marco estereotáctico reposicionable sobre lesiones más voluminosas, pudiéndose de esta forma incrementar la dosis total de irradiación y disminuir la toxicidad sobre tejidos sanos adyacentes. La experiencia tanto con radiocirugía como con radioterapia estereotáctica fraccionada en la población pediátrica es limitada. Entre las patologías subsidiarias de tratamiento con radiocirugía se encuentran las malformaciones arteriovenosas menores de 3 cc de volumen (11), mientras que en la patología maligna la técnica más frecuentemente empleada es la radioterapia estereotáctica fraccionada por la posibilidad que ofrece de incrementar la dosis con menor potencial de toxicidad. Esta técnica ha demostrado en estudios retrospectivos uniinstitucionales, que incluyen pacientes pediátricos con gliomas de bajo grado, ser factible y lograr resultados cuando menos comparables con controles históricos con radioterapia convencional (12,13). En tumores de más alto grado de malignidad como meduloblastoma, ependimoma y gliomas de alto grado también se ha empleado esta técnica aunque de forma más limitada (14).

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA CON ELECTRONES

La radioterapia intraoperatoria es una técnica que consiste en la administración de una dosis única de radiación durante el acto quirúrgico mediante el empleo de aplicadores colocados en el lecho quirúrgico tumoral, empleando aceleradores lineales. La principal ventaja reside en la visualización del volumen a irradiar, siendo el inconveniente más importante la administración del tratamiento en una dosis única sobre un volumen relativamente grande con las desventajas biológicas que ello supone frente al tratamiento fraccionado. Con esta técnica se puede reducir en aproximadamente un 25% la dosis de irradiación total que reciben estos niños, puesto que el efecto antitumoral logrado de una única dosis alta de irradiación es entre dos y tres veces superior a la misma dosis administrada en varias sesiones externas. La experiencia clínica publicada es limitada (15-18). La serie más larga proviene de Children's Hospital de Denver, con 59 pacientes pediátricos tratados con diversos tumores, y con una tasa de control local del 75% en procesos malignos (16). Algunos autores han publicado hasta un 91-93% de control local tumoral cuando se emplea la radioterapia intraoperatoria como parte del abordaje terapéutico (15,18). El procedimiento requiere de la perfecta coordinación entre cirujanos, oncólogos pediátricos, oncólogos radioterápicos, anestelistas y enfermería, así como de una infraestructura que permita realizar esta técnica no muy compleja. Se

necesitan estudios prospectivos que incluyan un número significativo de pacientes para poder establecer categóricamente las indicaciones de la radioterapia intraoperatoria en la oncología pediátrica, ya que los estudios publicados hasta el momento muestran una mejora en el control local con una tolerancia excelente.

BRAQUITERAPIA

Frente a la radioterapia externa, la braquiterapia presenta unas características que pueden ser ventajosas en el tratamiento de tumores pediátricos, entre las que se encuentran: volumen de tratamiento más pequeño, al no tener que considerarse en su diseño ni el movimiento del paciente, ni el del órgano, ni los errores de posicionamiento; alto gradiente en el depósito de la energía, al atenuarse la misma de forma inversamente proporcional al cuadrado de la distancia; y tratamientos más cortos en el tiempo que con radioterapia externa (por ejemplo, de minutos o días vs. semanas), lo cual permite una integración más fácil con otras disciplinas (cirugía, quimioterapia) que forman parte del abordaje terapéutico de estos pacientes. Las técnicas empleadas en braquiterapia pediátrica son similares a las de los adultos con algunas modificaciones derivadas de las limitaciones anatómicas, así como de la necesidad de prevenir al máximo las complicaciones tardías incluyendo el desarrollo de segundos tumores primarios (19). Las técnicas de braquiterapia, eclipsadas a partir de 1960 por el desarrollo de los equipos modernos de radioterapia externa, han experimentado en los últimos 15 años un importante resurgimiento motivado por los avances logrados en el diseño de fuentes radiactivas cada vez más pequeñas capaces de desplazarse por aplicadores delgados; la disponibilidad de radionúclidos gamma de baja energía y actividad (yodo-125, paladio-103...), que permiten su uso en implantes permanentes con poco riesgo radiológico; y los avances logrados en el diseño de programas de ordenador destinados a la adquisición de imágenes y planificación de los tratamientos que logran una mejor cobertura del tumor, minimizando la dosis de irradiación de los órganos críticos. Esta técnica ha sido fundamentalmente empleada en el manejo multidisciplinar de los sarcomas de partes blandas, si bien, también se ha empleado en tumores cerebrales, tumores de cabeza y cuello, retinoblastoma, sarcoma de Ewing y neuroblastoma, entre otros.

RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR DEL CÁNCER PEDIÁTRICO

El objetivo fundamental del tratamiento del cáncer infantil es mejorar la supervivencia minimizando la toxicidad y preservando en la mayor medida de lo posible la calidad de vida. Este objetivo puede ser alcanzado mediante programas terapéuticos multidisciplinarios específicos para cada tipo de tumor.

La combinación de la radioterapia con la cirugía, basado en el conocimiento de los patrones de recurren-

cia de cada modalidad de tratamiento, supone realizar una extirpación tumoral lo más completa posible, y, por otro lado, erradicar las células tumorales residuales del lecho quirúrgico, tejidos circundantes o áreas de drenaje linfático locorregional mediante la irradiación. En tumores de gran volumen, la administración de radioterapia preoperatoria puede reducir el tamaño tumoral y facilitar la resección quirúrgica completa del tumor.

La combinación de quimioterapia e irradiación es fundamental en el manejo del cáncer en la población infantil, ya que se consigue mejorar el índice terapéutico, especialmente si se alcanzan dosis plenas de ambos tratamientos. La interacción se basa en cuatro puntos fundamentales: cooperación espacial (radiación del tumor primario junto con quimioterapia frente a la potencial diseminación a distancia de la enfermedad); efecto aditivo antitumoral o radiosensibilidad; incremento de la respuesta tumoral; y efecto protector de los tejidos sanos de la quimioterapia ante la agresión de la irradiación (20). La combinación se puede realizar siguiendo diversas secuencias: concomitante, que explora el efecto aditivo antitumoral, aunque ello pueda suponer un mayor riesgo de efectos adversos; neoadyuvante, con intención de disminuir el tamaño tumoral antes de irradiar y erradicar las metástasis a distancia); adyuvante, después de la irradiación; y por último, alternante, administrando radioterapia entre ciclos de quimioterapia. La desventaja de la combinación de quimioterapia y radioterapia reside en que el riesgo de toxicidad es más alto comparado con la originada cuando se emplean ambas modalidades terapéuticas por separado.

RADIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

La radioterapia fue la primera modalidad curativa utilizada en la enfermedad de Hodgkin, aunque, y con intención de minimizar los efectos adversos de gran repercusión en la población infantil, debe tenerse en cuenta su combinación con quimioterapia. La mayoría de los niños diagnosticados de enfermedad de Hodgkin recibe un tratamiento adaptado a los riesgos, ya sea de quimioterapia exclusiva o modalidad combinada incluyendo dosis bajas de irradiación de la región afecta. El cuidado de los detalles técnicos de la radioterapia es de vital importancia en niños. En relación con el volumen de irradiación, los campos de tratamiento se definen en base a la distribución anatómica de los ganglios linfáticos, el patrón de extensión ganglionar regional de la enfermedad y el campo de irradiación previa en caso de recaída de la enfermedad. La tendencia actual es irradiar volúmenes más reducidos, *involved field*, que incluye no sólo los ganglios macroscópicamente afectados sino toda la región ganglionar que incluye dichos ganglios, empleando sistemas de planificación tridimensional para la correcta identificación de los volúmenes de tratamiento. Se recomienda proteger estructuras como las cabezas humerales, caderas, mamas, pulmones, corazón, ovarios y testículos en la mayor medida de lo posible con

intención de minimizar las secuelas a largo plazo de la irradiación. En cuanto a la dosis de radiación, esta depende del volumen a irradiar, el grupo de riesgo al que pertenezca el paciente, así como de la combinación con quimioterapia. Con radioterapia exclusiva, se logra el control en aproximadamente el 95% de la enfermedad subclínica y de tumores menores de 5 cm, administrando una dosis de 30-35 Gy, 1,5 Gy a 1,8 Gy al día, cinco veces por semana. En tumores mayores de 5 cm la dosis requerida es de 35-45 Gy. Cuando la radioterapia se combina con quimioterapia, y la respuesta al tratamiento ha sido buena, la dosis de irradiación se sitúa en torno a los 20-25 Gy, con volúmenes más conformados, no siendo frecuente superar el límite de 25 Gy. Recientemente, se han publicado diversos estudios que analizan la contribución de la radioterapia como parte de la estrategia terapéutica en la enfermedad de Hodgkin. Los resultados del estudio POG 8725 (21) comparados con los del CCG 5942 (22) pueden parecer contradictorios, ya que en el POG 8725 la supervivencia libre de enfermedad (SLE) no se mejora con la radioterapia de consolidación, mientras que en el CCG 5942 hay una mejoría en la SLE del 8% a favor del grupo que recibe radioterapia. Estas diferencias pueden ser atribuibles al hecho de que el estudio POG 8725 se administran 8 ciclos de quimioterapia comparado con los 4 o 6 ciclos que reciben los pacientes del estudio CCG 5942. El grupo alemán de pediatría presentó el estudio GPOH-HD 95 en el que se asignan los pacientes a radioterapia en función de la respuesta clínica al final del tratamiento (100%, > 75% y < 75% de reducción tumoral) (23,24). Los pacientes del grupo de intermedio/alto riesgo que alcanzan respuesta completa tuvieron peores resultados comparado con el grupo que logra > 75% de respuesta sin alcanzar respuesta completa (81% vs. 92% de SLE, $p=0,01$), atribuible al empleo de radioterapia sólo en caso de enfermedad residual. Las recurrencias locales ocurrieron en áreas ganglionares afectas en todos los pacientes no irradiados y en 65% de los que recibieron radioterapia. A pesar de los beneficios demostrables de la radioterapia, la mayoría de los pacientes tratados con quimioterapia exclusiva están curados, por lo que para obtener el mejor balance entre eficacia y reducción de la toxicidad a largo plazo, es necesario identificar la cohorte de pacientes que requiere radioterapia y limitar su uso en el resto.

Por otra parte, también se ha estudiado el papel de la radioterapia en el grupo de pacientes que, en situación de recaída de la enfermedad o refractariedad al tratamiento, requieren quimioterapia de alta dosis con soporte autólogo de células madre hematopoyéticas. La radioterapia puede ser administrada en combinación con regímenes de quimioterapia de acondicionamiento, en forma de irradiación corporal total (TBI, *total body irradiation*) o irradiación ganglionar total (TLI, *total lymphoid irradiation*). El efecto de la TBI se basa en la destrucción de células tumorales y la producción de inmunosupresión, y consiste en la administración de 12-14 Gy, en 4-5 días en fracciones de 1,5-2,5 Gy 2 veces al día. La TLI consiste en la irradiación de todas las áreas ganglionares supra-

e infradiafragmáticas hasta una dosis de 6-8 Gy en 10 fracciones a 0,8 Gy por sesión, con intención inmunosupresora y antitumoral. El *Memorial Sloan-Kettering* publicó su experiencia con TLI en 17 pacientes en recaída o refractarios a múltiples regímenes de quimioterapia, comunicando 70% de remisiones completas y supervivencia libre de recaída durante un largo periodo de tiempo en el 65% de los pacientes (25). Por otra parte, también puede emplearse la radioterapia como de consolidación después de altas dosis de quimioterapia sobre las regiones afectas (IFRT, *involved field radiotherapy*) para conseguir un mayor control local de la enfermedad recurrente o refractaria. En un estudio realizado en la universidad de Stanford con pacientes con recaída de la enfermedad tratados con quimioterapia de alta dosis y soporte con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas seguido de IFRT se comunica una supervivencia libre de recurrencia y una supervivencia global del 100 y del 67%, respectivamente, comparado con 67 y 60%, respectivamente en pacientes que no recibieron IFRT. La mortalidad fue ligeramente superior en el grupo de pacientes que recibieron IFRT y estaban previamente irradiados (26). La dosis y el volumen de tratamiento son dos variables de gran importancia en estas situaciones. En cuanto a la dosis, se recomienda la administración de 20-36 Gy en fracciones de 1,5-2 Gy, en función de la respuesta obtenida con la quimioterapia, de la irradiación previa y de la potencial toxicidad que se puede originar.

RADIOTERAPIA EN EL LINFOMA NO HODGKIN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) representan un grupo heterogéneo de linfomas que requiere un diagnóstico anatomopatológico correcto y una estadificación exacta antes de ser abordados terapéuticamente ya que constituyen entidades nosológicas diferentes. El papel de la radioterapia en el manejo de los LNH en la población infantil ha ido decreciendo a medida que han mejorado los resultados de los regímenes de quimioterapia. Estudios publicados por el POG (*Pediatric Oncology Group*) han demostrado que con quimioterapia exclusiva tanto el control local como a distancia de la enfermedad son satisfactorios en estadios precoces de la enfermedad (estadio I y II), independientemente del tipo histológico (27). Tampoco ha mostrado beneficio la adición de radioterapia tras quimioterapia en caso de estadios avanzados de linfomas linfoblásticos (28). Las indicaciones actuales de radioterapia en LNH pediátrico se limitan a urgencias oncológicas (síndrome de compresión de vena cava superior, compromiso de la vía aérea y compresión medular), así como a los casos de infiltración del sistema nervioso central, tratamiento de pacientes que no han conseguido la remisión completa de la enfermedad después de quimioterapia, tratamiento paliativo del dolor, y consolidación de la enfermedad después de quimioterapia de alta dosis con trasplante de médula en pacientes con enfermedad recurrente (29,30).

RADIOTERAPIA EN TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Consideraciones generales

La radioterapia juega un papel fundamental en el manejo terapéutico de los tumores cerebrales pediátricos. Con frecuencia, estos tumores no pueden ser resecaados por completo debido a su localización y/o al crecimiento infiltrante microscópico que presentan. Por otra parte, la quimioterapia no consigue eliminar tampoco toda la enfermedad. Los tumores cerebrales pediátricos pueden beneficiarse de forma importante de la radioterapia conformada, ya que la conformación ofrece la posibilidad de limitar la irradiación de los tejidos sanos, y concretamente los efectos adversos a largo plazo, efectos entre los que se encuentran la pérdida de audición, el déficit en el desarrollo intelectual y efectos sobre el eje hipotálamo-hipofisario, así como los segundos tumores primarios (31). Las indicaciones de radioterapia dependen de la histología del tumor. En todos los casos, con excepción de los tumores del tronco del encéfalo y del nervio óptico, es preciso tener el diagnóstico anatomopatológico del tumor, así como la estadificación antes de iniciar el tratamiento. Los volúmenes de irradiación deben ser diseñados teniendo en cuenta la localización del tumor, el tamaño y su historia natural. En función de estos factores, se valoran tres volúmenes diferentes: 1) localizado, en tumores que no diseminan en el líquido cefalorraquídeo y con escasa tendencia a la diseminación locorregional (craneofaringioma, gliomas del tronco, ependimoma supratentorial, astrocitoma de bajo grado); 2) cerebral, indicado en linfoma cerebral y en astrocitoma de grado III y IV; y 3) radiación del eje cráneo-espinal, en tumores con tendencia a la diseminación por el líquido cefalorraquídeo (meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos, ependimoma de alto grado, tumores germinales y pinealoblastoma). La dosis de irradiación depende de la tolerancia cerebral, que es diferente en función de la edad del paciente, la localización de la lesión, el volumen de parénquima cerebral irradiado y el fraccionamiento empleado. La dosis de tolerancia del cerebro parcialmente irradiado con un fraccionamiento convencional (1,6-1,8 Gy al día, cinco días por semana) es de 54-60 Gy, mientras que cuando se irradia todo el parénquima cerebral la dosis máxima tolerada es de 45-50 Gy. Estas dosis deben ser reducidas en un 20% en los niños menores de 3 años.

Técnicas de radioterapia en tumores del SNC

La radioterapia conformada 3D, la radioterapia estereotáctica fraccionada, la radiocirugía, la radioterapia con modulación de la intensidad del haz, la braquiterapia y la irradiación con protones son técnicas que ofrecen un alto nivel de conformación para el tratamiento de tumores cerebrales pediátricos.

La radioterapia conformada 3D (RT-3D) permite la identificación del volumen a irradiar de una forma más

exacta, sin necesidad de tener como referencia estructuras óseas como ocurre con la radioterapia convencional, permitiendo una mejor definición de las relaciones espaciales con el tejido sano peritumoral. La experiencia con campos conformados de RT-3D (tumor identificable por imagen más 5-10 mm de margen) en astrocitoma de bajo grado inoperables o recidivados ha sido comparada de forma retrospectiva con controles históricos (campos grandes de irradiación) en 14 pacientes pediátricos (32). La supervivencia libre de progresión y global a 3 años (87 y 100%, respectivamente) son similares a las de los controles históricos. En el *St. Jude Children's Hospital* se realizó un estudio prospectivo fase II de RT-3D en 102 pacientes pediátricos con astrocitoma de bajo grado yependimoma, diseñándose como volumen de tratamiento el tumor con un margen de 1,5 cm, administrando una dosis de 54-59,4 Gy (33). Los resultados de este estudio mostraron una recurrencia local en 10 pacientes, ocho de ellos dentro del volumen de tratamiento al menos en parte, uno a distancia y dos en la región inmediatamente adyacente al volumen de tratamiento diseñado. A la vista de estos resultados, que deben confirmarse con otros estudios, parece razonable afirmar que la conformación del volumen a irradiar no compromete el control local tumoral y, sin embargo, protege frente al desarrollo de efectos adversos a largo plazo de la irradiación. En el caso de tumores como el meduloblastoma, el volumen de irradiación que hay que seleccionar para la sobreimpresión empleando RT-3D (lecho tumoral vs. fosa posterior) es objeto de investigación actualmente mediante un estudio fase III en un grupo cooperativo. En este tipo de tumor, investigadores del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* han publicado un estudio con 32 pacientes, de los cuales 20 reciben un sobreimpresión sobre el lecho tumoral en lugar de sobre la fosa posterior completa mediante RT-3D y 12 mediante RTIM (34). La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años es del 84% con una tasa del 86% de pacientes sin recurrencia en la fosa posterior a 10 años. Los autores concluyen que al limitar el campo de radioterapia al lecho tumoral se evita la irradiación de la cóclea, manteniendo unas tasas de control local semejantes a las de series en las que se irradia toda la fosa posterior.

Otra técnica de alta precisión que se puede emplear en el tratamiento de tumores pediátricos cerebrales es la radioterapia estereotáctica. No hay datos publicados en los que se haya comparado con las técnicas convencionales y las series publicadas incluyen pocos pacientes, pero la ventaja observada es una mayor precisión en la irradiación de los volúmenes tumorales y una menor dosis de irradiación del tejido sano, convirtiéndola en una modalidad terapéutica atractiva. La irradiación se puede administrar en una dosis única (35-39), o bien fraccionar la dosis (40,41), más indicado en volúmenes tumorales superiores a 3 cm y/o localizados de forma muy próxima a áreas elocuentes cerebrales a las que una dosis única elevada de irradiación puede afectar más que si se fracciona el tratamiento. Actualmente, la radioterapia estereotáctica está indicada en el tratamiento de la enfermedad residual postquirúrgica o recurrente, en lugar de

reintervención, sobre todo en tumores localizados en zonas profundas del cerebro o poco accesibles.

La braquiterapia permite la administración a corta distancia de las radiaciones ionizantes mediante fuentes radiactivas (^{125}I , ^{192}Ir , ^{198}Au , ^{90}Y , ^{32}P), principal ventaja de esta técnica, si bien, presenta como limitaciones el abordaje difícil de las lesiones tumorales, su elevada toxicidad y los pobres resultados obtenidos tanto a medio como a largo plazo. Las series publicadas incluyen pacientes pediátricos diagnosticados de astrocitoma, glioblastoma multiforme (42,43) y craneofaringiomas (44,45), estos últimos tratados con braquiterapia intracavitaria (^{90}Y , ^{32}P).

La radioterapia con protones también ha sido probada en el tratamiento de estos tumores, si bien únicamente está disponible en algunos centros de Estados Unidos (46-48) y en tres países europeos (49-52). Este abordaje terapéutico aprovecha las ventajas físicas de los protones frente a los fotones, que depositan una gran cantidad de energía en el tumor, mientras que los tejidos sanos circundantes absorben poca radiación. Se han objetivado ventajas dosimétricas comparado con la irradiación con fotones en pacientes tratados por meduloblastoma, ya que se excluye mejor la cóclea del campo de irradiación y con ello se minimiza la ototoxicidad radioinducida (53). La Universidad de Loma Linda en California ha publicado los resultados del tratamiento con protones de 27 niños con astrocitomas de bajo grado irsecables o recidivados o en progresión tras cirugía incompleta (54). Tras administrar una dosis e 55,2 CGE con fraccionamiento convencional, sólo 6 de los 27 pacientes presentaron recurrencia local de la enfermedad tras la irradiación. En Europa, el centro de protonterapia *D'Orsay* ha comunicado recientemente su experiencia con 6 niños con tumores benignos y 11 niños con tumores cerebrales malignos, con una cifra de control local del 92% con una mediana de seguimiento de 27 meses (55). Por el momento, el empleo de la protonterapia está limitado a las instituciones que la están desarrollando, siendo precisa la realización de más estudios antes de su aplicación clínica generalizada.

Por último, se dispone de la radioterapia con modulación de la intensidad del haz de fotones (RTIM), técnica que, a través de múltiples haces fijos de fotones de intensidad inhomogénea, consigue distribuciones de dosis muy favorables en el volumen tumoral respetando los tejidos sanos. Esta técnica ha sido empleada en pacientes pediátricos con meduloblastoma en el *Baylor College of Medicine* (56), y se han comparado retrospectivamente los resultados de los estudios audimétricos practicados en los niños tratados con RTIM con los de los tratados con RT-3D, observándose una mejor conservación de la audición cuando se empleó RTIM, sin objetivarse mayor tasa de recurrencia en la fosa posterior en dichos pacientes (56). Como desventaja de esta técnica, figura el hecho de que un mayor volumen de tejidos sanos circundantes reciben dosis bajas de irradiación comparado con RT-3D, y eso supone un incremento en el riesgo de desarrollo de segundos tumores a largo plazo, riesgo que algunos autores han estimado como el doble (57), por lo que se recomienda realizar estudios prospectivos para documentar bien el beneficio de esta técnica y los efectos adversos que puede originar.

Radioterapia en tumores del SNC por entidades clínico-patológicas

Tumores de fosa posterior

Bajo este término se incluyen 5 entidades frecuentes, que suponen en su conjunto el 50% de todos los tumores del SNC en niños aproximadamente: meduloblastoma, astrocitoma cerebeloso, ependimoma, gliomas del tronco del encéfalo y teratoide atípico/tumor rabdoide.

–*Meduloblastoma*: el meduloblastoma es un tumor radiosensible, siendo la radioterapia el arma terapéutica más eficaz como tratamiento complementario. Después de la cirugía del tumor primario, debe administrarse radioterapia cráneo-espinal, dado que la mayoría de los pacientes presentan diseminación microscópica en todo el neuroeje, con la intención de mejorar el pronóstico. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes tratados con radiación cráneo-espinal seguida de una sobreimpresión local vs. radioterapia exclusiva sobre el primario es de 50% vs. 10%, respectivamente (58). La técnica de la irradiación del eje cráneo-espinal debe ser de alta calidad para evitar efectos adversos tardíos graves (sordera, paraplejía, deterioro intelectual, déficits endocrinos). El paciente debe estar perfectamente inmovilizado, en posición segura y reproducible diariamente. El volumen holocraneal y la columna cervical se tratan con dos campos laterales paralelos y opuestos, protegiendo los ojos, las glándulas parótidas y la nasofaringe. La médula espinal se trata con uno o dos campos dependiendo de su longitud. Para evitar zonas de infra- o sobredosificación, deben calcularse bien las uniones de los campos. Las dosis de irradiación clásicas recomendadas son de 54-55,8 Gy sobre fosa posterior y de 36 Gy sobre el neuroeje (59). En los meduloblastomas de bajo riesgo, puede disminuirse la dosis espinal a 18-24 Gy si se emplea quimioterapia adyuvante. Si hay implantes tumorales en el canal medular, se recomienda administrar sobre ellos una sobreimpresión de 10 Gy. También parece que puede ser adecuado reducir el volumen de sobreimpresión de la fosa posterior al lecho quirúrgico con márgenes cuando se emplea radioterapia conformada 3D. No está recomendada la radioterapia en menores de 3 años, pero si no es posible obviar la irradiación debe hacerse una reducción en la dosis del 25% para minimizar las secuelas tardías. Con la combinación de cirugía subtotal y radioterapia complementaria se han publicado cifras de supervivencia a 5 años del 50-80% (60). La mayor parte de las recidivas tienen lugar durante los 2-3 primeros años después del tratamiento, y con mayor frecuencia se localizan en la base del cráneo (59).

–*Astrocitoma cerebeloso*: las indicaciones de radioterapia incluyen la irradiación postoperatoria para obtener el control de la enfermedad residual en los casos de cirugías incompletas de astrocitoma de tipo difuso por su mayor grado de malignidad y tendencia a la infiltración del tronco cerebral, y en los casos de recurrencias tumorales (61). La dosis de radioterapia recomendada tras cirugía es de 50-55 Gy durante 5-6 semanas sobre el lecho quirúrgico cerebral con márgenes de seguridad.

–*Tumores del tronco del encéfalo*: el enfoque terapéutico varía dependiendo de si la lesión es de tipo difuso infiltrante o de tipo focal. En los pacientes con gliomas difusos infiltrantes, la radioterapia es el tratamiento de elección. La dosis recomendada es de 54-60 Gy, con fraccionamiento convencional y previa planificación 3D que permita identificar el tronco del encéfalo e incluir unos márgenes de seguridad alrededor respetando al máximo el resto de estructuras nerviosas sanas circundantes. Clínicamente, es frecuente que el paciente experimente una mejoría, pero esta suele ser transitoria, observándose una progresión tumoral en el 90% de los casos en los siguientes 18 meses (62-66). El empleo de fraccionamientos alterados no ha demostrado superioridad respecto al convencional (67). Algunos autores han estudiado el empleo de quimioterapia antes y durante la radioterapia, obteniendo respuestas objetivas en más de la mitad de los pacientes a costa de una superior toxicidad hematológica severa pero manejable (63). En los pacientes con tumores focales, el tratamiento de elección puede ser la cirugía, quedando la irradiación reservada para los casos en los que se observe recurrencia de la enfermedad.

–*Teratoide atípico/tumor rabdoide*: la mayoría de los pacientes en los que se presenta esta variedad tumoral son menores de 3 años, por lo que la radioterapia, en principio, no está indicada. En el caso de pacientes mayores de 3 años, la irradiación y la quimioterapia tras la cirugía pueden mejorar los resultados. En esa situación, las características de la irradiación son similares a las descritas para el meduloblastoma.

Ependimomas

El ependimoma es considerado como un tumor radiosensible. En los ependimomas supratentoriales la recomendación es irradiar el lecho tumoral con márgenes hasta una dosis de 54-55,8 Gy, no siendo necesario realizar radioterapia cráneo-espinal tampoco en el caso de ependimomas infratentoriales. La radioterapia cráneo-espinal sí está indicada en el caso de pacientes con enfermedad diseminada, de forma profiláctica hasta 36 Gy con una sobreimpresión sobre zonas de enfermedad macroscópica hasta 41,4 Gy en médula espinal y 50,4 Gy sobre el cerebro (68). Tras la administración de radioterapia, la supervivencia de estos pacientes se sitúa entre el 35 y el 65% (68,69).

La radioterapia estereotáctica es una técnica que se ha empleado en el tratamiento de los ependimomas residuales, irrecables o recidivados, con resultados satisfactorios (14,70,71).

Tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales (PNET)

El abordaje de estos tumores debe ser multidisciplinar dado su alto grado de malignidad. La radioterapia se plantea como un tratamiento complementario junto con

la quimioterapia después de la cirugía. Se recomienda irradiar todo el neuroeje hasta una dosis de 23,4-36 Gy y con una sobreimpresión sobre el lecho tumoral hasta alcanzar 54-56 Gy (72-74). La supervivencia de estos pacientes a 2 años se sitúa entre el 30 y el 50%, peor en los casos en los que se ha obviado la radioterapia después de cirugía.

Astrocitomas o gliomas supratentoriales

El abordaje terapéutico difiere en función del grado histológico, ya que el pronóstico es diferente. El tratamiento de elección de astrocitoma de bajo grado es la cirugía. En el 40-80% de los casos se consigue resección completa de la enfermedad, no estando indicada la radioterapia complementaria en esa situación. Sin embargo, en los casos de resección incompleta, o cuando el grado de malignidad es II, se recomienda la administración de radioterapia sobre el lecho quirúrgico tumoral con un margen de seguridad de 2 cm, hasta una dosis de 50-55 Gy con fraccionamiento convencional (75,76).

En el astrocitoma de alto grado de malignidad (glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico), el abordaje terapéutico debe ser multidisciplinar. La cirugía debe ser lo más completa posible, ya que se ha demostrado la influencia que tiene en la supervivencia, así como la mayor eficacia de los tratamientos complementarios cuando se ha conseguido dejar enfermedad mínima residual en lugar de enfermedad residual macroscópica (77). La pauta recomendada de radioterapia es la administración de 54 Gy conformando los campos en torno al lecho quirúrgico con un margen de seguridad de 2 cm, sin que la reducción de volumen suponga un incremento en la tasa de recurrencia de la enfermedad, empleándose incluso técnicas de radioterapia estereotáctica. En la actualidad, los estudios clínicos van dirigidos hacia la combinación de quimioterapia y radioterapia tras una cirugía lo más completa posible (78-80).

Craneofaringiomas

El craneofaringioma es un tumor benigno de localización supraselar que en su crecimiento se extiende hacia el hipotálamo o hacia el tercer ventrículo. Los dos tratamientos estándares son la cirugía completa o la cirugía incompleta seguida de radioterapia. Con la segunda opción, los efectos adversos son más limitados (menor incidencia de panhipopituitarismo) y la supervivencia libre de recidiva local a 10 y 20 años es superior frente a la cirugía exclusiva. También se ha publicado recientemente que la supervivencia a 10 años de los pacientes tratados con RT-3D con la ayuda de las imágenes de TAC o RM para la identificación del volumen tumoral, es superior a la de los tratados sin el soporte de estas técnicas novedosas de imagen (81). La dosis recomendada es 54 Gy sobre el volumen tumoral con un fraccionamiento convencional. Además de la RT-3D, también se han publicado experiencias con radiocirugía,

radioterapia estereotáctica fraccionada, braquiterapia y radioterapia con intensidad modulada (82).

Tumores de la glándula pineal

Los germinomas son el grupo más frecuente de tumores cerebrales en esta localización, y se encuentran entre los tumores malignos más radiosensibles. Mediante la combinación de cirugía y radioterapia, se logran cifras de supervivencia a 10 años superiores al 90%. La dosis estándar recomendada es de 40 Gy sobre el sistema ventricular con una sobreimpresión de 15 Gy sobre el volumen tumoral (83). La irradiación espinal está recomendada exclusivamente en los pacientes diagnosticados de afectación leptomenígea, siendo la dosis recomendada en estos casos de 35 Gy. La administración de quimioterapia que incluyen cisplatino en combinación con la irradiación, ha permitido reducir las dosis, considerándose suficiente 35-40 Gy en esos casos (84,85). Actualmente, el POG está realizando un estudio para testar la administración de quimioterapia de inducción seguido de 30,6 Gy sobre un volumen confinado al tumor sin incluir los ventrículos.

RADIOTERAPIA EN EL RETINOBLASTOMA

El tratamiento del retinoblastoma es complejo y requiere un abordaje multidisciplinar integrando especialistas en oncología pediátrica, oftalmología, patología y radioterapia, ya que no sólo se persigue la supervivencia del paciente sino también la preservación de la visión y mantenimiento de la estética de los ojos, así como la minimización de las secuelas tardías.

Las indicaciones de la radioterapia externa incluyen tumores con diámetro basal de 15 mm y/o espesor superior a 10 mm, o cercanos a la mácula o a la papila que no son candidatos a tratamiento local; tumores multifocales; siembra vítrea extensa; y afectación residual del nervio óptico tras enucleación y extensión orbitaria. Las cifras alcanzadas en supervivencia de estos pacientes son satisfactorias (85-100%), con control local superior al 80% en los grupos Reese-Ellsworth I-IV y del 50% en grupos V. Excluyendo los pacientes del grupo V, la tasa de conservación de los dos ojos se sitúa en el 85% (86-88). La técnica de irradiación consiste en la inclusión del ojo dejando libre la cámara anterior e incluyendo el primer centímetro del nervio óptico, prescribiendo dosis de 42-46 Gy administrada en fracciones diarias de 1,8-2 Gy, 5 veces por semana. La introducción del TAC para la planificación de los tratamientos de radioterapia externa conformada tridimensionalmente contribuye de forma fundamental en el diseño de los volúmenes de irradiación, asegurando la correcta distribución dosimétrica en el tumor y en las áreas a riesgo y evitando la irradiación de otras estructuras oculares (89-92). Técnicas de irradiación más sofisticadas consiguen disminuir la irradiación de tejido sanos adyacentes, como la intensidad modulada del haz (RTIM) con la que se consigue reducir más de un tercio la dosis que llega a la órbita comparado con cam-

pos de fotones y electrones convencionales y en un 23% comparado con técnicas conformadas tridimensionalmente (10); y como con el empleo de protones, técnica con la que se consigue mejor cobertura tumoral y menor irradiación de tejidos sanos al compararlo incluso con radioterapia 3D y con RTIM (89,90). La localización del tumor determina la respuesta a radioterapia externa: los tumores localizados en el polo posterior presentan mejores resultados con este tratamiento. La complicación más seria a largo plazo de este tratamiento son los segundos tumores no oculares, cuya incidencia se estima en 1% por año de vida aproximadamente (93)

El empleo de braquiterapia en el tratamiento del retinoblastoma comenzó en el año 1933 por un oftalmólogo británico, Henry Stallard. Las indicaciones del empleo de placas radiactivas son lesiones solitarias de 2 a 16 mm de diámetro basal unilaterales localizadas a más de 3 mm de la fóvea y generalmente de menos de 10 mm de espesor; dos lesiones pequeñas o lo suficiente mente próximas como para quedar incluidas simultáneamente en el mismo implante; y a modo de rescate de la recurrencia local tras otros tratamientos. Los radioisótopos empleados en las placas oculares son ^{60}Co , ^{125}I , ^{193}Ir y ^{109}Ru , cada uno con sus ventajas y desventajas características para conseguir administrar una dosis situada en torno a los 40-45 Gy, dosis con las que se alcanzan tasas de control local del 80-90% (94,95). La serie más larga publicada proviene del *Wills Eye Hospital* de la universidad de Filadelfia, que incluye 141 niños tratados por retinoblastoma entre 1976 y 1999 mediante placas de braquiterapia (94). En estos niños, se trataron 148 tumores recurrentes o residuales después de otras terapias, y 60 tumores primarios. La media de dosis al ápex tumoral fue de 40 Gy con ^{125}I usado en el 90% de las placas. Con una mediana de seguimiento de 34 meses, se observaron recurrencias en 17% y 20% de los casos a 1 y 4 años, respectivamente, y 4 pacientes desarrollaron metástasis a distancia, todos ellos del grupo Vb de la clasificación de Reese-Ellsworth. En el análisis multivariante, el riesgo de recurrencia es significativamente superior en casos de implantes en vítreo o retina y aumenta con la edad al diagnóstico. Las complicaciones a largo plazo de esta técnica incluyen retinopatía, cataratas, maculopatía, papilomatosis y glaucoma. En la serie del *Wills Eye Hospital*, sólo se ha objetivado un caso de segundo tumor radioinducido en el campo de irradiación de la placa radiactiva, en un paciente con un seguimiento medio de 49 meses.

RADIOTERAPIA EN LOS TUMORES HEPÁTICOS

La radioterapia en el tratamiento curativo del hepatocarcinoma y del hepatoblastoma pediátrico puede ser administrada de forma preoperatoria o postoperatoria. El uso preoperatorio de la irradiación tiene como intención reducir la carga tumoral y facilitar con ello la resección del tumor. En ese sentido, el estudio POG 8697 comunicó la reseccabilidad lograda tras la irradiación de unos pacientes que después de quimioterapia continuaban siendo irreseccables como en el momento del diagnóstico (96). Por otra parte también existe algu-

na evidencia de que la radioterapia postoperatoria en pacientes con enfermedad residual tras cirugía puede ser eficaz. Un estudio realizado por el POG-CCSG que incluyó 177 niños con hepatocarcinoma o hepatoblastoma tratados con quimioterapia y radioterapia postoperatoria (45 Gy) al objetivarse enfermedad microscópica residual tras cirugía mostró una supervivencia libre de enfermedad a 3 años del 60 y del 22% para estadios II y III, respectivamente (97). Si la enfermedad residual es voluminosa se requieren dosis de al menos 50 Gy. En casos de irradiación con intención paliativa, una dosis de 20-25 Gy en fracciones de 2,5-3 Gy al día puede ser eficaz. Un riesgo potencial de la irradiación de tumores hepáticos es la enfermedad hepática radioinducida, que puede ocurrir semanas o meses después de finalizar el tratamiento, y cuya repercusión clínica es mayor en caso de resecciones previas de parénquima hepático, antecedentes de hepatitis víricas o de cirrosis hepática. Por ello, antes de la irradiación deben analizarse los histogramas dosis-volumen, tanto si se usa radioterapia conformada 3D como RTIM, teniendo en cuenta el porcentaje de volumen de hígado sano que recibe una dosis superior a 30 Gy (98,99).

RADIOTERAPIA EN EL TUMOR DE WILMS

Actualmente, el 70-75% de los niños con tumor de Wilms son tratados sin radioterapia. Tanto el NWTS (*National Wilms Tumor Study Group*) como el SIOP (*International Society of Pediatric Oncology*) han restringido el empleo de radioterapia, a pesar de diferir en sus guías para el manejo de este tumor (100,101). En líneas generales, se puede afirmar que la radioterapia tiene un papel importante como tratamiento adyuvante en el manejo del tumor de Wilms. Avances recientes en la irradiación conformada 3D y en la RTIM, permiten el incremento de dosis sin que ello suponga un aumento en la toxicidad en los órganos adyacentes. Algunos autores han publicado el empleo de altas dosis de radioterapia intraoperatoria (102,103), pero hasta el momento no hay disponibles estudios aleatorizados que comparen estos resultados con los de radioterapia convencional. De acuerdo con las recomendaciones de la SIOP 2001 (92), la radioterapia está indicada en los estadios avanzados así como en los casos de histología desfavorable. La irradiación puede administrarse sobre el lecho quirúrgico o en toda la cavidad abdominal. Las indicaciones de radioterapia sobre lecho tumoral, –que debe incluir un margen cráneo-caudal de 1 cm, medialmente la vértebra completa y lateralmente llegar hasta la pared abdominal– incluyen: estadios II con histología desfavorable excepto el tipo blastomatoso, estadio III con histología de riesgo intermedio y desfavorable y en los estadios IV y C dependiendo del estadio local. La dosis recomendada en fracciones diarias de 1,8 Gy para estadios II y III con histología desfavorable es 25 Gy, y para estadios III con histología de riesgo intermedio 14 Gy (\pm sobreimpresión: 11 Gy). La radioterapia sobre toda la cavidad abdominal –cuyo volumen debe extenderse desde las cúpulas diafragmáticas hasta la parte inferior

de los agujeros obturadores— está indicada exclusivamente en casos de ruptura tumoral antes o durante la cirugía, y si existe diseminación difusa intraperitoneal, hasta una dosis de 14 Gy (máximo hasta 21 Gy) en fracciones de 1,25-1,5 Gy, no siendo recomendable superar los 10-12 Gy en niños menores de 1 año. La radioterapia pulmonar está indicada en los estadios IV con metástasis al diagnóstico a este nivel si persisten los nódulos 9 semanas después de quimioterapia y no son resecables quirúrgicamente; en los pacientes de alto riesgo independientemente de que existan metástasis pulmonares; y en metástasis pulmonares secundarias. El volumen de irradiación pulmonar debe incluir ambos pulmones y los senos costofrénicos, hasta una dosis de 15 Gy en fracciones de 1,5 Gy diarias, pudiendo administrarse un sobreimpresión de 5-10 Gy sobre lesiones que permanezcan visibles tras los primeros 15 Gy. En situación de afectación cerebral, deben administrarse 25 Gy a 1,5 Gy por fracción diaria (con sobreimpresión opcional de 4,5 Gy); y en casos de afectación hepática 20 Gy a 1,5 Gy por fracción diaria.

El momento de inicio de la radioterapia postoperatoria es de crucial importancia, como publicó el NWTS-2 (104). Posteriormente, en una revisión del NWTS-3 y NWTS-4 un retraso superior a 10 días desde la cirugía en su comienzo no mostró incremento significativo en el riesgo de recurrencia abdominal (riesgo a 8 años, 0-9 días vs. ≥ 10 días, 1,9% vs. 1,2%, $p = 0,3$) (105), si bien, el NWTS-5 recomienda comenzar la radioterapia no más tarde del 9º día postoperatorio. En un futuro, deben responderse mediante estudios robustos algunas cuestiones que quedan pendientes en relación con la radioterapia, como son el establecimiento de la dosis-respuesta en el tratamiento del tumor de Wilms anaplásico, así como el papel de la irradiación en el estadio II de la enfermedad (106).

RADIOTERAPIA EN EL NEUROBLASTOMA

El papel de la radioterapia en el manejo terapéutico del neuroblastoma está en continua evolución. No se emplea en el lactante excepto en caso de tumores en estadio 3 y 4, sin amplificación del MycN, y cuando se evidencia progresión de un tumor residual tras quimioterapia y cirugía. En los casos de lactantes que amplifican MycN, se recomienda la administración de radioterapia sobre lecho tumoral una vez que finalizado todo el tratamiento de quimioterapia. La dosis recomendada está entre los 10-45 Gy, correspondiendo las dosis más altas a los casos en los que se amplifica el MycN, ya que hay estudios que sugieren una mayor agresividad tumoral en esta situación (107). Los resultados de algunos estudios realizados sugieren que dosis inferiores a 20 Gy no garantizan el control local de la enfermedad (108). A modo de guía básica para la irradiación de pacientes con neuroblastoma de alto riesgo, se recomienda la administración de una dosis de 21 Gy, en fracciones diarias de 1,8 Gy o en dos fracciones diarias de 1,5 Gy, dosis que es suficiente en caso de resección completa del tumor, y que debe ser superior en las situa-

ciones de enfermedad residual macroscópica postquirúrgica.

El volumen de irradiación está determinado por los estudios de imágenes y la descripción quirúrgica del cirujano. Cuando hay afectación ganglionar o se sospecha que pueda haberla, se incluye en el campo de tratamiento el volumen tumoral previo a la cirugía y las áreas de drenaje ganglionar locoregional adyacentes, no recomendándose la irradiación ganglionar electiva para evitar una toxicidad inaceptable (109).

Algunas instituciones han explorado el empleo en estos pacientes de radioterapia intraoperatoria (RIO) como modalidad efectiva de tratamiento que minimiza los efectos adversos agudos y tardíos, ya que se visualizan directamente las estructuras responsables de la toxicidad pudiendo ser manipuladas (110-112). Una serie de la Universidad de California en San Francisco muestra en 28 pacientes con una mediana de seguimiento de 45 meses (110), muestra ausencia de recurrencias locales en los 20 pacientes con resecciones completas, mientras que 3 de los 8 pacientes con resecciones incompletas presentaron recurrencias de la enfermedad a pesar de recibir 20 Gy de RIO. Los autores concluyen que en pacientes con resecciones completas, la RIO como técnica exclusiva de radioterapia es suficiente para conseguir el control local, mientras que en pacientes con enfermedad residual debe usarse a modo de sobreimpresión sin poder evitarse la administración de radioterapia externa postquirúrgica.

Otras indicaciones bien establecidas de radioterapia externa en el neuroblastoma, son la irradiación paliativa de metástasis óseas dolorosas en los tumores resistentes a quimioterapia, y el tratamiento de la hepatomegalia de tumoral del lactante en estadio 4s con distrés respiratorio que no mejora tras la administración de quimioterapia. En esta situación, la administración de una dosis de 2-6 Gy suele ser suficiente para reducir la carga tumoral hepática y conseguir una buena tolerancia, debiendo tenerse especial cuidado en la protección de los riñones, ya que en la población infantil el parénquima renal es más sensible que en edades superiores (113,114).

Otra modalidad terapéutica radioterápica empleada en el neuroblastoma es el radioisótopo ^{131}I odo (^{131}I odo MIBG), empleado en la enfermedad quimiorresistente o en situación de recaída, dada la alta afinidad que presentan por él estas células tumorales (115-117). En un estudio realizado en el *Netherland Cancer Institute* en 53 pacientes con neuroblastoma en progresión o recaída en los que se administraron 3,7-7,4 GBq, se obtuvieron 13% de respuestas completas, 43% de remisiones parciales y 19% de enfermedad estabilizada (117). En otro estudio realizado por el *German Neuroblastoma Trial* se incluyeron 47 niños que progresaron o recayeron tras quimioterapia, tratados con 1-16 ciclos (14,4 GBq de dosis media). En el 19% de ellos se alcanzó remisión completa, y en el 28% remisión parcial de la enfermedad (116). En un estudio prospectivo fase I-II desarrollado en 4 enfermos quimiorresistentes por el *United Kingdom Children's Cancer Study Group Investigation*, se obtuvieron un 33% de respuestas parciales (115). Estos estudios muestran que ^{131}I odo MIBG como agente

único consigue en enfermedad refractaria o recaída resultados comparables a los de la quimioterapia empleada en tratamientos convencionales, si bien la infraestructura requerida para su aplicación es más compleja. Ante los resultados positivos logrados, y dada la buena tolerancia de los pacientes, se ha propuesto que el enfoque terapéutico del neuroblastoma de alto riesgo consista en la administración de dos ciclos de ¹³¹Iodo MIBG (7,4 y 3,7 GBq, respectivamente) como tratamiento de inducción en lugar de la quimioterapia, reservando esta para los casos en los que no hay respuesta o en los que queda enfermedad residual tras la cirugía (118,119).

RADIOTERAPIA EN EL RABDOMIOSARCOMA

La radioterapia ha sido ampliamente empleada en el manejo terapéutico del rabdomiosarcoma pediátrico desde los años 1960, si bien sus indicaciones han ido cambiando a lo largo del tiempo. La radioterapia es un método eficaz para la obtención del control local en pacientes con enfermedad macroscópica o microscópica tras la cirugía y/o quimioterapia. El primer estudio del IRSG (*Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group*) mostró en un análisis prospectivo aleatorizado que los niños con tumores extirpados en su totalidad en el momento del diagnóstico inicial (tumores del grupo I) no requieren radioterapia (120); si bien, aquellos pacientes con histología alveolar o indiferenciado parecen beneficiarse de la radioterapia adyuvante (121). Para el resto de los pacientes, en Estados Unidos es estándar el uso de radioterapia, y los buenos resultados obtenidos en los estudios del IRSG son debidos, en parte, a su empleo. Sin embargo, en los estudios europeos en los que el uso de la radioterapia se omite en algunas ocasiones, las tasas de control local y la supervivencia libre de recidiva local son peores, a pesar del empleo de regímenes más agresivos de quimioterapia (122).

En los estudios del IRSG la dosis y el volumen de irradiación están determinados por la extensión de la enfermedad y de acuerdo con una clasificación clínica por grupos (I-IV). Hoy en día debe realizarse la planificación conformada 3D de la irradiación, incluyendo en el volumen de tratamiento el tumor inicial y las áreas de drenaje locoregional con un margen en todas las direcciones de 2 cm, teniendo siempre en cuenta los tejidos sanos adyacentes para limitar la toxicidad (5,123). La radioterapia suele iniciarse generalmente a las 6-12 semanas desde el inicio de la quimioterapia, evitando su concurrencia con antraciclina. La dosis de radioterapia se prescribe en función de la enfermedad residual tras la cirugía. Generalmente, los pacientes con enfermedad microscópica residual (grupo II) reciben 41,4 Gy en fracciones de 1,8 Gy diarias, 5 días a la semana (121); en pacientes que han recibido quimioterapia eficaz, puede ser suficiente una dosis de 30-40 Gy (124). Los pacientes del IRS-II con enfermedad macroscópica residual (grupo III), que recibieron una dosis de 40-50 Gy, presentaron una tasa de recurrencia local del 30%; con dosis superiores a 60 Gy se observó una toxicidad ina-

ceptable (125). En el estudio ISR-IV se ha valorado el empleo de radioterapia hiperfraccionada (1,1 Gy b.i.d.) hasta una dosis total de 50,4 Gy en pacientes con enfermedad macroscópica residual (grupo III). Los resultados preliminares no han demostrado ventaja terapéutica respecto al fraccionamiento convencional (126).

La braquiterapia intracavitaria/intersticial es otra técnica de irradiación empleada en el rabdomiosarcoma para incrementar la dosis y minimizar la exposición de los tejidos normales. Los resultados obtenidos con esta técnica son buenos, con tasas altas de control local y una excelente funcionalidad después de su aplicación. Se ha practicado en tumores pélvicos (vagina, vulva, vejiga, próstata) y cabeza y cuello, fundamentalmente (19).

Consideraciones especiales según localizaciones anatómicas

El enfoque terapéutico debe hacerse teniendo en cuenta la región anatómica en la que se encuentra el tumor primario, ya que es un factor determinante de la historia natural de la enfermedad. Así, la supervivencia a 5 años del rabdomiosarcoma según diferentes localizaciones publicada en los estudios del IRS-III es: 95% órbita; 89% genito-urinario (no vejiga/próstata); 81% genito-urinario (vejiga/próstata); 78% cabeza y cuello (no orbitario/no parameningeo); 74% parameningeo; 74% extremidad; 67% otras localizaciones (127).

Órbita: los pacientes pertenecientes al grupo I no precisan radioterapia. El volumen de irradiación debe incluir todo el tejido tumoral con un margen de tejido sano. Sobre el volumen tumoral macroscópico deben alcanzarse dosis de 45-50 Gy en fracciones de 1,8-2 Gy en 5-6 semanas. La radioterapia debe comenzar en torno a la novena semana desde el inicio de la quimioterapia. Debe realizarse una planificación 3D, evitando la irradiación del cristalino, glándula lacrimal, quiasma óptico e hipófisis en la mayor medida de lo posible (126).

Localizaciones parameningeas (oído medio, nasofaringe y zonas adyacentes): la vía de diseminación de los rabdomiosarcomas parameningeos son los nervios ópticos y la progresión local mediante la destrucción de los huesos adyacentes. Por ello, para conseguir el control local es preciso incluir el volumen tumoral y un amplio margen de tejido sano en torno a él. La planificación debe ser meticulosa para evitar la irradiación innecesaria de tejido cerebral y ocular, objetivo que se logra mediante la radioterapia conformada 3D y la RTIM (128,129). Los pacientes con extensión intracraneal en continuidad con la lesión primaria y/o erosión ósea de la base del cráneo y/o parálisis de pares craneales, no necesitan radioterapia holocraneal ni tratamiento intratecal. La dosis que requieren es de 41,4-50,4 Gy (130). La radioterapia debe comenzar en la novena semana tras la quimioterapia, a excepción de cuando existe afectación cerebral, situación en la que debe irradiarse al paciente cuanto antes tras el diagnóstico. Se recomienda irradiación cráneo-espinal en los casos de citología positiva de LCR, signos evidentes de carcinoma-

tosis meníngea o lesiones intraparenquimatosas múltiples (131).

Otras localizaciones de cabeza y cuello (parótida, laringe, paladar duro y blando, amígdalas, lengua, nariz, cuero cabelludo y cuello): la radioterapia colabora en el control local de la enfermedad en estas localizaciones después de practicarse resección lo más completa posible de la lesión, respetando los aspectos funcionales y cosméticos. La dosis recomendada es 45-50 Gy con fraccionamiento convencional (120,127).

Tumores primarios de tronco y extremidades: el volumen de irradiación debe incluir toda la masa tumoral con un margen de tejido sano alrededor, recomendándose una dosis de 40 Gy en los casos de enfermedad microscópica residual tras cirugía y de 50 Gy en enfermedad residual macroscópica. En los tumores primarios localizados en la pared torácica (de peor pronóstico que los de pared abdominal y que los paraespirales), debe considerarse afectada la pleura en casos de contaminación en acto quirúrgico y si la citología del derrame pleural es maligna, y, por lo tanto, debe ser incluida en el campo de radiación.

Genitourinario: en tumores de vejiga y próstata, se recomienda la irradiación temprana en aquellos casos en los que no se consiga una remisión clara y precoz con quimioterapia. En las niñas, y siempre que sea posible, deben quedar fuera del campo de irradiación los ovarios (técnica de ooforopexia) para conservar la fertilidad. En ellas, se han aplicado tratamientos de braquiterapia con excelentes resultados tanto en control local como en conservación de la funcionalidad (19). Los estudios realizados por el IRS han demostrado que en pacientes con tumores paratesticulares y estadificación patológica negativa para ganglios, no hay beneficio de la irradiación profiláctica de los ganglios retroperitoneales (132). Las dosis de radioterapia en los estadios II y III son similares a las recomendadas para otras localizaciones.

RADIOTERAPIA EN LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

La radioterapia es una parte fundamental del abordaje terapéutico de los sarcomas de partes blandas (SPB) pediátricos. Se recomienda su administración siempre que existan dudas de la existencia de enfermedad microscópica residual locoregional tras la cirugía y/o quimioterapia (133). En tumores de alto grado de malignidad resecados con márgenes peritumorales iguales o menores de 1 cm, la administración de radioterapia es fundamental para lograr el control local de la enfermedad (134). La combinación de la cirugía con la radioterapia logra tasas de control local superiores al 80% en la mayoría de los casos (135). Las recomendaciones clásicas con radioterapia convencional consisten en la administración de 64 Gy en fracciones diarias de 1,8-2 Gy cinco días por semana, si bien, en niños, esto puede suponer una excesiva toxicidad, con el compromiso que supone en el crecimiento del segmento corporal irradiado. Así, con el objetivo de disminuir los efectos adversos de la irradiación, se han

desarrollado nuevas técnicas aplicables en este diagnóstico, como son la radioterapia conformada 3D, la radioterapia intraoperatoria (103,136,137) y la braquiterapia (19,138). Con esta última técnica, los datos publicados en niños son escasos, pero los resultados son prometedores. La secuencia de combinación de la cirugía con la radioterapia no parece tener influencia ni en el control local ni en las complicaciones postquirúrgicas, de acuerdo con los datos publicados (139,140).

RADIOTERAPIA EN SARCOMA DE EWING

Los protocolos de tratamiento del sarcoma de Ewing han incluido la radioterapia como una parte esencial del mismo, y ha jugado un papel fundamental en el control local de la enfermedad, siendo bien conocida la radiosensibilidad de estas células tumorales a las radiaciones ionizantes. La mayoría de los protocolos multiinstitucionales han demostrado que el control local es superior con cirugía o con cirugía y radioterapia adyuvante (5-10% de tasa de recurrencia local) que con radioterapia exclusiva (tasa de recurrencias locales superior al 35%) (141-143). Sin embargo, la mejora observada en el control local no se traduce en una mejora de la supervivencia de estos pacientes.

La adición de quimioterapia a la irradiación local ha supuesto una mejora tanto en el control sistémico como local de la enfermedad, situándose la tasa de control local entre 75%-90% (144,145). Las cifras de control local con radioterapia y quimioterapia son peores en tumores localizados en la pelvis, proximales respecto a los distales, así como en los tumores muy voluminosos al diagnóstico. Por ello, en estos casos se recomienda la adición de cirugía, ya que según los datos publicados la supervivencia libre de enfermedad es mejor en los pacientes resecados (146,147).

La indicación de radioterapia postoperatoria está condicionada por la respuesta tumoral a la quimioterapia analizada en la pieza quirúrgica. Así, los pacientes que tras la quimioterapia de inducción muestran un alto porcentaje (>30%) de células viables tienen mal pronóstico. La presencia de más de un 5% de tumor viable se ha correlacionado con una baja supervivencia libre de enfermedad (<5% de tumor viable: SLE 75%; vs. >5% de tumor viable: 48% SLE) (148). Asimismo, la presencia de enfermedad residual en los bordes quirúrgicos o la imposibilidad de realizar una extirpación completa "en bloque" del tumor se asocia con una elevada cifra de recidiva local (146). Así, se recomienda el empleo de radioterapia en: 1) pacientes con tumores irreseables al diagnóstico; 2) pacientes sin respuesta o con respuesta pobre a la quimioterapia de inducción; 3) pacientes con enfermedad residual tras cirugía, tanto microscópica como macroscópica en el lecho tumoral.

La técnica de irradiación está estandarizada en una serie de instituciones. La planificación de la irradiación debe tener en cuenta el tamaño, la localización y las estructuras sanas circundantes, debiendo incluirse

siempre en el volumen de tratamiento la cicatriz de la cirugía, así como el área de biopsia del procedimiento diagnóstico. Los sistemas de planificación 3D permiten obtener una distribución óptima de la dosis tanto en el tumor como en los tejidos sanos, información especialmente útil en tratamientos de lesiones centrales como pelvis y tronco (9).

El diseño de los campos depende de la localización del tumor. En la irradiación de extremidades, debe preservarse una franja de tejido que permita el drenaje linfático, evitándose así el desarrollo de linfedema postirradiación. Es recomendable evitar en la medida de lo posible la inclusión en el campo de articulaciones y cartílagos fisarios fértiles. En localizaciones de tronco y pelvis, deben limitarse las dosis que llegan a pulmón, corazón, hígado, vejiga e intestino. En los protocolos actuales de tratamiento, no está justificada la administración de radioterapia holocraneal profiláctica (149). Clásicamente se incluía como volumen de tratamiento el hueso completo más un margen de 5 cm de tejido sano peritumoral. Estudios más recientes han demostrado que un margen de 2-3 cm de tejido óseo sano en torno a la lesión tumoral es suficiente para alcanzar control local sin empeorar la supervivencia global comparado con irradiaciones más extensas (9,141).

La dosis de radioterapia debe ajustarse en función de la enfermedad residual tras cirugía. Las recomendaciones actuales del IESS (*International Ewing's Sarcoma Study Group*) para enfermedad macroscópica residual son 45 Gy sobre el volumen inicial de enfermedad más un sobreimpresión de 10,8 Gy sobre la zona de enfermedad macroscópica. En enfermedad residual microscópica, se recomiendan 45 Gy más un sobreimpresión de 5,4 Gy. El empleo de hiperfraccionamiento (1,2 Gy b.i.d.) no ha mostrado beneficio terapéutico comparado con el fraccionamiento convencional (146). No hay indicación de irradiación para pacientes sin enfermedad residual tras cirugía.

La irradiación profiláctica pulmonar para el control de las micrometástasis a ese nivel que se ha realizado clásicamente, ha perdido su indicación en la actualidad dada la mejora en la eficacia de los regímenes de poliquimioterapia que se prescriben hoy en día. Por tanto, la irradiación pulmonar queda restringida a pacientes con metástasis pulmonares de inicio, alcanzándose tasas de curación del 30% en aquellos casos en los que las metástasis afectan de forma exclusiva al pulmón (150). Las dosis recomendadas están entre 12-15 Gy, teniendo en cuenta la función pulmonar del paciente.

La inclusión de pacientes en programas con irradiación corporal total (TBI) ha sido estudiada por diversos autores, sin que los resultados de los que se disponen justifiquen su empleo, ya que no incrementa las cifras de control local de la enfermedad, según estudios del NCI (151).

RADIOTERAPIA EN OSTEOSARCOMA

Actualmente, el tratamiento recomendado del osteosarcoma incluye la resección quirúrgica del tumor pri-

mario en los casos en los que sea posible, con conservación de la extremidad preferentemente frente a la amputación de la misma. El tratamiento local es quirúrgico, precedido de quimioterapia de inducción y seguido de quimioterapia postoperatoria, siendo poco frecuente el empleo de radioterapia. Históricamente, el abordaje terapéutico de estos pacientes era exclusivamente local, bien con cirugía o bien con irradiación. Pero, en la actualidad, se dispone de los resultados de estudios aleatorizados en los que se demuestra el beneficio en supervivencia con el empleo de quimioterapia (152,153). En los pacientes con osteosarcoma, la radioterapia puede ser empleada de forma neoadyuvante (preoperatoria), adyuvante (postoperatoria) o como tratamiento local exclusivo, dependiendo de la localización y del tipo de sarcoma, de la cirugía y de la eficacia de la quimioterapia. Es razonable ofrecer radioterapia en el tratamiento del osteosarcoma como paliación de los síntomas de la enfermedad metastásica, en pacientes que rechazan la cirugía o en los que esté contraindicada médicamente, y en la enfermedad irreseccable. La técnica de planificación, así como el volumen de irradiación y la dosis requerida son similares a los recomendados para el tratamiento del rhabdomyosarcoma.

La radioterapia pulmonar en casos de enfermedad metastásica a dicho nivel consiste en la administración de 15-20 Gy sobre todo el parénquima pulmonar, con un sobreimpresión hasta 30-45 Gy en las metástasis, si bien, este tratamiento, así como la irradiación pulmonar profiláctica, son controvertidos. La *European Organization for Research and Treatment of Cancer* ha realizado estudios aleatorizados comunicando resultados de radioterapia pulmonar comparables a los obtenidos con quimioterapia (154). Sin embargo, estudios estadounidenses no han comunicado dicho beneficio (155).

En pacientes con tumores no reseccables por su localización (huesos pélvicos, base del cráneo, huesos frontales, tumores del hueso esfenoides/etmoides, columna vertebral), hay que considerar la administración de altas dosis de radioterapia como tratamiento exclusivo. En estas situaciones, el beneficio del empleo de técnicas avanzadas de radioterapia es máximo. En el caso de los sarcomas de la base del cráneo, la radioterapia con protones permite elevar la dosis de irradiación de una manera más ventajosa que con otras técnicas. El control local publicado a 5 y 10 años de una serie de 200 pacientes tratados por condrosarcoma de base de cráneo hasta una dosis de 72 CGE (*Cobalt Gray Equivalent*) en 38 fracciones fue del 99 y del 98%, respectivamente (156). Estos resultados son superiores a los publicados tras administrar 55 Gy con fotones en una serie de 200 pacientes, en la que se alcanzó un control local sólo del 36% (157). Actualmente, el *Northest Proton Therapy Center* ha activado un estudio aleatorizado para analizar el tratamiento mediante protones de pacientes con cordomas de la columna cervical y de la base del cráneo. Los pacientes considerados de alto riesgo son aleatorizados a recibir 75,4 o 82,9 CGE, mientras que los de bajo riesgo son aleatorizados a recibir 69,7 o 75,4 CGE.

En los casos de tumores localizados en el esqueleto axial, los resultados de una serie de 47 pacientes tratados con una combinación de fotones y protones antes o después de resección quirúrgica (23 pacientes recibieron radioterapia postoperatoria, 17 pacientes preoperatoria y radioterapia exclusiva en 7 pacientes) muestran que con altas dosis de radioterapia las tasas de control local a largo plazo en este tipo de tumores son muy satisfactorias (158).

La Universidad de Navarra publicó los resultados de una serie de 22 pacientes con osteosarcoma tratados

con quimioterapia preoperatoria, cirugía y radioterapia intraoperatoria (RIO) con electrones (15-20 Gy) a modo de sobreimpresión sobre el lecho quirúrgico, seguido de quimioterapia postoperatoria (159). Cinco pacientes recibieron también radioterapia externa pre y postoperatoria. De los 22 pacientes, sólo uno recidivó localmente, con una mediana de seguimiento de 18 meses. La recurrencia local después de cirugía radical en osteosarcoma es poco frecuente, y no está claro el papel que desempeña la radioterapia intraoperatoria en esta situación.

BIBLIOGRAFÍA

- Fortney JT, Halperin EC, Hertz CM, et al. Anesthesia for pediatric external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 587-91.
- William JR, Thwaites DI. *Radiotherapy physics in practice*. Oxford: Oxford University Press; 2000.
- Khan FM. *The physics of radiation therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1998.
- Raju MR. *Heavy Particle radiotherapy*. New York: Academic Press; 1998.
- Michalski JM, Sur RK, Harms WB, et al. Three dimensional conformal radiation therapy in pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 985-91.
- Smitt MC, McPeak EM, Donaldson SS. The advantages of three-dimensional conformal radiotherapy for treatment of childhood cancer. *Radiat Res* 1998; 150: S170-S177.
- Taylor RE. Cancer in children: Radiotherapeutic approaches. *Br Med Bull* 1996; 52: 873-86.
- Huang E, Teh BS, Strother DR, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: Early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 599-605.
- Teh BS, Mai WY, Grant WH, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) decreases treatment-related morbidity and potentially enhances tumor control. *Cancer Invest* 2002; 20: 437-51.
- Koshy M, Paulino AC, Marcus RB Jr, et al. Extra-target doses in children receiving multileaf collimator (MLC) based intensity modulated radiation therapy (IMRT). *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 626-30.
- Levy EI, Niranjan A, Thompson TP, et al. Radiosurgery for childhood intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2000; 47: 834-41.
- Benk V, Clark BG, Souhami L, et al. Stereotactic radiation in primary brain tumors in children and adolescents. *Pediatr Neurosurg* 1999; 31: 59-64.
- Saran FH, Baumert BG, Khoo VS, et al. Stereotactically guided conformal radiotherapy for progressive low-grade gliomas of childhood. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 43-51.
- Hodgson DC, Goumnerova LC, Loeffler JS, et al. Radiosurgery in the management of pediatric brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 929-35.
- Calvo FA, Ortiz de Urbina, Sierrasesumaga L, et al. Intraoperative radiotherapy in the multidisciplinary treatment of bone sarcomas in children and adolescents. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 478-85.
- Haase GM, Meagher DP, McNeely LK, et al. Electron beam intraoperative radiation therapy for pediatric neoplasms. *Cancer* 1994; 74: 740-7.
- Nag S, Retter E, Martínez-Monge R, et al. Feasibility of intraoperative electron beam radiation therapy in the treatment of locally advanced pediatric malignancies. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 382-4.
- Schomberg PJ, Gunderson LL, Moir CR, et al. Intraoperative electron irradiation in the management of pediatric malignancies. *Cancer* 1997; 79: 2251-6.
- Martínez-Monge R, Cambeiro M, San Julián M, et al. Use of brachytherapy in children with cancer: The search for an uncomplicated cure. *Lancet Oncol* 2006; 7: 157-66.
- Steel G. Combination of radiotherapy and chemotherapy: Principles. In: Steel G, editor. *Basic Clinical Radiobiology*. New York: Arnold, 1997: 184-94.
- Weiner MA, Leventhal BG, Marcus R, et al. Intensive chemotherapy and low-dose radiotherapy for the treatment of advanced-stage Hodgkin's disease in pediatric patients: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1591-8.
- Nachman JB, Spoto R, Herzog P, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3765-71.
- Dorffel W, Luders H, Ruhl U, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: Analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003; 215: 139-45.
- Ruhl U, Albrecht M, Dieckmann K, et al. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: An interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1209-18.
- Yahalom J, Gulati S, Shank B, et al. Total lymphoid irradiation, high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for chemotherapy-resistant Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 915-22.
- Poen JC, Hoppe RT, Horning SJ. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's disease: The impact of involved field radiotherapy on patterns of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 3-12.
- Link MP, Donaldson SS, Berard CW, et al. Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1169-74.
- Murphy SB, Fairclough DL, Hutchison RE, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: An analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol* 1989; 7: 186-93.
- Kobrinsky NL, Spoto R, Shah NR, et al. Outcomes of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and l-asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation: Children's Cancer Group Study CCG-5912. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2390-6.
- Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 94: 3294-306.
- Schwartz CL. Long-term survivors of childhood cancer: The late effects of therapy. *Oncologist* 1999; 4: 45-54.
- Saran FH, Baumert BG, Khoo VS, et al. Stereotactically guided conformal radiotherapy for progressive low-grade gliomas of childhood. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 43-51.

33. Merchant TE, Zhu Y, Thompson SJ et al. Preliminary results from a Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric patients with localised low-grade astrocytoma and ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 325-32.
34. Wolden SL, Dunkel IJ, Souweidane MM, et al. Patterns of failure using a conformal radiation therapy tumor bed boost for medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3079-83.
35. Baumann GS, Wara WM, Larson DA, et al. Gamma knife radiosurgery in children. *Pediatr Neurosurg* 1996; 24: 193-201.
36. Grabb PA, Lunsford LD, Albright AL, et al. Stereotactic radiosurgery for glial neoplasms of childhood. *Neurosurgery* 1996; 38: 696-701.
37. Somaza SC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. Early outcomes after stereotactic radiosurgery for growing pilocytic astrocytomas in children. *Pediatr Neurosurg* 1996; 25: 109-15.
38. Saran FH, Baumert BG, Khoo VS, et al. Stereotactically guided conformal radiotherapy for progressive low-grade gliomas of childhood. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 43-51.
39. Aggarwal R, Yeung D, Kumar P, et al. Efficacy and feasibility of stereotactic radiosurgery in the primary management of unfavorable pediatric ependymoma. *Radiother Oncol* 1997; 43: 269-73.
40. Kortmann RD, Becker G, Perelmouter J, et al. Geometric accuracy of field alignment in fractionated stereotactic conformal radiotherapy of brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 921-6.
41. Theodorou K, Kappas C, Tsokas C. A new non-invasive and relocatable immobilization frame for fractionated stereotactic radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998; 47: 313-7.
42. Etou A, Mundinger F, Mohadjer M, et al. Stereotactic interstitial irradiation of diencephalic tumors with iridium 192 and iodine 125: 10 years follow-up and comparison with other treatments. *Childs Nerv Syst* 1989; 5: 140-3.
43. Sneed PK, Russo C, Scharfen CO, et al. Long-term follow-up after high-activity 125I brachytherapy for pediatric brain tumors. *Pediatr Neurosurg* 1996; 24: 314-22.
44. Hasegawa T, Kondziolka D, Hadjipanayis CG, et al. Management of cystic craniopharyngiomas with phosphorus-32 intracavitary irradiation. *Neurosurgery* 2004; 54: 813-820.
45. Voges J, Sturm V, Lehrke R, et al. Cystic craniopharyngioma: long-term results after intracavitary irradiation with stereotactically applied colloidal beta-emitting radioactive sources. *Neurosurgery* 1997; 40: 263-9.
46. Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: How do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 362-72.
47. Yuh GE, Loreda LN, Yonemoto LT, et al. Reducing toxicity from craniospinal irradiation: Using proton beams to treat medulloblastoma in young children. *Cancer J* 2004; 10: 386-90.
48. St Clair WH, Adams JA, Bues M, et al. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 727-34.
49. Bjork-Eriksson T, Glimelius B. The potential of proton beam therapy in paediatric cancer. *Acta Oncol* 2005; 44: 871-5.
50. Mu X, Bjork-Eriksson T, Nill S, et al. Does electron and proton therapy reduce the risk of radiation induced cancer after spinal irradiation for childhood medulloblastoma? A comparative treatment planning study. *Acta Oncol* 2005; 44: 554-62.
51. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, et al. Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma. *Cancer* 2005; 103: 793-801.
52. Miralbell R, Lomax A, Cella, L, et al. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 824-9.
53. Lin R, Hug EB, Schaefer RA, et al. Conformal proton radiation therapy of the posterior fossa: A study comparing protons with three-dimensional planned photons in limiting dose to auditory structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 121.
54. Hug EB, Muentner MW, Archambeau JO, et al. Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 10-7.
55. Noel G, Habrand JL, Helfre S, et al. Proton beam therapy in the management of central nervous system tumors in childhood: The preliminary experience of the Centre de Protontherapie d'Orsay. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 309-15.
56. Huang E, Teh BS, Strother DR, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: Early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 599-605.
57. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: The impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 83-8.
58. Packer RJ, Raffel C, Villablanca JG, et al. Treatment of progressive or recurrent pediatric malignant supratentorial brain tumors with herpes simplex virus thymidine kinase gene vector-producer cells followed by intravenous ganciclovir administration. *J Neurosurg* 2000; 92: 249-54.
59. Bloom HJ, Gleebs J, Bell J, et al. The treatment and long-term prognosis of children with intracranial tumors: A study of 610 cases, 1950-1981. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 723-45.
60. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2127-36.
61. Garcia DM, Marks JE, Latifi HR, et al. Childhood cerebellar astrocytomas: Is there a role for postoperative irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 815-8.
62. Sandri A, Sardi N, Genitori L, et al. Diffuse and focal brain stem tumors in childhood: Prognostic factors and surgical outcome: Experience in a single institution. *Childs Nerv Syst* 2006.
63. Benesch M, Lackner H, Moser A, et al. Outcome and long-term side effects after synchronous radiochemotherapy for childhood brain stem gliomas. *Pediatr Neurosurg* 2001; 35: 173-80.
64. Liu YM, Shiau CY, Wong TT, et al. Prognostic factors and therapeutic options of radiotherapy in pediatric brain stem gliomas. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 474-9.
65. Rubin G, Michowitz S, Horev G, et al. Pediatric brain stem gliomas: an update. *Childs Nerv Syst* 1998; 14: 167-73.
66. Freeman CR, Farmer JP. Pediatric brain stem gliomas: A review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 265-71.
67. Mandell LR, Kadota R, Freeman C, et al. There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 959-64.
68. Horn B, Heideman R, Geyer R, et al. A multi-institutional retrospective study of intracranial ependymoma in children: Identification of risk factors. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 203-11.
69. Goldwein JW, Leahy JM, Packer RJ, et al. Intracranial ependymomas in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1497-502.
70. Endo H, Kumabe T, Jokura H, et al. Stereotactic radiosurgery for nodular dissemination of anaplastic ependymoma. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146: 291-8.
71. Mansur DB, Drzymala RE, Rich KM, et al. The efficacy of stereotactic radiosurgery in the management of intracranial ependymoma. *J Neurooncol* 2004; 66: 187-90.
72. Pizer BL, Weston CL, Robinson KJ, et al. Analysis of patients with supratentorial primitive neuro-ectodermal tumours entered into the SIOP/UKCCSG PNET 3 study. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1120-8.
73. Burger PC. Supratentorial primitive neuroectodermal tumor (sPNET). *Brain Pathol* 2006; 16: 86.
74. Timmermann B, Kortmann RD, Kuhl J, et al. Role of radiotherapy in supratentorial primitive neuroectodermal tumor in young children: Results of the German HIT-SKK87 and HIT-SKK92 trials. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1554-60.
75. Shibamoto Y, Kitakabu Y, Takahashi M, et al. Supratentorial low-grade astrocytoma. Correlation of computed tomography findings with effect of radiation therapy and prognostic variables. *Cancer* 1993; 72: 190-5.

76. Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithauer BW, et al. Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 1989; 70: 853-61.
77. Finlay JL, Goldman S, Wong MC, et al. Pilot study of high-dose thiotepa and etoposide with autologous bone marrow rescue in children and young adults with recurrent CNS tumors. The Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2495-503.
78. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al. The treatment of malignant brain tumors in infants and very young children: An update of the Pediatric Oncology Group experience. *Neuro-oncol* 1999; 1: 152-61.
79. Kalifa C, Grill J. The therapy of infantile malignant brain tumors: Current status? *J Neurooncol* 2005; 75: 279-85.
80. Broniscer A. Past, present, and future strategies in the treatment of high-grade glioma in children. *Cancer Invest* 2006; 24: 77-81.
81. Habrand JL, Ganry O, Couanet D, et al. The role of radiation therapy in the management of craniopharyngioma: A 25-year experience and review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 255-63.
82. Kalapurakal JA. Radiation therapy in the management of pediatric craniopharyngiomas--a review. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 808-16.
83. Wolden SL, Wara WM, Larson DA, et al. Radiation therapy for primary intracranial germ-cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 943-9.
84. Allen JC, DaRosso RC, Donahue B, et al. A phase II trial of preirradiation carboplatin in newly diagnosed germinoma of the central nervous system. *Cancer* 1994; 74: 940-4.
85. Sawamura Y, Shirato H, Ikeda J, et al. Induction chemotherapy followed by reduced-volume radiation therapy for newly diagnosed central nervous system germinoma. *J Neurosurg* 1998; 88: 66-72.
86. Abramson DH, Melson MR, Dunkel IJ, et al. Third (fourth and fifth) nonocular tumors in survivors of retinoblastoma. *Ophthalmology* 2001; 108: 1868-76.
87. Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: A possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology* 1998; 105: 573-9.
88. Moll AC, Imhof SM, Schouten-Van Meeteren AY, et al. Second primary tumors in hereditary retinoblastoma: A register-based study, 1945-1997: Is there an age effect on radiation-related risk? *Ophthalmology* 2001; 108: 1109-14.
89. Miralbell R, Lomax A, Russo M. Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuro-ectodermal tumors: Spinal theca irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 805-11.
90. Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: How do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 362-72.
91. Krasin MJ, Crawford BT, Zhu Y, et al. Intensity-modulated radiation therapy for children with intraocular retinoblastoma: potential sparing of the bony orbit. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004; 16: 215-22.
92. Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, et al. *Pediatric Radiation Oncology*. Philadelphia: 2005.
93. Abramson DH, Ellsworth RM. The surgical management of retinoblastoma. *Ophthalmic Surg* 1980; 11: 596-8.
94. Shields CL, Shields JA, Cater J, et al. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology* 2001; 108: 2116-21.
95. Merchant TE, Gould CJ, Wilson MW, et al. Episcleral plaque brachytherapy for retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 134-9.
96. Douglass EC, Reynolds M, Finegold M, et al. Cisplatin, vincristine, and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 96-9.
97. Ablin A, Krailo M, Hass J. Hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in children: A report from the Children's Cancer Study Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG). *Med Pediatr Oncol* 1988; 16: 417.
98. Cheng JC, Wu JK, Huang CM, et al. Dosimetric analysis and comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiation therapy for patients with hepatocellular carcinoma and radiation-induced liver disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 229-34.
99. Cheng JC, Wu JK, Huang CM, et al. Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: Dosimetric analysis and implication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 156-62.
100. Gommersall LM, Arya M, Mushtaq I, et al. Current challenges in Wilms' tumor management. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 298-304.
101. Wu HY, Snyder HM, III, D'Angio GJ. Wilms' tumor management. *Curr Opin Urol* 2005; 15: 273-6.
102. Goodman KA, Wolden SL, LaQuaglia MP, et al. Intraoperative high-dose-rate brachytherapy for pediatric solid tumors: A 10-year experience. *Brachytherapy* 2003; 2: 139-46.
103. Merchant TE, Zelefsky MJ, Sheldon JM, et al. High-dose rate intraoperative radiation therapy for pediatric solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30: 34-9.
104. Thomas PR, Tefft M, Farewell VT, et al. Abdominal relapses in irradiated second National Wilms' Tumor Study patients. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1098-101.
105. Kalapurakal JA, Li SM, Breslow NE, et al. Influence of radiation therapy delay on abdominal tumor recurrence in patients with favorable histology Wilms' tumor treated on NWTS-3 and NWTS-4: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 495-9.
106. Davies-Johns T, Chidel M, Macklis RM. The role of radiation therapy in the management of Wilms' tumor. *Semin Urol Oncol* 1999; 17: 46-54.
107. Livingstone A, Mairs RJ, Russell J, et al. N-myc gene copy number in neuroblastoma cell lines and resistance to experimental treatment. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 382-9.
108. Rosen EM, Cassady JR, Frantz CN, et al. Neuroblastoma: The Joint Center for Radiation Therapy/Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital experience. *J Clin Oncol* 1984; 2: 719-32.
109. Halperin EC. Long-term results of therapy for stage C neuroblastoma. *J Surg Oncol* 1996; 63: 172-8.
110. Haas-Kogan JA, Fisch BM, Wara WM, et al. Intraoperative radiation therapy for high-risk pediatric neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 985-92.
111. Leavey PJ, Odom LF, Poole M, et al. Intra-operative radiation therapy in pediatric neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 424-8.
112. Haase GM, Meagher DP Jr., McNeely LK, et al. Electron beam intraoperative radiation therapy for pediatric neoplasms. *Cancer* 1994; 74: 740-7.
113. Evans AE, Chatten J, D'Angio GJ, et al. A review of 17 IV-S neuroblastoma patients at the children's hospital of Philadelphia. *Cancer* 1980; 45: 833-9.
114. Hsu LL, Evans AE, D'Angio GJ. Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4s: Criteria for treatment of the vulnerable neonate. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 521-8.
115. Lashford LS, Lewis IJ, Fielding SL, et al. Phase I/II study of iodine 131 metaiodobenzylguanidine in chemoresistant neuroblastoma: A United Kingdom Children's Cancer Study Group investigation. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1889-96.
116. Klingebiel T, Berthold F, Treuner J, et al. Metaiodobenzylguanidine (mIBG) in treatment of 47 patients with neuroblastoma: Results of the German Neuroblastoma Trial. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 84-8.
117. Hoefnagel CA, Voute PA, De Kraker J, et al. [131I] metaiodobenzylguanidine therapy after conventional therapy for neuroblastoma. *J Nucl Biol Med* 1991; 35: 202-6.
118. Mastrangelo S, Tornesello A, Diociaiuti L, et al. Treatment of advanced neuroblastoma: Feasibility and therapeutic potential of a novel approach combining 131-I-MIBG and multiple drug chemotherapy. *Br J Cancer* 2001; 84: 460-4.
119. Troncone L, Rufini V, Luzzi S, et al. The treatment of neuroblastoma with [131I] MIBG at diagnosis. *Q J Nucl Med* 1995; 39: 65-8.
120. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. *Cancer* 1993; 71: 1904-22.
121. Wolden SL, Anderson JR, Crist WM, et al. Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3468-75.

122. Rodary C, Gehan EA, Flamant F, et al. Prognostic factors in 951 nonmetastatic rhabdomyosarcoma in children: A report from the International Rhabdomyosarcoma Workshop. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 89-95.
123. Hug EB, Adams J, Fitzek M, et al. Fractionated, three-dimensional, planning-assisted proton-radiation therapy for orbital rhabdomyosarcoma: A novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 979-84.
124. Mandell L, Ghavimi F, Peretz T, et al. Radiocurability of microscopic disease in childhood rhabdomyosarcoma with radiation doses less than 4,000 cGy. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1536-42.
125. Heyn R, Ragab A, Raney RB Jr., et al. Late effects of therapy in orbital rhabdomyosarcoma in children. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1986; 57: 1738-43.
126. Donaldson SS, Meza J, Breneman JC, et al. Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma--a report from the IRSG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 718-28.
127. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 610-30.
128. Hein PA, Gladstone DJ, Bellerive MR, et al. Importance of protocol target definition on the ability to spare normal tissue: An IMRT and 3D-CRT planning comparison for intraorbital tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1540-8.
129. Wolden SL, La TH, LaQuaglia MP, et al. Long-term results of three-dimensional conformal radiation therapy for patients with rhabdomyosarcoma. *Cancer* 2003; 97: 179-85.
130. Paulino AC. Role of radiation therapy in paraneural rhabdomyosarcoma. *Cancer Invest* 1999; 17: 223-30.
131. Tefft M, Fernandez C, Donaldson M, et al. Incidence of meningeal involvement by rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS). *Cancer* 1978; 42: 253-8.
132. Tefft M, Hays D, Raney RB Jr., et al. Radiation to regional nodes for rhabdomyosarcoma of the genitourinary tract in children: Is it necessary? A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study No. 1 (IRS-1). *Cancer* 1980; 45: 3065-8.
133. Marcus KC, Grier HE, Shamberger RC, et al. Childhood soft tissue sarcoma: A 20-year experience. *J Pediatr* 1997; 131: 603-7.
134. Blakely ML, Spurbeck WW, Pappo AS, et al. The impact of margin of resection on outcome in pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 672-5.
135. Pratt CB, Pappo AS, Gieser P, et al. Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of surgically resected pediatric nonrhabdomyosarcomatous soft tissue sarcomas: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1219.
136. Calvo FA, Sierrasesumaga L, Martin I, et al. Intraoperative radiotherapy in the multidisciplinary treatment of pediatric tumors. A preliminary report on initial results. *Acta Oncol* 1989; 28: 257-260.
137. Schomberg PJ, Merchant TE, Haase GM, et al. Pediatrics Malignancies. In: Gunderson LL, Willet CG, Harrison LB, Calvo FA editors. *Intraoperative irradiation*. Torowa, New Jersey: Humana Press; 1999: 455-70.
138. Martinez-Monge R, Garran C, Cambeiro M, et al. Feasibility report of conservative surgery, perioperative high-dose-rate brachytherapy (PHDRB), and low-to-moderate dose external beam radiation therapy (EBRT) in pediatric sarcomas. *Brachytherapy* 2004; 3: 196-200.
139. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: A randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2235-41.
140. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, et al. Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: A retrospective comparative evaluation of disease outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 482-8.
141. Donaldson SS. Ewing sarcoma: Radiation dose and target volume. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 471-6.
142. Elomaa I, Blomqvist CP, Saeter G, et al. Five-year results in Ewing's sarcoma. The Scandinavian Sarcoma Group experience with the SSG IX protocol. *Eur J Cancer* 2000; 36: 875-80.
143. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: Results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and ECESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 168-77.
144. Kinsella TJ, Miser JS, Waller B, et al. Long-term follow-up of Ewing's sarcoma of bone treated with combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 389-95.
145. Nesbit ME, Jr., Gehan EA, Burgert EO Jr., et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: A long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1664-74.
146. Dunst J, Jurgens H, Sauer R, et al. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: An update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 919-30.
147. Aparicio J, Munarriz B, Pastor M, et al. Long-term follow-up and prognostic factors in Ewing's sarcoma. A multivariate analysis of 116 patients from a single institution. *Oncology* 1998; 55: 20-6.
148. Oberlin O, Deley MC, Bui BN, et al. Prognostic factors in localized Ewing's tumours and peripheral neuroectodermal tumours: The third study of the French Society of Paediatric Oncology (EW88 study). *Br J Cancer* 2001; 85: 1646-54.
149. Parasuraman S, Langston J, Rao BN, et al. Brain metastases in pediatric Ewing sarcoma and rhabdomyosarcoma: The St. Jude Children's Research Hospital experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 370-7.
150. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW, et al. Ewing's tumors with primary lung metastases: Survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3044-52.
151. McKeon C, Thiele CJ, Ross RA, et al. Indistinguishable patterns of protooncogene expression in two distinct but closely related tumors: Ewing's sarcoma and neuroepithelioma. *Cancer Res* 1988; 48: 4307-11.
152. Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987; 5: 21-6.
153. Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986; 314: 1600-6.
154. Burgers JM, van Glabbeke M, Busson A, et al. Osteosarcoma of the limbs. Report of the EORTC-SIOP 03 trial 20781 investigating the value of adjuvant treatment with chemotherapy and/or prophylactic lung irradiation. *Cancer* 1988; 61: 1024-31.
155. Rab GT, Ivins JC, Childs DS Jr., et al. Elective whole lung irradiation in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 1976; 38: 939-42.
156. Rosenberg AE, Nielsen GP, Keel SB, et al. Chondrosarcoma of the base of the skull: A clinicopathologic study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1370-8.
157. Austin-Seymour M, Munzenrider JE, Goitein M, et al. Progress in low-LET heavy particle therapy: Intracranial and paracranial tumors and uveal melanomas. *Radiat Res Suppl* 1985; 8: S219-S226.
158. Hug EB, Fitzek MM, Liebsch NJ, et al. Locally challenging osteo- and chondrogenic tumors of the axial skeleton: Results of combined proton and photon radiation therapy using three-dimensional treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 467-76.
159. Calvo FA, Ortiz de Urbina, Sierrasesumaga L, et al. Intraoperative radiotherapy in the multidisciplinary treatment of bone sarcomas in children and adolescents. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 478-85.

Bases moleculares y celulares de la radioterapia clínica

V. PEDRAZA MURIEL

Departamento de Radioterapia y Oncología. Hospital Clínico Universitario. Granada

RESUMEN

El esclarecimiento de los mecanismos básicos de la interacción de la radiación ionizante con los medios biológicos y la comprensión de los efectos biológicos de la misma sobre los tumores y los tejidos normales (en el marco del modelo lineal-cuadrático de supervivencia celular), han producido cambios profundos en el tratamiento del cáncer con radiación. El empirismo inicial de los años 50 y 60 ha dado paso a un cuerpo doctrinal sólido con fundamentos científicos bien definidos. Lesiones letal y subletal, coeficientes dosis-efecto, cociente α/β , dosis por fracción, tiempo de irradiación, regeneración tumoral, fraccionamiento convencional, hiper e hipofraccionamiento, reacción aguda, respuesta tardía, isoeffecto, dosis biológica equivalente, control tumoral por radiación y otros constituyen conceptos clave en la radiobiología y radioterapia actuales, cuyo conocimiento es esencial para la práctica de la radioterapia clínica por todos los oncólogos radioterapeutas. En el análisis del efecto de la radiación sobre los tejidos normales de respuesta lenta debe prestarse especial atención a la dosis por fracción, no al tiempo de irradiación. Uno y otro parámetro gobiernan, en cambio, la respuesta a la radiación de los tumores malignos y tejidos normales de respuesta aguda. Finalmente, el establecimiento de relaciones cuantitativas entre dosis de radiación y efecto biológico producido ha constituido un hecho de singular importancia para el desarrollo de la radioterapia. Ejemplo de ello es el empleo creciente del hipofraccionamiento en el tratamiento de determinadas formas de cáncer, un hecho impensable y una aproximación terapéutica considerada como desventajosa hace sólo diez años.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia clínica. Coeficientes dosis-efecto. Dosis por fracción. Tiempo de irradiación. Reacción aguda. Efectos tardíos Control tumoral.

INTRODUCCIÓN

Durante décadas, los regímenes de irradiación utilizados en el tratamiento del cáncer estuvieron basados

ABSTRACT

Ionization, absorbed dose, direct and indirect actions, oxygen effect, lethal and sub-lethal injuries, dose-effect coefficients, α/β ratio, dose per fraction, irradiation time, tumour regeneration, dose fractionation, acute response, late effects, isoeffect, biologically equivalent dose, subclinical disease and tumour control by radiation are some of the basic concepts in the radiobiology of malignant tumours whose knowledge is indispensable for the practice of clinical radiotherapy by radiotherapeutic oncologists. Analysis of the effect of radiation on normal late-responding tissues must pay special attention to the dose per fraction rather than to the irradiation time. In contrast, both of these parameters govern the response to radiation of malignant tumours and normal acute-responding tissues. Finally, the determination of quantitative relationships between elements of the dose-effect binomial has been an especially important event for the development of radiotherapy. One example of this is the growing use of hypofractionation in the treatment of certain forms of cancer.

KEY WORDS: Clinical radiotherapy. Dose-effect coefficients. Fraction dose. Time of irradiation. Acute reaction. Late effects. Tumour control.

en nociones empíricas. Hasta 1960, el método terapéutico usado en París por Baclesse (1) consistió en la administración de dosis de radiación comprendidas entre 50-70 Gy, en 5-7 semanas, con el fraccionamiento 5 x 2

Gy/semana. En Manchester, el procedimiento de irradiación empleado en la misma época por Paterson (2) fue distinto (dosis total: 54 Gy; tiempo de irradiación: 21 días; dosis por fracción: 3.6 Gy; número de fracciones por semana: 5). Los principios biológicos subyacentes a ambos tipos de tratamiento son fácilmente comprensibles hoy. El periodo de tiempo utilizado en el esquema de París permite el desarrollo de la proliferación celular en los tejidos de respuesta rápida y reduce a niveles aceptables la reacción aguda radioinducida. El método de Manchester está basado, por el contrario, en la hipótesis de un acusado grado de proliferación de los tumores irradiados que debe combatirse disminuyendo el tiempo total de irradiación.

A partir de 1970, la investigación radiobiológica experimentó un desarrollo considerable. Los mecanismos de respuesta celular a la radiación se conocieron mejor y, como sostuvo Fletcher (3), empezaron a establecerse desde entonces relaciones cada vez más estrechas entre fenómenos básicos y observaciones clínicas. En 1985, Withers (4) percibió por primera vez las diferencias en la respuesta a la irradiación fraccionada de los tejidos de respuesta aguda y lenta y, en 1989, según Fowler (5), los fenómenos biológicos relacionados con el tiempo de irradiación y la regeneración tumoral, por un lado, y la dosis por fracción, por otro, estaban ya bien definidos. El conocimiento de estos principios y, en general, de los mecanismos subyacentes a la acción biológica de la radiación es esencial para todos los oncólogos radioterapeutas. Objetivo principal del presente estudio es la descripción de los fundamentos moleculares y celulares de la acción biológica de la radiación sobre los tumores malignos y los tejidos normales.

DESTRUCCIÓN CELULAR POR RADIACIÓN

TIPOS DE RADIACIÓN Y DEPÓSITO DE ENERGÍA

La propiedad más importante de todos los tipos de radiación utilizables en medicina con propósitos terapéuticos es la "ionización". Poseen esta propiedad los rayos X, la radiación gamma, los electrones, las partículas beta negativas, los protones, los neutrones, las partículas alfa, los mesones π^- y otras partículas cargadas.

Básicamente, una ionización consiste en la expulsión de un electrón cortical de la órbita o nivel energético atómico donde se encuentre situado. Para que tal fenómeno ocurra resulta indispensable la cesión de energía por parte de la radiación al medio irradiado. Como la expulsión de un electrón (partícula elemental indivisible con carga negativa) de su órbita deja al átomo positivamente cargado, en el curso de una ionización se forma siempre una pareja de iones. En términos generales, la energía necesaria para la producción de un par de iones en el agua (estructura corporal predominante) asciende a 34 eV y se conoce con el nombre de "energía media de ionización". Una radiación (electromagnética o corpuscular) de energía comprendida entre 1-10 MeV que ceda la totalidad de esta al medio irradiado, puede indu-

cir a lo largo de su trayectoria en el mismo un número de pares de iones del orden de 3×10^4 y 3×10^7 , respectivamente (6).

En el rango de las energías de radiación electromagnética útiles en radioterapia (100 keV-20 MeV), el más importante de los mecanismos de cesión de energía a los tejidos irradiados es el denominado "efecto Compton", en virtud del cual los electrones resultantes de la ionización (conocidos como electrones secundarios) y los propios fotones del haz incidente (parcialmente atenuados en el curso de la interacción radiación-tejido) pueden inducir nuevas ionizaciones a lo largo de su trayectoria hasta que la energía de unos y otros se deposita íntegramente en el medio irradiado (7). Como el poder ionizante relativo de los electrones secundarios supera al de los fotones del haz incidente, a la radiación electromagnética (rayos X, radiación gamma) se la conoce como "radiación indirectamente ionizante". Por el contrario, como la ionización inducida por los diferentes tipos de radiación corpuscular está vinculada primariamente a sus partículas constitutivas, a todos ellos se les conoce, genéricamente, bajo la denominación de "radiaciones directamente ionizantes" (6,8).

En la teoría de la acción biológica de la radiación es importante distinguir los conceptos "dosis" y "LET". Ambos se refieren al proceso de absorción de energía en el medio irradiado. Dosis es, en términos dimensionales, la energía absorbida por unidad de masa de medio irradiado. Su unidad es el Gray (Gy) ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ julio/kg} = 2 \times 10^{14}$ pares de iones/gramo). LET (energía lineal transferida) es, en cambio, la energía absorbida a lo largo de la trayectoria recorrida por los fotones o partículas constitutivas del haz de radiación. Esta magnitud se mide en keV/ μ (kiloelectrón-voltio/micra).

La diferenciación conceptual dosis-LET es una noción clave en radiobiología y radioterapia. En efecto, una misma dosis de radiación puede producir un desigual efecto biológico en función de la distribución espacial de la energía transferida al medio irradiado. Con pocas excepciones, el depósito de energía en estructuras corporales sometidas a la acción de la radiación electromagnética se realiza con órdenes de LET comprendidos entre 0,2-6 keV/ μ . Para la radiación corpuscular, en cambio, el depósito de energía se lleva a cabo con un valor de LET situado en torno a 100 keV/ μ . En el primer caso, por cada micra de trayectoria recorrida por el haz incidente en el medio irradiado, tiene lugar la formación de 6-200 pares de iones y, en el segundo, de 3.000 pares de iones, aproximadamente. Así, aunque la dosis absorbida sea igual, el efecto biológico inducido por la misma sobre una determinada estructura biológica (el núcleo celular, por ejemplo) es mucho más acusado en el segundo caso que en el primero (6,9).

CLUSTERS IONIZANTES

Junto con la desigual distribución espacial de las ionizaciones a lo largo de la trayectoria de los fotones o partículas de un haz de radiación, es obligado considerar, para una mejor comprensión de los efectos biológi-

cos de la misma, la noción de “cluster” o racimo de acontecimientos ionizantes y la agrupación de estos en torno a dicha trayectoria. En principio, en la irradiación de estructuras biológicamente importantes, la formación de racimos ionizantes adopta, aleatoriamente, las siguientes formas de expresión: a) ionizaciones aisladas; b) “clusters” ionizantes de pequeño o moderado tamaño; c) “clusters” ionizantes de gran tamaño.

Esta distinción es importante. En la teoría de la acción biológica de la radiación se considera, en efecto, que el “blanco” de los racimos ionizantes aislados o de pequeño diámetro lo constituyen estructuras moleculares de diámetro igual o inferior a 2 nanómetros (nm) (nucleótidos o bases nitrogenadas del genoma celular) y el de los racimos ionizantes de gran diámetro está definido por estructuras moleculares de diámetro igual o superior a 5-10 nm (espiras de ADN/filamentos de cromatina). Teniendo en cuenta, por otra parte, que el proceso de interacción radiación-materia es probabilístico y que la acumulación de un cierto número de ionizaciones en “locus” críticos del genoma puede conducir a la inactivación celular, no resulta difícil entender que: i) bajas dosis de radiación puedan ser letales para determinadas células si el depósito de energía sobre las mismas se realiza conforme al modelo “cluster” grande-estructura crítica; ii) dosis de radiación mayores puedan no producir un efecto biológico apreciable si la distribución de energía en las células irradiadas tiene lugar, de manera predominante, en forma de ionizaciones aisladas (10).

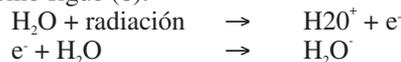
ACCIONES DIRECTA E INDIRECTA

Se conoce desde hace mucho tiempo que los efectos biológicos generales inducidos por la radiación (muerte celular, mutaciones, carcinogénesis) se producen mucho más frecuentemente si la radiación interacciona con el núcleo celular que si lo hace con las estructuras citoplásmicas y, dado el carácter probabilístico de la interacción, aunque la cesión o depósito de energía puede tener lugar sobre cualquier molécula, se cree generalmente que las lesiones producidas sobre el ADN son cruciales en la génesis de tales efectos y, en particular, en el proceso que conduce a la destrucción celular.

Cuando las lesiones producidas sobre el genoma son consecuencia directa de la ionización radioinducida sobre alguno de sus componentes moleculares (fosfato, azúcar, bases nitrogenadas) decimos que el mecanismo de acción de la radiación es “directo”. Alternativamente, la radiación puede interaccionar con estructuras moleculares cualesquiera (el agua, esencialmente) e inducir la formación de “radicales activos” con capacidad de difusión suficiente para alcanzar y lesionar los “blancos” celulares críticos. Cuando esto ocurre decimos que la radiación ejerce su efecto de modo “indirecto” (10).

Un “radical activo” es un átomo o molécula cualquiera que, al resultar ionizado, queda con un electrón no emparejado en su órbita externa, situación de la que se deriva un alto grado de reactividad química. Conside-

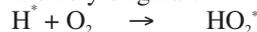
remos, por ejemplo, lo que sucede cuando la radiación interacciona con el agua (80%, aproximadamente, de la composición corporal). El proceso ionizante transcurre como sigue (6):



Las moléculas inicialmente formadas, H_2O^+ y H_2O^- , poseen una vida física muy corta (10-10 segundos, aproximadamente) y decaen rápidamente originando “radicales activos”, especies químicas simples que, sin estar cargadas, conservan no emparejado a uno de sus electrones. El proceso continúa así:



Finalmente, si en el medio irradiado existe oxígeno molecular (O_2) en el momento en el que tiene lugar la irradiación, los “radicales activos” formados (H^* , esencialmente) pueden entrar en combinación química con el mismo y originar:



Los “radicales activos” OH^* , H^* y HO_2^* tienen dos propiedades fundamentales: un determinado poder de difusión y el denominado valor G (número de moléculas “blanco” lesionadas por cada 100 eV de energía transferida). De todos ellos, el más importante desde el punto de vista biológico es el radical OH^* (poderoso agente oxidante). Se admite hoy, en efecto, que los “radicales” OH^* formados en la radiolisis del agua pueden alcanzar el ADN y reaccionar con él si su lugar de formación queda incluido en un cilindro de 2-5 nm de diámetro en torno al mismo (6,11).

La hipótesis en virtud de la cual la mayor parte del daño celular producido por la radiación ionizante sobre células de mamíferos (las células de los tejidos corporales humanos entre ellas) deriva de reacciones inducidas por el “radical” OH^* sobre las estructuras moleculares del material genético descansa en este hecho. Dos son los mecanismos fundamentales a través de los cuales se ejerce la citada acción: I) “dehidrogenación” (extracción de átomos de hidrógeno de moléculas biológicamente importantes) + “hidroxilación” (fijación posterior del radical OH^* sobre las mismas); II) “dehidrogenación” + “adición” (reacción entre sí de moléculas o estructuras moleculares desposeídas de hidrógeno). El desarrollo de ambos procesos es el siguiente (10):

–Dehidrogenación + Hidroxilación



–Dehidrogenación + Adición



$\text{R}^*/\text{R}_1^*/\text{R}_2^*$: moléculas desposeídas de hidrógeno, químicamente activadas, cuyos productos de reacción ($\text{R}-\text{OH}$, R_1-R_2) implican la inducción de un cierto grado de lesión biológica.

En resumen, la ionización y rotura consiguiente de enlaces químicos por un lado (acción directa) y la inac-

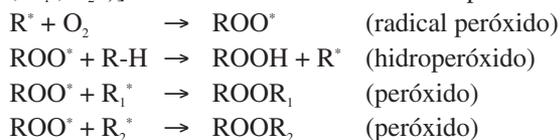
tivación (mediante la acción preferente del radical OH*) de "locus" clave de la molécula del genoma para la conservación y transmisión del código genético (acción indirecta), constituyen los principales mecanismos a través de los cuales se produce el efecto biológico de la radiación.

EFECTO OXÍGENO

El oxígeno es un poderoso radiosensibilizador. Su presencia en el medio irradiado incrementa el efecto biológico radioinducido por un factor comprendido entre 2,5 y 3. Aunque el mecanismo de la radiosensibilización no se conoce completamente, se piensa que el oxígeno contribuye a la "fijación" de radiolesiones que, en su ausencia, serían reparables. Algunas de las reacciones producidas en el curso de la radiolisis del agua en soluciones oxigenadas tienen como mediador al radical HO₂*. Este radical tiene menor poder de oxidación que el radical OH* pero su vida media es más larga y su poder de difusión es mayor. De ahí su importancia. Algunas de las reacciones inducidas por dicho radical son las siguientes:



La captura de radicales H* incrementa el número de radicales OH* al impedir la recombinación entre ellos (H* + OH* → H₂O) y, por tanto, su neutralización. El oxígeno puede, por otra parte, entrar en combinación química con radicales soluto activados [moléculas o componentes moleculares desposeídos de hidrógeno (R*, R₁*, R₂*)] induciendo así la formación de peróxidos:



Los peróxidos e hidroperóxidos [también el agua oxigenada (H₂O₂)] son sustancias tóxicas que se acumulan en el curso de la irradiación y producen lesiones moleculares acumulativas con las inducidas directamente por la radiación misma. En la materia viva, una importante acción del oxígeno es la peroxidación de los lípidos insaturados resultante de la cual es la alteración estructural y funcional de la membrana celular.

Todas las sustancias con alto poder oxidativo tienen propiedades radiosensibilizantes análogas a las del oxígeno. Radioprotectoras son, por el contrario, aquellas sustancias que estando presentes en el medio de irradiación cuando se administra esta, reducen los efectos de la misma. La radioprotección es, por tanto, una acción preventiva. Aunque el mecanismo de la radioprotección se no se conoce del todo bien, la "donación de átomos de hidrógeno" (las proteínas o péptidos con grupos SH en su estructura poseen esta propiedad), mecanismo inverso a la dehidrogenación,

influye de modo importante en su desarrollo. Interesante es, por otra parte, el hecho de que la participación de moléculas portadoras de grupos SH en la reparación de las lesiones inducidas por la radiación sobre el ADN depende, en parte, de la región del genoma en la que se hayan concentrado las lesiones (6).

LESIONES MOLECULARES RADIOINDUCIDAS

Los tipos de lesión que, en respuesta a la radiación ionizante, presenta la molécula del ADN son bien conocidos. Destacan, entre ellos, los siguientes (6,11,12):

–*Rotura unihélice*, que puede localizarse, bien en el enlace fosfato-azúcar, bien en el enlace azúcar-base. En el mecanismo de acción directa de la radiación, su desarrollo un depósito de energía del orden de 10-20 eV. Es una lesión frecuente (500-1000/Gy), de fácil y rápida reparación que posee escasa significación biológica. La rotura unihélice forma parte del conjunto de lesiones radioinducidas que conocemos bajo de denominación de "lesiones subletales".

–*Enlace cruzado ADN-proteínas*, lesión no demasiado frecuente en la irradiación celular (150/Gy) que se localiza de modo preferente en regiones activas del ADN desde el punto de vista de la replicación y/o de la transcripción y reconoce como mediador químico al radical OH*. Su mecanismo de reparación no es bien conocido y su importancia biológica como elemento inductivo de muerte celular no es excesiva.

–*Lesión en las bases nitrogenadas*, que suele adoptar tres formas diferentes: pérdida de una o más bases (rotura, por ionización, de su anclaje al eje fosfato-azúcar), modificación química de alguna de ellas (mecanismo "dehidrogenación" + "hidroxilación") y ligadura recíproca (dímero) de dos bases contiguas (mecanismo R₁-R₂ antes descrito). La mayor parte de estos tipos de lesión, de frecuencia elevada (800-2000/Gy), afectan a la timina. Son, por otra parte, lesiones susceptibles de reparación. Cuando, por razones diversas, este proceso es defectuoso, insuficiente o incompleto, pueden originarse "mutaciones puntuales" somáticas o genéticas. La acumulación aleatoria, a lo largo del tiempo, de algunas de las primeras está en la base de la carcinogénesis radioinducida.

–*Rotura bihélice*, una lesión compleja del ADN que suele producirse como consecuencia de fenómenos ionizantes inducidos en puntos simétricos de ambas hélices a lo largo de una única traza de radiación. Su frecuencia es poco elevada (40/Gy) y su reparación, aunque posible, es difícil al ser defectuosa o estar ausente la información genética necesaria para la restitución de la estructura original de una y otra hélice. La doble rotura del ADN, incorrecta o incompletamente reparada o no reparada, constituye una lesión crítica que conduce frecuentemente a la inactivación celular. Se la considera, por ello, como un importante mecanismo de lesión letal.

–*Lesión múltiple localizada*, ocasionalmente originada como consecuencia de la acción de racimos o "clusters" ionizantes de gran tamaño en la estructura (o en las proximidades) del ADN. En tales circunstancias pueden combinarse, en un corto fragmento de genoma, una o más

doble roturas, y un número variable de roturas simples y lesiones de bases. En términos generales, esta lesión suele ser letal para el porvenir inmediato de las células irradiadas.

EFFECTOS CELULARES DE LA RADIACIÓN

MUERTE CELULAR EN INTERFASE

La expresión del daño inducido por la radiación sobre la molécula del ADN adopta, a nivel celular, formas diferentes en función de la dosis de radiación y el volumen de tejido irradiado. En situaciones de exposición global a dosis elevadas (10-100 Gy), la consecuencia inmediata es la inhibición o cese de las funciones metabólicas celulares. La inactivación celular así producida se conoce bajo la denominación de “muerte celular en interfase” [causa del “síndrome de irradiación corporal aguda” (generalmente letal para los seres humanos expuestos a los mencionados niveles de dosis)].

MUERTE CELULAR DIFERIDA

Cuando, por el contrario, la dosis de radiación recibida o administrada es baja o moderada, la exposición a la misma se produce de forma fraccionada y el volumen de irradiación es parcial (condiciones que rigen, habitualmente, en radiología terapéutica) el efecto biológico producido puede presentarse en forma de pérdida de la capacidad de proliferación celular, un efecto genéricamente denominado “muerte mitótica” o “muerte celular diferida” debido al hecho de que la inactivación celular se produce una vez que las células letalmente lesionadas han completado uno o más ciclos divisorios tras la irradiación (13). En la génesis de los efectos generales inducidos por la radiación sobre los tumores malignos y tejidos normales, el mecanismo de “muerte celular diferida” es de importancia fundamental.

Tres tipos de aberración cromosómica, resultantes de las lesiones inducidas por la radiación ionizante sobre el ADN pueden conducir a la muerte celular diferida: a) pérdida excesiva de material genético; b) formación de “anillos”; c) formación de “cromosomas dicéntricos”. La inhibición o pérdida de la capacidad de proliferación celular asociada a tales aberraciones constituye el objetivo esencial de la radioterapia de los tumores malignos, el control de los cuales se presume alcanzado cuando la radiación consigue destruir el 100% de las células proliferantes a las que dichos tumores deben su carácter invasor (11,12).

APOPTOSIS Y NECROSIS

En contraste con la muerte celular diferida, ciertos tipos celulares muy radiosensibles (linfocitos, espermatozonias, oligodendrocitos, epitelio de las criptas intestinales, folículos pilosos) experimentan, a baja dosis, un rápido proceso de “muerte en interfase” (2-6 horas tras la

irradiación a bajas dosis). Otros tipos de muerte celular radioinducida son la apoptosis y la necrosis. La primera requiere un proceso metabólico activo y constituye un importante mecanismo de homeostasis celular. Característica de los tejidos normales proliferativos, su desarrollo depende generalmente de la activación del gen p53. La segunda es un proceso patológico que se produce, en respuesta a la radiación, como consecuencia del daño vascular radioinducido (13).

SUPERVIVENCIA CELULAR

ENSAYO CLONOGÉNICO

Cuando, después de la irradiación, una célula conserva de modo indefinido su capacidad proliferativa inicial decimos que ha sobrevivido a la irradiación. Si la pierde, aunque conserve otras funciones, decimos que ha sido destruida o inactivada. La determinación cuantitativa de la supervivencia celular post-irradiación exige, por ello, la demostración de que las células irradiadas retienen la característica esencial de formar una línea sucesoria a la que llamamos “colonia”. Entre los procedimientos desarrollados a tal fin, el más conocido es el ensayo de medida de la eficiencia de clonaje celular (también llamado “ensayo clonogénico”), introducido en radiobiología en la segunda mitad de la década de los 50 para el análisis del proceso de destrucción celular por radiación (14-16).

CURVAS DE SUPERVIVENCIA

El método experimental del ensayo consiste en lo siguiente: 1) las células, una vez irradiadas en suspensión a diferentes valores de dosis, se mantienen en incubación en un medio de cultivo adecuado durante 14-21 días, transcurridos los cuales las células supervivientes habrán dado origen a un conjunto de colonias de fácil medida (previa su fijación y tinte); 2) el cociente entre el número de colonias formado y el número de células sembrado proporciona el valor del parámetro de clonogenicidad o eficiencia de placa (EP); 3) el cociente de los valores de EP de las poblaciones celulares irradiada y control proporciona, de manera directa, el valor de la fracción celular superviviente (FS) para cada valor de la dosis administrada; 4) la representación gráfica, en coordenadas semilogarítmicas, de los valores de FS obtenidos define la denominada “curva de supervivencia” celular a la radiación (17).

TEORÍA DEL BLANCO

La interpretación de tales curvas (objeto de estudio, durante muchos años, por un buen número de investigadores) se ha concretado en el cuerpo de doctrina que conocemos en radiobiología como “teoría del blanco” (18). La hipótesis básica de la misma consiste en admitir la existencia en la molécula del genoma celular de “locus” críticos (de cuya integridad deriva el manteni-

miento de la capacidad de multiplicación celular) que pueden ser considerados como "blancos" en el proceso de acción biológica de la radiación. En esta hipótesis, la supervivencia celular estaría condicionada al número de "blancos" celulares alcanzados por la radiación (6).

EL MODELO LINEAL-CUADRÁTICO

Como instrumento de análisis de la supervivencia celular a la radiación, el modelo lineal-cuadrático asume que las lesiones inducidas sobre los "blancos" críticos pueden producirse a lo largo de una o varias trazas de ionizaciones (19,20). En el primer caso, la supervivencia celular (FSA) viene dada por una función de probabilidad relacionada con el número de lesiones letales radioinducidas de modo directo por la dosis de radiación (D) administrada:

$$FSA = e^{-\alpha \cdot D} \quad [\alpha = \text{coeficiente dosis-efecto de lesión letal por impacto único (lesiones letales/Gy)}]$$

$$[\alpha \cdot D = \text{número de lesiones letales inducidas por la dosis D}]$$

En el segundo caso, las lesiones podrían producirse, en cambio, a lo largo de más de una traza de ionizaciones (dos trayectorias, en la hipótesis básica del modelo). En esta situación (acumulación de lesiones subletales), la supervivencia celular (FSB) resulta ser una función de probabilidad cuadrática de la dosis:

$$FSB = e^{-\beta \cdot D^2} \quad [\alpha = \text{coeficiente dosis-efecto de lesión letal por acumulación de lesiones subletales (lesiones letales/Gy^2)}]$$

$$[\alpha \cdot D^2 = \text{número de lesiones letales inducidas por la dosis D^2}]$$

La supervivencia final de la población celular irradiada resultante de la combinación de uno y otro fenómeno está definida, entonces, por la expresión:

$$FS = FS_A \cdot FS_B = e^{-\alpha \cdot D} \cdot e^{-\beta \cdot D^2} = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

$$[\alpha \cdot D + \beta \cdot D^2 = \text{número de lesiones letales globalmente inducidas}]$$

El modelo lineal-cuadrático de análisis de la supervivencia celular es atractivo desde el punto de vista teórico por la similitud de sus postulados con los que rigen los mecanismos moleculares de lesión del ADN previamente descritos. Su importancia ha crecido en los últimos años como consecuencia de su simplicidad matemática y de los resultados del análisis de las relaciones dosis-tiempo que rigen la respuesta de los tejidos normales y tumores malignos a la irradiación fraccionada. En virtud de tales análisis, se conocen actualmente los valores de los coeficientes alfa y beta de la ecuación de supervivencia para diferentes tejidos y se ha generalizado el empleo del cociente α/β como elemento indicativo del predominio, en el proceso de destrucción celular por radiación, de los mecanismos de lesión letal por impacto único (α) o acumulación de lesiones subletales (β).

COCIENTE α/β

En términos dimensionales, los coeficientes α y β se expresan en Gy^{-1} y Gy^{-2} , respectivamente. El cociente α/β

representa, por ello, el valor de la dosis de radiación (Gy) para el cual los mecanismos de lesión letal y acumulación de lesiones subletales ejercen igual efecto sobre la supervivencia celular. Los valores de dicho cociente varían ampliamente de unos tejidos a otros (10-25 Gy para tumores malignos y tejidos normales de respuesta aguda y ≤ 5 para tejidos normales de respuesta lenta). La tabla I ofrece, en este sentido, una relación actualizada de los mismos (21).

PROBABILIDAD DE DESTRUCCIÓN CELULAR POR RADIACIÓN Y REGRESIÓN TUMORAL

Durante muchos años, el componente lineal de la curva de supervivencia celular a la radiación fue completamente ignorado. En 1973, Dutreix y cols. (22) descubrieron su importancia en esquemas de irradiación fraccionada de dosis por fracción igual o inferior a 2 Gy. Hoy día se considera, por el contrario, que sin el componente single-hit de lesión celular irreparable es imposible conseguir el control tumoral por radiación.

En efecto, aunque la relación supervivencia celular-dosis de radiación es, en términos generales, de naturaleza lineal-cuadrática, en la irradiación de los tumores malignos con esquemas de irradiación fraccionada a baja dosis (≤ 2 Gy/fracción) el componente lineal de la curva de supervivencia ejerce sobre la población celular irradiada un efecto mucho más acusado que el componente cuadrático (10-25 veces mayor, de acuerdo con los valores del cociente α/β arriba descritos). Esto equivale a decir que, en la radioterapia clínica del cáncer, la respuesta tumoral a la radiación está regida por una función exponencial simple de la dosis ($FS = e^{-\alpha \cdot D}$). Ello permite afirmar que: i) una determinada dosis de radiación destruye una fracción constante de células; ii) para destruir agregados tumorales de gran volumen es necesario administrar mayores dosis de radiación que para irradiar tumores de menor diámetro; iii) la irradiación de áreas de riesgo de extensión tumoral microscópica o subclínica exige sólo moderadas dosis de radiación (23).

El carácter probabilístico y constante del proceso de destrucción celular por radiación explica, además, que sea necesario administrar iguales dosis de radiación para controlar un tumor microscópico (contenido celular = 10^3 - 10^4 células) que para reducir un tumor de gran volumen (10^9 - 10^{10} células) al nivel subclínico (10^6 - 10^7 células). Por esta razón, para evaluar la respuesta a la radiación de los tumores malignos debe utilizarse una lógica exponencial, no una escala aritmética.

CONCEPTOS IMPORTANTES EN RADIOTERAPIA

La naturaleza exponencial de la curva de supervivencia celular a la irradiación fraccionada a bajas dosis (≤ 2 Gy) permite definir tres conceptos importantes en radioterapia relacionados con la dosis (D_0 , D_{50} y D_{10}) y determinar sus valores (17).

D_0 (dosis letal media) es, por definición, el valor de la dosis de radiación que administrada a una población

TABLA I

VALORES DEL COCIENTE α/β EN TEJIDOS NORMALES Y TUMORES MALIGNOS

Tejido (efecto)	Cociente α/β (Gy)**
<i>Tejidos normales de respuesta aguda</i>	
-Piel (eritema)	10,6 (1,8; 22,8)
-Piel (descamación)	11,2 (8,5; 17,6)
-Pulmón (pneumonitis)	> 8,8
-Mucosa oral (mucositis)	10,8 (5,8; 18)
<i>Tejidos normales de respuesta lenta</i>	
-Piel (telangiectasia)	2,7 (0,1; 8,1)
-Piel (fibrosis)	1,7 (0,6; 3,0)
-Pulmón (atelectasia, fibrosis)	< 3,8
-Intestino (perforación, estenosis)	3,9 (2,2; 8,0)
-Médula espinal (mielopatía)	< 3,3
-Cartílago o hueso (necrosis)	4,5 (3,4; 10,6)
-Nervio periférico (plexopatía braquial)	1,6; 3,5
<i>Tumores malignos</i>	
-Nasofaringe	16 (11; 43)
-Cuerda vocal	13
-Orofaringe	16
-Fosa tonsilar	> 7,2
-Laringe	14,5 (9,5; 19,5)
-Pulmón (carcinoma epidermoide)	50-90
-Cérvix (carcinoma epidermoide)	> 13,9
-Piel (carcinoma epidermoide)	8,5 (4,5; 11,3)

** \pm 95% CI (Gy).

celular cualquiera puede producir una lesión letal sobre cada una de las células irradiadas. Como el número de lesiones letales radioinducidas viene dado por el producto $\alpha \cdot D$, es claro que siendo $\alpha \cdot D_0 = 1$, $D_0 = 1/\alpha$. La ecuación de supervivencia $FS = e^{-\alpha \cdot D}$ queda, en estas condiciones, transformada en $FS = e^{-\alpha \cdot D_0} = e^{-1} = 0,37$. El valor de la dosis letal media es del orden de 3 Gy para células epiteliales humanas normales. Esto quiere decir que, cuando a un tejido epitelial normal y/o a un carcinoma epidermoide derivado del mismo se administra una dosis de radiación de 3 Gy, la supervivencia de la población celular irradiada se reduce por un logaritmo natural ($e^{-1} = 0,37 = 37\%$).

D_{50} es, por otra parte, el valor de la dosis necesaria para reducir la fracción de supervivencia celular al 50%. En células humanas de origen epitelial dicho valor se sitúa en torno a 2 Gy. En efecto, si $D_0 = 3$ Gy,

$\alpha = 1/D_0 = 0,33 \text{ Gy}^{-1}$. Siendo $FS = 0,50$, es evidente que $0,50 = e^{-0,33 \cdot D_{50}}$. En esta situación, $\ln 0,5 = -0,33 \times D_{50}$ y $D_{50} = 0,693/0,33 = 2$ Gy, aproximadamente.

Finalmente, D_{10} es la dosis de radiación que administrada a un tejido reduce la supervivencia de sus componentes celulares al 10% de su valor inicial (porcentaje de destrucción celular igual al 90%). En tejidos normales y tumores malignos de origen epitelial, el valor de esta dosis es del orden de 7 Gy ($0,1 = e^{-0,33 \cdot D_{10}}$; $\ln 0,1 = -0,33 \cdot D_{10}$; $D_{10} = 2,30/0,33 = 6,96$ Gy). De acuerdo con este valor, para reducir una población tumoral constituida por 10^9 células a 10^6 , 10^3 y 10^0 células, serían necesarias, por tanto, dosis de radiación del orden de 21, 42 y 63 Gy, respectivamente (supuesta ausente, por supuesto, la proliferación celular tumoral durante el tiempo de irradiación). En la radioterapia clínica del cáncer es muy útil programar los esquemas terapéuticos orientados hacia el control tumoral en términos de D_{10} .

RESPUESTA A LA RADIACIÓN DE LOS TUMORES MALIGNOS Y TEJIDOS NORMALES

Como consecuencia de la irradiación, la función de la mayor parte de los tejidos corporales puede verse afectada. En los tejidos proliferativos (medula ósea, epitelio intestinal, piel, mucosa orofaríngea, epitelio germinal), el deterioro funcional deriva del efecto de la radiación sobre las células basales (*stem cells*) de los mismos. En los tejidos no proliferativos (sistema nervioso central y periférico, hígado, pulmón, riñón, tejido conjuntivo, cartílago, hueso, vasos), la pérdida de la función se asocia con la disminución del número de los elementos celulares maduros (bien diferenciados) que componen su estructura. La expresión clínica del efecto inducido adopta, en los primeros, la forma de respuesta precoz o aguda (que se manifiesta en los días o semanas que dura el proceso de irradiación) y en los segundos, la forma de respuesta tardía (que se presenta, generalmente, en los meses siguientes a la administración de una cierta dosis). La denominación de "tejidos normales de respuesta aguda" y "tejidos normales de respuesta lenta" responde a estos hechos. Los tumores malignos (tejidos proliferativos, por definición) responden a la radiación en forma semejante a como lo hacen los tejidos normales de respuesta aguda.

La respuesta a la radiación de los tumores malignos y los tejidos normales proliferativos (responsables de los efectos agudos) difiere, por otra parte, sustancialmente de la que presentan los tejidos normales de respuesta lenta (responsables de las complicaciones tardías). En los primeros, el mecanismo de destrucción celular está regido, esencialmente, por el coeficiente alfa (lesión letal por impacto único). En los segundos, predomina el efecto del coeficiente beta (lesión letal por acumulación de lesiones subletales). Debido a que el daño derivado de este último efecto es parcialmente reparable, cuando un tumor y un tejido normal de respuesta lenta se irradian conjuntamente a baja dosis (2 Gy, por ejemplo), el efecto radioinducido es mayor en el tumor que en el tejido sano.

Esta diferencia, que se amplifica con el fraccionamiento de la dosis (30-35 veces en esquemas de 60-70 Gy administrados en 6-7 semanas con el fraccionamiento 5 x 2 Gy semana), constituye el mecanismo fundamental que permite, en muchos casos, la erradicación tumoral sin daño excesivo para los tejidos normales de respuesta lenta. Por ejemplo, si tras la administración de una dosis de 2 Gy las fracciones de supervivencia del tumor y tejido normal considerados fuesen del orden de 0,50 y 0,52, respectivamente, un esquema de irradiación basado en la administración de 30 fracciones de 2 Gy haría que tal diferencia llegase a alcanzar valores de $0,02^{30} = 10^{-5}$ (13,24).

MECANISMOS SUBYACENTES A LA RESPUESTA

Cuatro son los mecanismos generales subyacentes a la respuesta a la radiación de los tumores y tejidos normales: reparación del daño subletal radioinducido, redistribución celular, reoxigenación tumoral y regeneración celular (tumoral y del tejido normal de respuesta aguda) (25). La logística del fraccionamiento de la dosis en radioterapia puede ser fácilmente comprendida a la luz de estos mecanismos. En efecto:

—La división de una cierta dosis total en un determinado número de fracciones protege a los tejidos normales del efecto de la radiación mediante el desarrollo del proceso de reparación de las lesiones subletales radioinducidas durante el intervalo de tiempo interfacciones y, si el tiempo de irradiación es suficientemente prolongado, mediante la regeneración de los elementos celulares supervivientes (en los tejidos, tumoral y sano, que poseen esta propiedad).

—Por otra parte, el fraccionamiento de la dosis incrementa el daño inducido sobre el tumor respecto del producido sobre los tejidos normales de respuesta lenta, como consecuencia del efecto radiosensibilizante que ejerce la redistribución de las células tumorales proliferantes en fases sensibles del ciclo mitótico durante el periodo de tiempo que separa las diferentes fracciones.

—La prolongación del tiempo de irradiación tiene dos ventajas: reduce la intensidad de las reacciones agudas y permite, en un nivel suficiente, el desarrollo del proceso de reoxigenación de los tumores irradiados. Ello mejora su radiosensibilidad relativa y facilita el control. Ahora bien, una prolongación excesiva del tiempo de irradiación permite la proliferación de los clonógenos tumorales supervivientes durante la irradiación y puede incidir negativamente sobre el control tumoral.

TEJIDOS NORMALES DE RESPUESTA AGUDA

En respuesta a la radiación, las células clonogénicas de los tejidos normales proliferativos supervivientes a una cierta dosis de radiación, desarrollan un acusado proceso de regeneración. El mecanismo básico subyacente a dicha respuesta es la disminución del grado de

pérdida celular del tejido en cuestión (de 1,0 por mitosis a 0,5 por mitosis en la piel y 0,0 por mitosis en el epitelio de las criptas intestinales). Consecuencia de ello es la rápida compensación del efecto citorreductor de la radiación sobre tales tejidos. El tiempo de renovación de las células basales de la piel y mucosas que, en estado normal, es de 7-10 días se reduce, en efecto, a 1-2 días al final de un programa de irradiación de 60 Gy/6 semanas (24).

En la radioterapia fraccionada del cáncer, este efecto es muy importante. La regeneración de las células basales de los tejidos normales proliferativos durante el tiempo de irradiación es el factor clave en el efecto diferencial de la radiación sobre los tejidos de respuesta aguda respecto de los tumores y tejidos de respuesta lenta. La compensación inherente a dicho efecto explica que la reacción aguda consecutiva a la administración de dosis de radiación situadas en el rango de los 10 Gy/semana, 2 Gy por fracción, se mantenga, por lo general, en niveles aceptables.

TEJIDOS NORMALES DE RESPUESTA LENTA

Por el contrario, las células “blanco” responsables del efecto de la radiación sobre los tejidos de respuesta lenta (fibroblastos, oligodendrocitos, células de Schwann, hepatocitos, células tubulares renales, células endoteliales) no regeneran apreciablemente durante el tiempo de administración de un esquema de irradiación fraccionada. La regeneración tarda en ponerse de manifiesto en estos tejidos debido a su lenta cinética de renovación. En dicha cinética, influye, de modo importante, el mecanismo de “muerte celular diferida” inducido por la radiación (21,24).

La incapacidad relativa de los tejidos de respuesta lenta para compensar de manera efectiva el efecto citocida de la radiación explica que las lesiones inducidas sobre los mismos sean más mucho más graves que las que presentan los tejidos de respuesta aguda. La severidad de dichas lesiones puede incrementarse, además, por efecto de otros tratamientos antitumorales (cirugía, quimioterapia) o circunstancias adversas (infección, traumatismos). Por último, a diferencia de lo que ocurre con los tejidos normales de respuesta aguda (en los que es posible realizar ajustes en el programa de irradiación elegido durante el tiempo de irradiación), en los tejidos de respuesta lenta este ajuste no es posible debido a que el efecto sobre tales tejidos se presenta, generalmente, una vez finalizada la irradiación (13,24).

Durante mucho tiempo, los efectos tardíos de la radiación se han atribuido al desarrollo de lesión vascular en los tejidos afectados. Esta hipótesis no ha tenido, sin embargo, una verificación clínica ni experimental satisfactoria, razón por la cual se considera mucho más probable que el daño producido por la radiación sobre los tejidos de respuesta lenta sea debido a la destrucción selectiva de las células “blanco” de los mismos. El único tejido en el que la lesión vascular radioinducida puede contribuir, ciertamente, a la insu-

ficiencia funcional es el hígado, en el cual la oclusión de las venas controlobulillares puede ser una consecuencia fatal de la irradiación.

TUMORES MALIGNOS

Los tumores malignos son menos homogéneos en su comportamiento biológico frente a la radiación que los tejidos normales. Por el momento, no existe evidencia experimental alguna que haga pensar que la capacidad de reparación del daño subletal de los tumores y tejidos normales de respuesta aguda sea diferente (algunos estudios sugieren que la hipoxia tumoral reduce dicha capacidad). Por esta razón, el fraccionamiento de la dosis "protege" en igual medida a uno y otro tipo celular. Los tejidos normales de respuesta lenta sí quedan, en cambio, mejor protegidos por el fraccionamiento que las células tumorales (la quiescencia celular que los define facilita en ellos el proceso de reparación de las lesiones subletales).

Sobre la influencia terapéutica de la redistribución celular ocurre algo similar. La radiosensibilización asociada a la misma es, aproximadamente, del mismo orden de magnitud en tumores y tejidos normales de respuesta aguda y más elevada en los tumores que en los tejidos normales de respuesta lenta. Este hecho, unido a la mejora de la perfusión tumoral derivada de la reoxigenación, es suficiente para inducir una respuesta diferencial terapéuticamente útil (si no se prolonga excesivamente el tiempo de irradiación) entre tumores y tejidos normales de respuesta lenta (13,25).

Una importante característica de los tumores malignos es la aceleración de su crecimiento en respuesta a la depleción celular radioinducida. En la radioterapia del cáncer, la regeneración acelerada de las células tumorales supervivientes influye de modo significativo en el control tumoral por radiación. Como la regeneración tumoral es una función del tiempo, la prolongación excesiva (o la interrupción temporal de los programas terapéuticos) reduce los índices de control (a menos que la dosis total administrada se incremente para compensar dicho efecto), no sólo en pacientes tratados con irradiación exclusiva, sino también en aquellos sometidos a radioterapia postoperatoria (13,26-30).

PROTRACCIÓN TERAPÉUTICA: COMPENSACIÓN POR REGENERACIÓN

En el desarrollo científico de la radioterapia, la noción de isoeffecto y las ecuaciones que la definen han sido de gran importancia. Aparte de identificar los regímenes de irradiación con igual efecto sobre tumores de diversa naturaleza y tejidos normales de respuesta aguda y lenta, los esquemas de isoeffecto han puesto de manifiesto, de manera inequívoca, que, cuando se prolonga el tiempo de irradiación, la dosis total debe incrementarse para mantener aquel.

El problema fundamental de la radioterapia del cáncer actual radica, sin embargo, no en la necesidad de

incrementar la dosis total si se prolonga el tiempo de tratamiento (cuestión obvia), sino en la cuantía de dicho incremento. Para la determinación de este, se han propuesto dos aproximaciones, teórica una, práctica la otra. La primera, debida a Fowler y Lindstrom (31), se basa en el empleo de una corrección basada en los valores del tiempo potencial de duplicación de volumen de los tumores a irradiar. La segunda, enunciada por Peters y Withers (28), consiste en admitir que, entre 5 y 7 semanas después de iniciado un régimen de radioterapia fraccionada, la dosis necesaria para compensar la regeneración inducida por la prostración del tratamiento es del orden de 0,5 Gy/día (3 Gy/semana).

La aproximación sugerida por Peters es de fácil realización. Si un esquema de irradiación inicial de 50 Gy/5 semanas se prolonga, por alguna razón imprevista, hasta 7 semanas (por ejemplo, cambio de la dosis por fracción de 2 Gy a 1,6 Gy), el incremento de la dosis necesario para mantener el isoeffecto sería de 6 Gy. Por tanto, la dosis total equivalente a la inicialmente prevista se elevaría a 56 Gy. De igual modo, el valor de la dosis total de isoeffecto de un esquema de irradiación inicial de 60 Gy/6 semanas sería igual a 63 Gy si el tiempo de irradiación se prolonga a 7 semanas. Esto puede ocurrir si se decide disminuir de 2 Gy a 1,8 Gy el tamaño de la dosis por fracción.

La aproximación de Peters se considera aplicable a los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello de rápida cinética. En otro tipo de tumores, es preferible utilizar el modelo teórico de Fowler. En algunos casos (cáncer de próstata y, en general, tumores malignos de lento crecimiento) no es necesario realizar corrección alguna. El tratamiento recomendable, hoy día, en este tipo de tumores es el hipofraccionamiento moderado.

DOSIS POR FRACCIÓN Y TIEMPO TOTAL DE IRRADIACIÓN

Probablemente, una de las más importantes aplicaciones clínicas del modelo lineal-cuadrático de supervivencia celular a la radiación haya sido el hallazgo de la relación existente entre dosis total, dosis por fracción e isoeffecto tanto en los tumores malignos como en los tejidos normales. Esta relación viene dada por la expresión (5,32):

$$E/\alpha = DBE = n \cdot d (1 + d/\alpha/\beta)$$

E = efecto de un determinado esquema terapéutico (número de lesiones letales radioinducido)

DBE = dosis biológica efectiva

n = número de fracciones utilizado

d = dosis por fracción

n.d = dosis total administrada

α, β = coeficientes dosis-efecto de acción biológica de la radiación

La ecuación anterior, aplicada al análisis de la respuesta a la radiación de los tejidos normales de respuesta lenta, demuestra que el efecto biológico producido sobre los mismos por un esquema de irradiación fraccionada es función directa de la dosis por fracción "d" y función inversa del cociente α/β del tejido irradiado. Siendo bajo el cociente α/β de los mismos, si la

irradiación de tales tejidos se realiza con alta dosis por fracción, las consecuencias pueden ser graves. En dicha ecuación no figura, por otra parte, el tiempo de irradiación (en los tejidos de respuesta lenta la proliferación celular es mínima o nula). El tiempo de irradiación no ejerce, pues, efecto alguno en estos tejidos. Si la dosis total administrada no se modifica, el efecto sobre ellos no cambia, independientemente del tiempo invertido en la irradiación. Prolongar, por ello, el tiempo de tratamiento para reducir las complicaciones tardías de la irradiación sobre dichos tejidos es un error grave del cual no puede derivarse sino la disminución de los índices de control tumoral (13).

Hasta bien entrada la década de los 80, estas nociones pasaron desapercibidas. En 1989, Withers (33) afirmó, por vez primera, lo siguiente: 1) la dosis por fracción y la tolerancia a la radiación de los tejidos normales de respuesta lenta limitan la dosis total que puede administrarse a los mismos (70-75 Gy dados en fracciones de 2 Gy, generalmente) cualquiera que sea el tiempo de irradiación utilizado; 2) el máximo efecto diferencial producido por la radiación sobre los tumores y tejidos normales de respuesta aguda, por un lado, y los tejidos normales de respuesta lenta, por otro, se alcanza administrando, sin reducción alguna, la dosis de tolerancia de los tejidos normales de respuesta lenta en el más corto periodo de tiempo compatible con una reacción aguda aceptable; 3) la evidencia científica actual sugiere que, en la mayor parte de los tumores malignos, el citado efecto diferencial es tanto mayor cuanto "menor es la dosis por fracción administrada y más corto es el tiempo de irradiación utilizado". El éxito del hiperfraccionamiento y el fraccionamiento acelerado en la radioterapia clínica del cáncer descansan en estos principios.

HIPOFRACCIONAMIENTO

Desde 1990 en adelante, la principal línea de desarrollo de la radioterapia del cáncer ha consistido en la explotación de las diferencias en la respuesta a la irradiación fraccionada del binomio tumor-tejidos normales de respuesta lenta mediante el incremento general del número de fracciones de la dosis. Las principales excepciones a esta regla han sido cuatro (34): a) la irradiación de los tumores radiosensibles; b) los tratamientos paliativos; c) los regímenes de irradiación acelerada; d) los programas de terapia conformada.

Por otro lado, el desarrollo de la radioterapia de intensidad modulada, la tomoterapia y la terapia con protones ha mejorado de forma sustancial la distribución espacial de la dosis administrada (cociente dosis tumor/dosis tejido sano > 1) y sugerido, de manera inmediata, la posibilidad de utilizar dosis por fracción superiores a las convencionales (1,8-2 Gy) puesto que la necesidad de proteger con el fraccionamiento los tejidos normales de respuesta lenta pierde consistencia si, por razones de dosimetría física, se reduce la dosis absorbida en los mismos.

TUMORES DE BAJO COCIENTE α/β

En términos mecanicistas, se considera hoy día que el factor responsable de las diferencias en la respuesta a la radiación de los tumores malignos y tejidos normales de respuesta lenta es la distinta proporción de células en ciclo existente en uno y otro tejido. El cociente α/β da cuenta de ello. Un tejido de cociente α/β elevado es altamente proliferativo. El porcentaje de células en ciclo en un tejido de cociente α/β bajo es, en cambio, muy reducido.

En 1999, Brenner y Hall (35), por un lado, y Duchesne y Peters (36), por otro, razonaron que los tumores con cociente α/β bajo podrían no responder a los cambios en el fraccionamiento de la dosis en forma semejante a como lo hacen los carcinomas epidermoides. La hipótesis planteada fue la siguiente: "si el cociente α/β de un determinado tumor es suficientemente bajo (comparable, por tanto, con el de los tejidos de respuesta lenta responsables de las complicaciones), el principio de utilización de múltiples (y pequeñas) fracciones de la dosis carece de sentido en la irradiación del mismo".

Entre los modelos tumorales humanos de mayor incidencia, el cáncer de próstata es, probablemente, el de menor cociente α/β (1,2-1,5 Gy). Algunos estudios (37,38) han sugerido, además, la posibilidad de que dicho cociente sea, incluso, inferior al del tejido rectal responsable de la reacción tardía ($\alpha/\beta \geq 4$ Gy). Esta posibilidad sitúa al hipofraccionamiento (dosis por fracción ≥ 2 Gy) en situación preferente en la irradiación del cáncer de próstata, pues si el cociente α/β del tumor es inferior al del tejido sano de lenta respuesta conjuntamente irradiado con el mismo, el tratamiento con altas dosis por fracción: a) debe incrementar el control tumoral para un determinado nivel de complicaciones tardías; b) debe disminuir las complicaciones para un determinado nivel de control tumoral.

Experiencias clínicas recientes parecen confirmar que, en efecto, en cáncer de próstata, el empleo de altas dosis por fracción (2,5-3 Gy) ofrece ventajas definitivas sobre el fraccionamiento convencional o el empleo de múltiples pequeñas fracciones de la dosis. Una interesante y muy documentada revisión sobre este problema ha sido publicada últimamente por Fowler (39).

PROBABILIDAD DE CONTROL TUMORAL POR RADIACIÓN

ENFERMEDAD CLÍNICA

Cuando un determinado tumor se somete a irradiación, la probabilidad de control tumoral crece de forma no lineal con la dosis de radiación administrada. El éxito o el fallo en el control depende de la inactivación del 100% de las células clonogénicas a las que debe el tumor su carácter maligno. Si sólo una de estas células sobrevive, el efecto de la dosis total puede darse por perdido. Por el contrario, el control es posible cuando el último clonógeno tumoral queda esterilizado.

En estas condiciones, asumiendo que: a) el crecimiento tumoral es exponencial; b) una cierta dosis de radiación destruye una fracción constante de células tumorales; c) el número absoluto de células supervivientes en el tumor está definido por una distribución estadística Poisson, puede demostrarse que el control "P" de un tumor en el que sobreviven "n" células es una función de probabilidad del número de células supervivientes. Matemáticamente, este concepto se expresa mediante la ecuación (13,29):

$$P = e^{-n}$$

De esta manera, si la masa inicial de un tumor clínico viene dada por "M" células y la fracción de supervivencia tras la administración de una cierta dosis de radiación es "FS", es evidente que $n = M \cdot FS$. Por tanto, la probabilidad de control tumoral vendrá dada por la expresión:

$$P = e^{-M \cdot FS}$$

Así, si $M = 10^{10}$ células y FS, en respuesta a dosis fraccionadas de radiación del orden de 63, 70 y 77 Gy, fuese igual a 10^{-9} , 10^{-10} y 10^{-11} , respectivamente ($D^{10} = 7$ Gy), las probabilidades de control tumoral serían iguales a $P = e^{-10}$ (0%), $P = e^0$ (37%) y $P = e^{-1}$ (90%) para las dosis de radiación consideradas, supuesto un fraccionamiento estándar (5x2 Gy semana) y ausente la proliferación tumoral durante la irradiación (13,40) [en la hipótesis formulada, la fracción de supervivencia descrita (FS) está influida por factores diversos: radiosensibilidad tumoral intrínseca, dosis de radiación administrada, grado de hipoxia tumoral existente y otros].

La representación gráfica de los valores de P antes descritos, en función de la dosis, genera una curva de respuesta de carácter sigmoidal. La forma de esta curva (consecuencia de la aleatoriedad del proceso de destrucción celular por radiación), muestra que: a) por debajo de una cierta dosis de radiación, el control tumoral por radiación no es posible; b) alcanzada una dosis umbral, el control tumoral crece rápidamente con la dosis (la pendiente de la curva de respuesta determina la importancia de este fenómeno); c) cuando se alcanza el "plateau" de la curva, dosis adicionales de radiación incrementan sólo discretamente el porcentaje de control tumoral. Existe una curva similar para las complicaciones inducidas sobre el tejido normal de respuesta lenta (por debajo de un cierto valor de la dosis no existen complicaciones, por encima de dicho valor la incidencia y severidad de las mismas crecen considerablemente).

Las consecuencias clínicas de uno y otro fenómeno son claras. Si, una vez alcanzado el "plateau" de la curva de respuesta tumoral a la radiación, se incrementa la dosis: a) el número de pacientes extra potencialmente curables es muy escaso; b) el porcentaje de complicaciones tardías puede ser muy elevado. Emocionalmente, decía Fletcher (23), uno intenta siempre curar el mayor número de pacientes posible, pero la forma de la curva de control tumoral impide hacerlo. La prudencia debe, en consecuencia, prevalecer en buen número de situaciones clínicas. Ahora bien, como las curvas de respuesta de los tejidos normales y de muchos tumores humanos están muy próximas

entre sí, es, en ocasiones, imposible irradiar con intención curativa un determinado tumor sin producir lesión sobre los tejidos sanos de lenta respuesta. De hecho, la inducción de una complicación aceptable sobre el tejido normal es un requisito de calidad en la radioterapia del cáncer actual.

ENFERMEDAD SUBCLÍNICA

En la actualidad, el número de clonógenos tumorales presente en las áreas de extensión subclínica de la enfermedad tumoral maligna es desconocido. Teóricamente, asumiendo que el límite superior de la indetectabilidad tumoral clínica es del orden de 10^6 células, es claro que en los pacientes con enfermedad metastásica abierta el número de clonógenos tumorales es superior a 10^6 y en los pacientes con riesgo de enfermedad subclínica dicho número está comprendido entre 10^0 y 10^6 .

En esta última situación, como las micrometástasis crecen exponencialmente, es razonable pensar que su distribución por tamaño o masa celular en el área de riesgo debe ser logarítmica. Así, si $n = 9$, la frecuencia de pacientes afectados por agregados tumorales subclínicos de tumor con 10^0-10^1 , 10^1-10^2 ,... 10^7-10^8 y 10^8-10^9 clonógenos malignos se sitúa en torno al 11% (100%/9) (41).

De acuerdo con esta hipótesis, la respuesta a la radiación de los tumores subclínicos: a) es menos homogénea que la de los tumores clínicos; b) está gobernada por los agregados tumorales de mayor tamaño. Esto quiere decir que, cuando, para el tratamiento de las áreas de enfermedad subclínica de un tumor determinado, se programa un esquema de irradiación de 50 Gy/5 semanas (7x7.D10) el control tumoral por radiación puede alcanzar cifras del 90% si el número de clonógenos tumorales activos a inactivar es $\leq 10^6$. Si en el PTV de un paciente determinado se piensa que pueden existir, en situación subclínica, agregados tumorales cuyo contenido celular clonogénico es del orden de 10^7-10^8 células, la dosis para el control debe ser necesariamente mayor (56-63 Gy dados con el fraccionamiento 5x2 Gy semana, en uno y otro caso, respectivamente).

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA RESPUESTA TUMORAL A LA RADIACIÓN

Algunas de las nociones básicas utilizadas hoy día en el tratamiento con radiación de los tumores malignos descansan en la forma particular de la curva de respuesta tumoral a la adiación. En efecto:

—Exceptuados los tumores radiosensibles, el rango de dosis en el que nos movemos en clínica humana para la consecución de índices de control terapéuticamente útiles se sitúa entre 50 y 80 Gy.

—Para una determinada masa o volumen tumoral, el control tumoral es función de la dosis. Así, un tumor supraglótico de 2 cm de diámetro, tratado con un esquema de irradiación convencional (60 Gy/6 semanas), es susceptible de control en no más del 50% de

los casos. Un incremento discreto de la dosis (70 Gy/7semanas) puede elevar, en cambio, el índice de control a cifras próximas al 90%.

—En la parte final de los esquemas de irradiación comúnmente utilizados en el tratamiento del cáncer, pequeños incrementos de la dosis pueden producir notables incrementos de control. Ello depende de la pendiente de la curva de respuesta. Este hecho tiene una gran importancia clínica pues, si por razones de volumen tumoral, por ejemplo, la dosis total a administrar está próxima al límite de la tolerancia de los tejidos normales de respuesta aguda, es frecuente que el tratamiento se prolongue o se interrumpa para reducir esta. Hacerlo así implica, sin embargo, arriesgar el control tumoral en un buen número de casos.

Por otra parte, desde un punto de vista estructural, en la composición de una determinada masa tumoral entran a formar parte los siguientes grupos celulares: a) clonógenos malignos (células en permanente estado de división constitutivas de la denominada “fracción de crecimiento”); b) células tumorales quiescentes (cinética de proliferación muy lenta), indistinguibles de aquéllas otras que intervienen en el crecimiento tumoral; c) células tumorales diferenciadas en distinto grado y con vida media biológica variable; d) estroma tumoral (tejido conjuntivo, vasos, neovasos, macrófagos, linfocitos y otros elementos celulares no tumorales).

Cuando un tumor así constituido se irradia, la respuesta a la radiación depende, esencialmente, de dos factores: de la cinética de proliferación tumoral y de la vida media biológica de las células tumorales diferenciadas. Los tumores de crecimiento rápido (mayor probabilidad de que sus células se encuentren en una fase sensible del ciclo mitótico en el momento de la irradiación) presentan una importante disminución de volumen tras la irradiación. Los de crecimiento lento pueden ofrecer una rápida respuesta si el grado de pérdida celular de los mismos es elevado. Si la respuesta tumoral a la radiación es rápida se puede concluir, erróneamente, que el control es posible con bajas dosis de radiación. Reducir la dosis total no es aconsejable en tales casos. El elevado porcentaje de fallos locales que puede producirse en tales casos obliga a prescribir la dosis total, no en función del tipo de respuesta observada, sino en función del volumen o masa tumoral inicial a tratar. Esta noción, que debemos a Fletcher (3,23), es de gran trascendencia en la práctica de la radioterapia clínica.

Una débil respuesta tumoral a la radiación suele ser, por último, de difícil interpretación. El cáncer de próstata, la variante “esclerosis nodular” de la enfermedad de Hodgkin, el teratocarcinoma testicular, algunos sarcomas de partes blandas, los adenomas hipofisarios, los cordomas y los tumores del “glomus” carotídeo, constituyen ejemplos de tumores malignos con escasa o mínima respuesta inmediata a la irradiación a pesar de la completa erradicación de sus clonógenos malignos que pueda haber inducido aquélla. En este tipo de tumores, la práctica de biopsias repetidas para seguir el curso evolutivo de la enfermedad (usual en algunos

centros) no es, a mi juicio, aconsejable. Las razones son dos: a) cirugía innecesaria en pacientes con tumores definitivamente curados (es mejor la opción esperar y ver); b) riesgo de necrosis en tejidos ocasionalmente irradiados a elevada dosis.

DOSIS DE TOLERANCIA

Como la radiación produce siempre un cierto tipo de daño sobre el genoma celular, es inevitable que en la irradiación de un tejido corporal cualquiera se produzca un determinado grado de lesión tisular, aceptable unas veces, inaceptable otras, en función del objetivo final alcanzado. Dosis de tolerancia es, en este sentido, la dosis de radiación que administrada con fines de control tumoral genera un índice de complicaciones razonable sobre los tejidos normales de respuesta lenta (42). Una forma común de expresión de la tolerancia a la radiación es la denominada “dosis de tolerancia 5/5” (TD5/5), que define la dosis de radiación que administrada al tejido normal de respuesta lenta irradiado en cada caso induce un índice de complicaciones tardías no superior al 5% en los 5 años siguientes al tratamiento.

SUBUNIDADES FUNCIONALES

Aunque los factores que influyen sobre la dosis de tolerancia son muchos (naturaleza de la complicación, probabilidad de curación, riesgo de metástasis, actitud del paciente y otros), desde un punto de vista radiobiológico los más importantes son dos (24): 1) la radiosensibilidad “intrínseca” de las células “blanco” de cada tejido; 2) la organización de los tejidos irradiados en subunidades funcionales. En la irradiación de áreas importantes de la piel, por ejemplo, la depilación radioinducida ocurre, por lo general, a menor dosis que la necesaria para producir un efecto descamativo. La razón de ello no es que las células basales del folículo piloso y de la epidermis tengan diferente radiosensibilidad. Lo que ocurre es que el número de células constitutivo de la subunidad funcional del folículo piloso es menor que el que forma de la estructura de igual nombre de la piel. De ahí su mayor “radiosensibilidad aparente” a la radiación (13,24).

En algunos tejidos (pulmón, dermis y médula espinal, esencialmente) la organización en forma de subunidades funcionales no es pura o no se encuentra bien establecida. Ello produce algunos problemas de incertidumbre en la radioterapia fraccionada del cáncer que los oncólogos radioterapeutas hemos tratado de resolver mediante el denominado “efecto de volumen”.

EFEECTO DE VOLUMEN

Habitualmente, cuando en el tratamiento de un tumor maligno se irradian grandes volúmenes de tejido, la dosis total suele reducirse de manera empírica para hacer tolerable el tratamiento. En los últimos

años, por ejemplo, el esquema básico de irradiación del cáncer de cabeza y cuello se ha modificado. El cambio ha consistido en la utilización en los esquemas fraccionados de una dosis por fracción de 1.8 Gy en lugar de la dosis por fracción estándar de 2 Gy. El origen del cambio reside en la idea de que, aunque con 1.8 Gy por fracción la irradiación se prolonga algún tiempo más, la tolerancia de la mucosa de las vías aerodigestivas superiores (órgano crítico de respuesta aguda en tales tejidos) mejora claramente sin que el control tumoral quede excesivamente comprometido.

No existe para el “efecto de volumen” una explicación simple ni entre sus causas puede evocarse un factor único. Manifestaciones de su desarrollo son las siguientes (43,44): 1) menor tolerancia de las áreas de lesión de grandes dimensiones; 2) mayor probabilidad de lesión grave para ciertos tipos de lesión [fenómeno especialmente significativo en tejidos (médula espinal y peritoneo visceral, principalmente) cuyas subunidades funcionales se encuentran dispuestas en serie (como los eslabones de una cadena)]; 3) acusada hete-

rogeneidad en la distribución de la dosis [problema frecuente cuando se irradian grandes volúmenes y/o distintos espesores de tejido, agravado por el denominado *double trouble* si al efecto del volumen o del espesor tisular irradiados se añade el producido por dosis por fracción elevadas]; 4) disminución de la reserva funcional orgánica en forma proporcional al volumen irradiado [situación que se presenta con frecuencia en la irradiación de los tumores torácicos, en la cuál dosis de radiación moderadas (50 Gy/5 semanas) conducen a la insuficiencia funcional del tejido pulmonar irradiado].

CORRESPONDENCIA:

Vicente Pedraza Muriel
Servicio de Radioterapia y Oncología
Hospital Clínico Universitario
Avda. del Doctor Oloriz
18015 Granada
e-mail: vpedraza@ugr.es

BIBLIOGRAFÍA

- Baclesse F. Clinical experience with ultrafractionated radiotherapy. Progress in Radiation Therapy. New York: Grune Stratton; 1958. p. 128-48.
- Paterson R. The treatment of malignant diseases by radiotherapy. Baltimore: Williams Wilkins; 1963.
- Fletcher GH. Keynote address: The scientific basis of the present and future practice of clinical radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 1073-82.
- Withers HR. Biological basis for altered fractionation schedules. Cancer 1985; 55: 2086-95.
- Fowler JF. The linear-cuadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br J Radiol 1989; 62: 679-84.
- Tubiana M, Dutreix J, Wambersie A, Bewley DK. Introduction to Radiobiology. London: Taylor Francis; 1990.
- Johns HE, Cunningham JR. The physics of radiology. 4th edition. Springfield: Charles C Thomas; 1983.
- Lea DE. Action of radiation on living cells. 2nd edition. Cambridge: Cambridge University Press; 1955.
- Kellerer AM, Rossi HH. RBE and the primary mechanism of radiation action. Topics Radiat Res 1972; 8: 3529-37.
- Alper T. Cellular Radiobiology. London: London University Press; 1979.
- Hall EJ. The Physics and Chemistry of Radiation Absorption. Radiobiology for the Radiologist. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2000. p. 5-16.
- Ward JF. DNA damage produced by ionising radiation in mammalian cells: Identities, mechanisms of formation and repairability. Prog Nucl Acids Res Mol Biol 1988; 35: 95-125.
- McBride WH, Withers HR. Biologic Basis of Radiation Therapy. In: Principles and Practice of Radiation Oncology. Perez CA, Brady LH, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editors. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2004. p. 96-136.
- Puck TT, Markus PI. Action of X-rays on mammalian cells. J Exp Med 1956; 103: 653-66.
- Elkind MM, Sutton H. X-ray damage and recovery of mammalian cells in culture 1959; 184: 1293-5.
- Hewitt HB, Wilson CW. A survival curve for mammalian leukemia cells irradiated in vitro. Br J Cancer 1959; 13: 69-75.
- Hall J. Cell Survival Curves. Radiobiology for the Radiologist. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2000. p. 32-50.
- Joiner M. Models of radiation cell killing: target theory. In: Basic Clinical Radiobiology. 3rd edition. Steel GG, editor. London: Edward Arnold; 2002. p. 64-70.
- Chadwick KH, Leenhouts HP. A molecular theory of cell survival. Phys Med Biol 1973; 13: 78-87.
- Kellerer AM, Rossi HH. A generalized formulation of dual radiation action. Radiat Res 1978; 75: 471-88.
- Pedraza V. The biological basis of fractionation in radiotherapy. Rev Oncol 2002; 4: 161-5.
- Dutreix J, Wambersie A, Bounik C. Cellular recovery in human skin reactions: Applications to dose, fraction number and overall time relationships in radiotherapy. Eur J Cancer 1973; 9: 159-67.
- Fletcher GH. Oncology, Radiation Therapy and Radiobiology. Doctor “honoris causa” Lecture. Granada: Granada University Press; 1981.
- Withers HR, McBride WH. Radiation effects on normal tissues. Font Radiat Ther Oncol 1999; 32: 1-18.
- Withers HR. The Four R's of Radiotherapy. In: Advances in Radiation Biology. Lett JT, Adler H, editors. New York: Academic Press; 1975. p. 241-5.
- Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. Acta Oncol 1988; 27: 131-46.
- Pedraza V, Guerrero-Tejada R, Luna del Castillo JD. Time-dose response relationships in postoperatively irradiated patients with head and neck squamous cell carcinomas. Radiother Oncol 2001; 60: 137-45.
- Peters L, Withers HR. Applying radiobiological principles to combining modality treatment for head and neck cancer. The time factor. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 59: 831-6.
- MacKillop WJ, Bates JHT, O'Sullivan MB, Withers HR. The effect of delay in treatment on local control by radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34: 243-50.
- Al-Dweri FMO, Guirado D, Lallena AM, Pedraza V. Effect on tumour control of time interval between surgery and postoperative radiotherapy: An empirical approach using Montecarlo simulation. Phys Med Biol 2004; 49: 2829-39.
- Fowler JF, Lindstrom M. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23: 457-67.
- Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and isoeffect relationships for normal tissue responses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982; 8: 1981-97.
- Withers HR. Contrarian concepts in the progress of radiotherapy

- (Failla Memorial Lecture). *Radiat Res* 1989; 119: 395-412.
34. Pedraza V. The impact on oncology of the interaction of radiation therapy and radiobiology. *Clin Transl Oncol* 2006; 8: 83-93.
 35. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 1095-101.
 36. Duchesne GM, Peters LJ. What is the α/β ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 747-8.
 37. Wang JZ, Leung SW, Chen HC, et al. The correlation of acute toxicity and late rectal injury in radiotherapy for cervical carcinoma: Evidence suggestive of consequential late effect (CQLE). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 95-101.
 38. Dorr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol* 2001; 61: 223-31.
 39. Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol* 2005; 44: 265-76.
 40. Pedraza V. Dose-time relationships in fractionated radiotherapy for cancer. *Rev Oncol* 2003; 5: 49-54.
 41. Withers HR, Suwinski R. Radiation dose response for subclinical metastases. *Semin Radiat Oncol* 1998; 8 (3): 224-8.
 42. van der Kogel AJ. Radiation response and tolerance of normal tissues. In: *Basic Clinical Radiobiology*. 3rd edition. Steel GG, editor. London: Edward Arnold; 2002. p. 30-41.
 43. Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 751-9.
 44. Stewart FA, van der Kogel AJ. Volume effects in normal tissues. In: *Basic Clinical Radiobiology*. 3rd edition. Steel GG Editor. London: Edward Arnold; 2002. p. 42-51.