

Radioterapia

Eduardo LANZOS GONZÁLEZ, Pedro FERNÁNDEZ LETÓN
y Carmen CARPIO GARCÍA

Servicio de Oncología Radioterápica.
Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid

1. AVANCES TECNOLÓGICOS

La radioterapia actual requiere contar con equipos de alta tecnología y con el concurso multidisciplinar de profesionales, oncólogos, radioterapeutas, radiofísicos, técnicos en radioterapia, cada vez con un mayor grado de especialización.

Los equipos más frecuentemente utilizados en oncología radioterápica son los siguientes: simulador, tomógrafo computerizado, sistema de planificación de radioterapia y acelerador de partículas.

El tratamiento radioterápico comienza a prepararse toda vez que el paciente ha sido diagnosticado y estadiado. El oncólogo radioterápico decide los volúmenes de tratamiento y las dosis que es necesario dar a cada volumen para conseguir la curación de la enfermedad.

Dada la necesidad de determinar con alta precisión la posición de todo el volumen a tratar, es imprescindible que al paciente se le realice una tomografía axial computerizada (TAC) sobre el volumen a tratar y las zonas colindantes. Ya que las estructuras pelvianas pueden cambiar en función de la posición que adopte el paciente, el TAC será realizado en las mismas condiciones en que el paciente va a ser tratado en la Unidad de Teleterapia.

Toda la información aportada por el TAC debe ser visualizada por el oncólogo radioterapeuta, y en ella evaluará la situación del tumor y las áreas de posible drenaje linfático.

La presentación de las imágenes de TAC es realizada en planos transversales, en cada uno de ellos será necesario delimitar las áreas tumorales y del volumen blanco (incluye la zona tumoral, más un margen de seguridad que permita tratar al tumor o al lecho tumoral con absoluta garantía).

Las imágenes de TAC se trasladan a un sistema planificador de tratamientos. Este equipo cuenta con un ordenador central, y con un sistema para adquirir las imágenes de TAC. El más utilizado es un lector de discos, el cual, permite trasladar las imágenes del TAC directamente al planificador. Una vez en éste podemos manejar las imágenes, una a una. Variando las densidades podemos determinar con gran precisión en cada plano el volumen del tumor, volumen blanco y órganos críticos que pueden ser expuestos a radiación.

El sistema de planificación reconstruirá en tres dimensiones los volúmenes determinados en cada plano. Es por ello que seremos capaces de visualizar en el espacio el tumor, y los órganos críticos. Al mismo tiempo será posible visualizar estos volúmenes desde cualquier posición relativa al paciente (Anterior, posterior, lateral, oblicuo, etc.). Toda vez que es conocido el volumen blanco, y los órganos críticos el Radiofísico realiza en el planificador la dosimetría.

1.1. Planificadores Tridimensionales de Radioterapia

Incluye unos programas de cálculo que permiten reconstruir en el espacio volúmenes a partir de cortes de TAC. Al mismo tiempo serán capaces, a partir de los números de Hounsfield del TAC, de determinar las densidades de los tejidos en cada corte, y a partir de éstos la de los volúmenes seleccionados. Antes de introducir los datos del TAC al planificador, se introducirá la información dosimétrica de los haces de radiación de las unidades de teleterapia (Aceleradores lineales, unidades de cobalto 60).

Con todos estos parámetros el planificador es capaz con sus correspondientes algoritmos, de calcular en los diversos puntos del volumen seleccionado la dosis absorbida.

Cuando se utilizan dos o más haces, en cada punto se calcula la dosis que recibe; uniendo puntos de igual dosis se construyen las líneas de igual dosis (isodosis). Cuando se reconstruye en el espacio los volúmenes a partir de los planos del TAC, el planificador es capaz de realizar una reconstrucción tridimensional de las líneas de isodosis y podremos evaluar con gran precisión las dosis que reciben el volumen tumor, volumen blanco y los órganos críticos próximos a estos últimos.

También seremos capaces de estudiar la homogeneidad de las dosis en cada volumen, pudiéndose establecer histogramas que nos relacionen cada volumen con la dosis.

El conjunto de operaciones que nos llevan a determinar la dosis de radiación, debe de realizarse con gran precisión y según las recomendaciones internacionales (Comisión Internacional de Unidades Radiológicas ICRU), en su Informe número 24 determina que la incertidumbre asociada a la dosis en un proceso radioterápico debe de ser menor del 5 %.

1.2. Unidades de simulación

Toda vez que en el planificador hemos seleccionado la técnica de irradiación para el paciente estudiado, es necesario comprobar mediante radiografías convencionales que los haces de radiación utilizados en la planificación pasa por las estructuras que hemos determinado en el TAC. Cada haz de radiación tiene unas características geométricas las cuales afectan a la distancia del foco de radiación al paciente, tamaño del haz de irradiación, ángulo de incidencia del haz de radiación y giro del colimador del haz.

Las actuales Unidades de simulación disponen de un sistema radiográfico, el cual permite la realización de placas a distintas distancias foco superficie en función de las características de cada haz.

Todos los datos de cada radiografía son mostrados en una pantalla y pueden ser almacenados en un ordenador, y desde éste transmitidos al planificador de radioterapia.

En la actualidad se están implantando en los Servicios de Oncología Radioterápica Simuladores virtuales, los cuales permiten en primer lugar realizar cortes tomográficos a todos los pacientes que van a ser subsidiarios de tratamiento radioterápico.

Un simulador virtual consta de: un equipo simulador (TAC), de un sistema de planificación de tratamiento 3D compatible con el simulador y de un sistema de imagen en la unidad de tratamiento. Para el tratamiento de pacientes urológicos será preciso la realización de cortes tomográficos transversales, sobre los cuales se van a delimitar los volúmenes a irradiar y los órganos críticos. A partir de estos cortes se pueden reconstruir radiografías digitales, las cuales serán las placas de simulación de los haces de radiación con sus mismas características geométricas.

Mediante reconstrucción por el propio programa se pueden ver el «ojo del haz», es decir exactamente lo que vería un observador que se situase en el foco del haz de radiación, y por tanto se delimitarían las estructuras que son objeto de la irradiación para cada haz.

Una vez realizada la planificación del paciente, es posible la reconstrucción tridimensional de todas las estructuras (vejiga, recto, cabeza, femorales, etc.), y de los propios haces de radiación.

El simulador (TAC), dispone de centradores láseres para la correcta colocación del paciente y de las mismas características que los utilizados en las unidades de tratamiento.

Los simuladores TAC tendrán las siguientes características: a) Un anillo de diámetro superior a los TAC de diagnóstico. Esto es absolutamente necesario para que la posición de tratamiento no se altere cuando se realice la exploración. Fundamentalmente en localizaciones de tórax en donde es necesario colocar los brazos hacia arriba para poder realizar las tomografías, sin embargo, en el tratamiento la posición es con los brazos paralelos al tórax. b) Mesa simulador plana, como lo son las de las Unidades de Teleterapia, por lo tanto, permite tener una reproductibilidad adecuada.

En estas condiciones se reconstruyen imágenes axiales transversales y las imágenes del «ojo del haz» para cualquier ángulo del brazo, y con la divergencia adecuada para cada haz utilizado.

Las ventajas por tanto de utilizar este tipo de equipos son: a) El tomógrafo se encuentra en el propio Servicio de Oncología Radioterápica con lo cual no se depende de otros Servicios y permite conocer con gran precisión los volúmenes a irradiar. b) Permite realizar correcciones por heterogeneidad de los tejidos para los cálculos dosimétricos. c) Precisión en la dosis solo asegurada si los algoritmos de cálculos utilizados son aplicados a estructuras reales como son las obtenidas mediante la tomografía axial.

1.3. Aceleradores lineales

Los aceleradores lineales de electrones son cada día empleados con más frecuencia en los tratamientos de tumores urológicos. Fundamentalmente debido a las características energéticas de los haces de fotones de los cuales disponen.

Los aceleradores actuales tienen haces de fotones multienergéticos, entre dos y tres energías, con gran capacidad de penetración en los tejidos. Cuanto mayor es la energía, mayor será la capacidad de penetración. Estos equipos disponen de dispositivos informáticos, los cuales permiten controlar todos los parámetros de los haces de irradiación aumentando día a día los niveles de seguridad intrínsecos en los propios equipos.

Al mismo tiempo los controles dosimétricos de estos equipos son tales que nos permitirán deliberar dosis de radiación con incertidumbres iguales o menores de un 5 %.

Los datos tanto dosimétricos, como geométricos de cada paciente que son determinados en la planificación y en la simulación de los haces de radiación a utilizar en cada irradiación son almacenados en disquetes, los cuales son utilizados cuando el paciente va a ser sometido a una terapia. Es por ello que cuando vayamos a irradiar a un paciente leeremos en la Unidad Central cada disquete y automáticamente el Acelerador seleccionará la energía planificada, tamaño del haz a utilizar, posición del brazo y colimador del acelerador, tasa de dosis y unidades monitoras para cada haz. Se situará al paciente a la distancia foco superficie determinada en la planificación y automáticamente el acelerador seleccionará el resto de los parámetros geométricos y dosimétricos.

Una vez que se proceda a la irradiación quedará registrada en el disquete de cada paciente la dosis suministrada sumándose progresivamente cada sesión de tratamiento.

Los nuevos aceleradores disponen de cuña móvil los cuales permiten utilizar estos deformadores del haz, de forma automática y para cualquier ángulo de cuña posible.

Dado que en muchos casos es necesario proteger órganos dentro de los

haces de radiación es necesario utilizar material de alta densidad capaz de frenar la radiación en los volúmenes que no deseamos irradiar. Para cada paciente se utiliza un blindaje individualizado con la forma y tamaño en función del órgano a proteger y de acuerdo a la energía con que es irradiado. Al mismo tiempo estos blindajes tienen la divergencia del haz adecuado al lugar donde son ubicados.

Los materiales utilizados en la conformación son aleaciones de bajo punto de fusión que permiten la fusión a temperaturas próximas a los 70°C. Los blindajes son situados a la salida de los colimadores y fijados en el cabezal del acelerador de acuerdo a un sistema propio de cada fabricante.

Actualmente se encuentra en desarrollo un sistema de colimación denominado «multihaja» que permite realizar conformaciones de haces de forma irregular y directamente ubicado en los propios colimadores del acelerador, con lo cual automáticamente se puede desarrollar una colimación individual y divergente sobre cada paciente. Este sistema automático permite de forma rápida la realización de campos irregulares evitando la preparación de blindaje de bajo punto de fusión con los consiguientes ahorros de personal y de tiempo.

Otra característica de la actual generación de aceleradores es la disponibilidad de un sistema adicional llamado de imagen real. Cuando el paciente comienza el tratamiento en el acelerador lineal, es necesario verificar mediante la realización de una exposición a una placa con el propio haz de la terapia de la coincidencia del haz real con el haz de la simulación.

Hoy en día los aceleradores lineales de electrones pueden aprovechar la energía de los fotones para la obtención de imágenes a tiempo real, similar a la cadena de imagen utilizada en los equipos de Rayos X. De esta forma se pueden comprobar en cada sesión de tratamiento los volúmenes de irradiación, al mismo tiempo que se puede realizar una comprobación en tiempo real con los volúmenes planificados. Se establece un programa de control de calidad que permite aumentar la precisión respecto de los volúmenes de tratamiento.

Finalmente existen aceleradores de partículas que permiten la obtención de isótopos de vida corta, cada vez más utilizados en la exploración del metabolismo tumoral, lo cual supone una gran ventaja tanto en el diagnóstico precoz como en el estudio de extensión de la enfermedad.

1.4. Curioterapia

La aplicación de las fuentes radiactivas en el tratamiento de los tumores se conoce desde principios de este siglo y tiene gran predicamento en el tratamiento de algunos tumores urológicos (vejiga, próstata, pene, etc.). Existen dos tipos de fundamentales de aplicaciones en el campo que nos ocupa: *curioterapia intersticial* o introducción quirúrgica de fuentes radiactivas en el tumor, y la *curioterapia metabólica* como su nombre indica mediante el aprove-

chamiento de una vía metabólica, y sustitución de alguno de sus átomos por un isótopo del mismo, sin modificar ninguna línea fisiológica.

La aplicación de un tratamiento con curieterapia en urología requiere de una infraestructura específica, de la existencia de una hospitalización en condiciones de protección, y de un personal a tal efecto especializado.

En general la aplicación tiene lugar en un radioquirófano, que es una sala de cirugía especialmente acondicionada (equipo de rayos X con dos tubos que permitan proyecciones ortogonales a grandes distancias e intensificador de imagen, laboratorio anexo de fuentes radiactivas, monitorización ambiental a radiaciones ionizantes, y demás servidumbre de quirófano). En esta sala se practica la cirugía que es necesaria para la introducción de las fuentes radiactivas en el tumor, la verificación y/o rectificación del implante y la toma de datos necesaria para la dosimetría. Por tanto no existe exposición superior a la de cualquier otro acto quirúrgico que requiera la utilización de los rayos X.

El paciente, una vez recuperado de su inmediato postoperatorio y anestesia, es trasladado a unas habitaciones al efecto preparadas, donde se lleva a efecto la irradiación. Previamente se ha realizado la dosimetría, y preestablecido el tiempo para administrar la dosis necesaria. A las mismas accede para sus cuidados médicos y de enfermería el personal especializado, pudiendo recibir visitas limitadas en el tiempo para no sobrepasar dosis admisibles.

En general el tiempo radiactivo se realiza mediante sistemas de carga diferida, es decir, eyectores de fuentes radiactivas, que transportan éstas entre un contenedor y la aplicación quirúrgica practicada. El isótopo más empleado es el iridio-192 que suele emplearse a baja o alta tasa de dosis con ventajas o inconvenientes según el tipo de localización y dosis requerida.

2. APLICACIONES CLÍNICAS

2.1. Diagnósticos: Estudio de Extensión

Los estudios de extensión tumoral y la evaluación de la terapia en Urología Oncológica han experimentado un avance considerable con la incorporación de técnicas como la tomografía computarizada, resonancia magnética u otras técnicas radiológicas, así como por la cuantificación de marcadores tumorales más específicos, como el PSA en cáncer de próstata y α -fetoproteína y β HCG en tumores germinales. Pero a pesar de los progresos, el seguimiento y, sobre todo, el diagnóstico de extensión tumoral presenta aún importantes limitaciones. Es ánimo general disponer de métodos clínicos, no invasivos, que nos den una idea precisa en cada paciente, de la extensión tumoral o de la presencia o no de recidiva. Esto es importante a la hora de decidir determinadas pautas o plantear cambios terapéuticos.

Todo lo anterior justifica la investigación de otros tipos de exploraciones,

capaces de estudiar el metabolismo molecular, como es el caso de la tomografía por emisión de positrones (PET). Esta técnica ofrece información muy precisa de parámetros de importancia diagnóstica y terapéutica, como la perfusión y el metabolismo tumoral, la actividad de replicación del DNA, etc. El PET aporta ventajas a la hora de reconocer el tejido tumoral del no tumoral, la fibrosis post-irradiación o post-cirugía, o incluso determinados grados de malignidad en algunos tumores. La tendencia actual se dirige hacia la integración de la imagen metabólica dada por la PET, y la imagen anatómica, mejor definida por el CT o RM, práctica que se va incluyendo en los protocolos de aquellos centros que disponen de dichas tecnologías, por ejemplo, en el cáncer vesical^{1,2}.

Radiotrazadores. Los radiotrazadores PET deben cumplir los siguientes requisitos: fijarse al tumor en relación directa con el grado de malignidad, permanecer dentro de tumor durante un período suficientemente largo, poder distinguir heterogeneidades (necrosis, quistes, fibrosis), ofrecer una calidad de imagen adecuada y permitir la cuantificación del radiotrazador incorporado al tumor. La oferta es cada vez más amplia: entre los compuestos con afinidad metabólica destacan la fluor-desoxiglucosa marcada con ¹⁸F (¹⁸FDG), el oxígeno (¹⁵O), la ¹¹C-metionina, el ¹³N-glutamato y la ¹¹C-timidina; entre los marcadores de perfusión tumoral tenemos el agua (H₂¹⁵O), el dióxido de carbono (C¹⁵O₂) y el amoníaco (¹³NH₃). También hay trazadores de hipoxia celular (¹⁸F-MISO), de receptores hormonales y de agentes quimioterápicos.

TABLA I
Radiofármacos más frecuentes en oncología

<i>Función detectada</i>	<i>Isótopo</i>	<i>Radiofármaco</i>
Metabolismo		
– Glucosa	¹⁸ F	FDG(¹⁸ F-GD)
– Oxígeno	¹⁵ O	Oxígeno(¹⁵ O)
– Proteínas: Aminoácidos	¹¹ C	Metionina(¹¹ C-Metionina)
y síntesis proteica	¹¹ C	Leucina(¹¹ C-Leucina)
	¹³ N	Glutamato(¹³ N-Glutamato)
– Poliamidas	¹¹ C	Putrescina(¹¹ C-Putrescina)
– Ac. Nucleicos (Replicación DNA)	¹¹ C	Timidina(¹¹ C-Timidina)
Perfusión vascular	¹⁵ O	Agua (H ₂ ¹⁵ O)
	¹⁵ O	Dióxido de carbono (C ¹⁵ O ₂)
	¹³ N	Amoníaco (¹³ NH ₃)
Receptores hormonales	¹⁸ F	Estradiol (¹⁸ F-Estradiol)
Hipoxia celular	¹⁸ F	Misonidazol (¹⁸ F-FMISO)
Quimioterápicos	¹⁸ F	Fluoruracilio (¹⁸ F-FU)
	¹⁸ F	Fluoridina (¹⁸ F-FudR)

La ^{18}F -ACG es el marcador del metabolismo tumoral de uso más extendido. Se incorpora a la célula, como la glucosa, para después sufrir la acción de la hexoquinasa y transformarse en FDG-6-fosfato, que no es degradada por procesos metabólicos posteriores. Por lo tanto, el depósito tisular de ^{18}F FDG es proporcional al consumo tisular exógeno de glucosa y refleja tanto la vía glucolítica como la glucogenolítica dentro del metabolismo energético de los tejidos³. Recordemos que la mayor parte de las neoplasias tienen una glicolisis aeróbica acelerada en relación directa con el crecimiento tumoral, y la vía shunt de la pentosa monofosfato contribuye a un consumo de glucosa cuatro veces mayor en los tejidos tumorales que en los sanos. También en esta vía se ha encontrado participación de la FDG.

Cuantificación de los estudios PET: Una de las grandes ventajas del PET, es que se trata de la única técnica de imagen que permite realizar el registro de una señal representativa de un determinado proceso metabólico, aplicando además una corrección de la atenuación de los tejidos por medio de la imagen de transmisión. Otra técnica consiste en medir el acúmulo del radio-trazador en el tumor, mediante un análisis semicuantitativo de imágenes⁴. Otro método alternativo, sencillo y útil, son las imágenes paramétricas con la ^{18}F FDG, capaces de detectar los cambios de los procesos de defosforilización.

Muchos investigadores se valen de un simple análisis visual, con buenos resultados prácticos. El desarrollo de modelos matemáticos seguros y fiables por cada marcador y tumor, es no obstante, uno de los objetivos principales de los programas de investigación PET.

Aplicaciones clínicas: Las posibilidades clínicas de la PET, van en relación al diagnóstico, control y seguimiento tumoral.

Diagnóstico de malignidad: La captación del ^{18}F FDG por el tejido tumoral es el índice metabólico más utilizado para determinar el grado de malignidad y establecer un factor pronóstico. Pero no siempre existe una correlación estrecha entre este criterio metabólico y las características histopatológicas, porque los requerimientos del tumor pueden variar con factores relacionados con el huésped. La ^{11}C -metionina parece ser más específica a la hora de valorar el grado de malignidad. También la timidina marcada, como indicador de la síntesis de DNA, es muy útil para diferenciar aquellos tumores con rápido crecimiento celular⁶.

Diagnóstico de recurrencia tumoral: Los estudios con ^{18}F FDG han demostrado grandes posibilidades a la hora de detectar recurrencias en pacientes con tumores colorrectales y cerebrales, pero no ha sido probado en neoplasias urológicas².

Control terapéutico: Los indicadores de respuesta terapéutica, utilizados en la práctica clínica para tumores urológicos son el CT, RM, ecografía, evolución de los niveles séricos de marcadores (PSA, α -fetoproteína, β -HCG) o visualización de los focos metastásicos en hueso con gammagrafía. Interpretados individualmente tienen sus limitaciones, ya que la reducción del tamaño tumoral no indica que desaparezca su actividad biológica.

En PET confluyen las siguientes informaciones: localización, tamaño, me-

tabolismo energético, dependencia hormonal y perfusión vascular del tumor. La cuantificación de la actividad hormonal en el cáncer de próstata debe ser incluida en estudios, como ya lo ha sido en el cáncer de mama. En este campo, los resultados de las imágenes PET con estrógenos marcados, han demostrado una excelente correlación con la concentración en sangre de receptores estrogénicos, así como una especificidad y un valor predictivo positivo muy altos para detectar la presencia de enfermedad⁷. Su aplicación clínica más interesante en el campo de la Urología, probablemente sea establecer el interés de la terapia antiandrogénica y la respuesta en cada paciente.

2.2. Terapia

2.2.1. Radioterapia intraoperatoria

Entre las técnicas radioterápicas experimentales, la radioterapia intraoperatoria constituye un área de considerable interés como modalidad innovadora en el tratamiento de ciertas neoplasias. Consiste en la administración de una dosis única (en el rango de 10 a 25 Gy) de radioterapia con electrones dada intraoperatoriamente al lecho tumoral, área de enfermedad residual o de potencial extensión microscópica. Teóricamente, la radioterapia intraoperatoria puede mejorar el índice terapéutico (margen entre control tumoral y toxicidad de tejidos sanos) por dos razones. Primero, permite una visualización directa del tumor, con lo que el volumen a irradiar (volumen blanco), se puede definir de manera precisa. Segundo, puede excluir totalmente o en gran parte los tejidos normales limitantes de dosis, mediante movilización de órganos, protección y/o selección de energía y bolus.

Todo lo cual supone ventajas respecto a la radioterapia externa convencional, donde el volumen blanco es a veces difícil de definir de manera precisa (esto mejorará con el desarrollo de las técnicas de estereotaxia y dosimetría tridimensional), y donde la dosis total está a menudo limitada por la tolerancia de tejidos sanos adyacentes⁸.

Objetivo: La meta final de la radioterapia intraoperatoria es la consecución del control locorregional del tumor. La recidiva local constituye un suceso muy problemático y a menudo catastrófico en oncología, que ocurre con más frecuencia de la deseada y en el que en muy pocas ocasiones se consigue la curación. Por ello, se investiga en nuevas estrategias o en mejora de las ya conocidas, para incrementar el índice terapéutico de neoplasias en las que la terapia convencional no obtiene resultados satisfactorios.

Indicaciones: La radioterapia intraoperatoria está indicada en el tratamiento de pacientes en los cuales un tumor localmente avanzado es considerado irreseccable. También está indicada cuando el tumor es reseccable pero hay altas posibilidades de que quede enfermedad residual (macroscópica o microscópica).

La radioterapia intraoperatoria aparece como una excelente técnica de

intensificación donde otras terapias de sobreimpresión son más peligrosas o menos apropiadas⁹. Así, en ciertas áreas anatómicas como retroperitoneo y pelvis, ninguna terapia de boost puede competir con la irradiación intraoperatoria, en la definición del volumen a tratar, en la homogeneidad en la distribución de dosis y en la protección de órganos limitantes de dosis. La elección entre diferentes energías de electrones y la aplicación de bolus permite conseguir la dosis prescrita a la profundidad deseada.

Tolerancia al tratamiento: La tolerancia de los tejidos adyacentes al tumor a menudo limita la dosis a administrar en pelvis y abdomen. Los órganos limitantes de dosis en estas localizaciones son: riñones, uréteres, vejiga, grandes vasos, intestino, hígado, plexo lumbosacro y nervio ciático.

Con la radioterapia intraoperatoria se puede y se debe excluir tantos tejidos sanos como sea posible del campo de irradiación. Un conocimiento preciso sobre radiobiología en radioterapia intraoperatoria es imprescindible. Diversos estudios experimentales sobre tolerancia de tejidos normales han sido llevados a cabo en animales (generalmente perros), para simular la situación clínica de su aplicación en abdomen, pelvis, retroperitoneo y mediastino.

Respecto a la tolerancia de órganos genitourinarios, el riñón muestra atrofia parenquimatosa y necrosis con dosis mayores de 20 Gy, los uréteres desarrollan fibrosis por encima de 30 Gy (ó 20 Gy en tratamiento combinado con radioterapia externa), y se puede desarrollar estenosis en la unión urétero-vesical con dosis mayores o iguales a 30 Gy. En la aplicación de la radioterapia intraoperatoria en tumores retroperitoneales, es importante saber el daño potencial en aorta y vena cava: fibrosis por encima de 30 Gy (20 Gy si se asocia a 50 Gy de radioterapia externa)¹¹. En intestino delgado y grueso se produce ulceración mucosa y fibrosis de la muscularis con dosis de 20 Gy. Más de 20 Gy en radioterapia intraoperatoria producen estenosis de la vía biliar y cambios secundarios de cirrosis biliar. Por último, los nervios periféricos, particularmente el plexo lumbosacro y nervio ciático son tejidos limitantes de dosis, debiéndose excluir en lo posible; en cualquier caso no pueden recibir dosis superiores a 20 Gy.

Técnica: La radioterapia intraoperatoria requiere una dedicación institucional especial para proporcionar el equipo necesario. En primer lugar se necesita una mesa quirúrgica, a la que se han añadido unos motores que permitan el movimiento en todas las direcciones y frenos hidráulicos para asegurar la posición.

Se dispondrá además de una gama de aplicadores de electrones para el acelerador, realizados en material acrílico y rodeados de una capa de aluminio estéril cuando se introducen en el lecho quirúrgico. El aplicador se elegirá en cada caso para un buen ajuste a la topografía del tejido y al volumen tumoral, y mediante un adaptador, se inserta en la cabeza del acelerador. El ajuste de la colimación se obtiene mediante potenciómetro a cada lado del adaptador, y la atenuación del haz se consigue por la interfase acrílico-plomo-acrílico en la trayectoria del haz.

La verificación del campo viene dado por una cámara de televisión enfocada al aplicador y espejos fuera y dentro del adaptador⁸.

Cirugía: Un punto imprescindible es la presencia del oncólogo radioterápico desde el inicio del acto quirúrgico. La exposición quirúrgica para radioterapia intraoperatoria debe ser amplia y la manipulación del lecho tumoral se realiza previamente, con especial cuidado para conseguir una buena hemostasia, ya que la sangre absorbería los electrones, además de dificultar la alineación del campo. Cuando la resección se ha completado, el paciente se sutura temporalmente y se traslada al bunker del acelerador que debe estar muy próximo al quirófano. El campo quirúrgico es abierto de nuevo para que el oncólogo radioterápico coloque los bolus y láminas plomadas de protección, donde se considere necesario. A continuación el aplicador se monta en el acelerador y se coloca cuidadosamente en el campo a irradiar; a su vez el aplicador sirve para ejercer tracción sobre los tejidos, finalmente, la mesa de radioterapia intraoperatoria se ajusta en la posición adecuada, y visualizaremos el campo con el sistema de televisión. La última fase es la de irradiación, una vez que abandona todo el personal la sala de tratamiento, dejando al paciente con monitorización remota de anestesia. La dosimetría es realizada por un experto equipo de físicos, obviando ahora los detalles técnicos⁸.

Antes de realizar el cierre definitivo, se dejan clips metálicos que sirvan de localización para la radioterapia externa.

Resultados clínicos: En Estados Unidos, Europa y Japón se han realizado trabajos prospectivos que incluyen radioterapia intraoperatoria en el protocolo terapéutico del cáncer gástrico, pancreático resecable o irresecable, colorrectal avanzado y de sarcomas retroperitoneales. También hay estudios sobre sarcomas en extremidades, cáncer de pulmón y cáncer de cabeza y cuello. Hasta la actualidad, salvo el estudio en sarcomas retroperitoneales, no hay publicaciones acerca del uso de radioterapia intraoperatoria en el campo de la urología.

En 1993 se dieron a conocer los resultados finales del estudio prospectivo y randomizado de radioterapia intraoperatoria, en sarcomas retroperitoneales llevado a cabo en el NCI¹². El protocolo incluía resección completa del tumor como primer paso. Cuarenta y ocho pacientes fueron randomizadas, de los cuales 13 fueron desestimados por diversas causas (sarcomatosis intraperitoneal, irresecabilidad, o histología no sarcomatosa). Un brazo se trataba con radioterapia intraoperatoria 20 Gy y radioterapia externa 35-40 Gy y el otro brazo recibía 50-55 Gy con radioterapia externa exclusiva.

La supervivencia media de los pacientes fue similar en ambos brazos: 45 meses para radioterapia intraoperatoria más radioterapia externa y 52 meses para teleterapia exclusiva. Asimismo, las tasas de recurrencia resultaron semejantes 67 % y 80 % respectivamente. Los pacientes que recibieron radioterapia intraoperatoria tuvieron una tasa de control local más alta; los fracasos locales en este grupo fueron 6/10, mientras que 16/16 pacientes tras radioterapia externa sólo tuvieron recurrencia local ($p < 0,05$). Además la tasa de pacientes que sufrieron enteritis aguda y crónica es significativamente más alta en los pacientes que no recibieron radioterapia intraoperatoria.

La radioterapia intraoperatoria, por tanto, es una técnica probablemente más efectiva como boost administrada en protocolo combinado, capaz de proporcionar altas tasas de control local, beneficiando a muchos pacientes con cáncer. Es imprescindible para su desarrollo la concienciación de las instituciones sanitarias y una excelente coordinación entre urólogos y oncólogos radioterápicos.

2.2.2. Radioterapia estereotáxica

Aun cuando pueda parecer que la radioterapia estereotáxica es un desarrollo de nuestros días, esto no es así, pues en cierta manera ya era conocida desde casi las primeras aplicaciones de los rayos (X) con finalidad terapéutica. Recordemos que en un principio la disponibilidad instrumental correspondía solamente a lo que hoy conocemos como radioterapia de ortovoltaje, es decir, radiación electromagnética de hasta 400 Kv. Con tales equipos la absorción de la radiación sobre la materia se hace principalmente por efecto fotoeléctrico y depende de la densidad de los diferentes tejidos atravesados, lo cual quiere decir que el porcentaje de energía absorbida era mayoritario en los primeros planos corporales, respecto de la profundidad, estableciéndose lo que fue conocido como la *barrera de la piel*, con el fin de alcanzar una buena relación entre la dosis tumor y la dosis de superficie, es decir, aportar la mayor dosis posible en profundidad se establecieron dos caminos: el de la *carrera de las altas energías* y el de la *técnica de movimiento*.

En cualquier sentido la aportación europea fue inigualable, permitiendo de una parte alcanzar mayores energías que culminan en la tesis de Wideröe, sobre la aceleración circular de los electrones. De otra parte, el empleo de elementos adicionales al haz de irradiación (filtros) permiten mejorar su calidad, así como el uso de múltiples puertas de entrada, logran aumentar la dosis en el tumor sin sobrepasar la tolerancia de los tejidos y órganos sanos.

En el viejo continente se desarrolló principalmente la carrera cinética, mientras que en América evoluciona la de las altas energías, y aceleradores, en virtud de la importación de cerebros y de su mejor situación económica.

Históricamente el primer modelo de irradiación de movimiento fue el ideado por Khol¹³, en 1986. Con esta técnica, el tubo de rayos X en una determinada inclinación, regulable a voluntad, puede girar alrededor de un eje vertical de forma que el haz central pasase siempre sobre el tumor que constituye el centro de referencia, sobre la piel siempre se describe un anillo o corona circular.

Pohl¹³ en 1913 ideó un mecanismo capaz de considerar el tumor como el centro de referencia de un movimiento pendular; el punto de concentración siempre permanecía fijo en relación con el vaivén del tubo, que alcanzaba una amplitud de movimiento de 180°. En la piel se describe una banda rectangular más o menos ancha y amplia según el tamaño del campo y recorrido angular.

Un año más tarde, 1914, el mismo autor, Phol¹³ perfeccionó su primer desarrollo e hizo que el tubo de rayos X describiese un círculo complejo, estando situado el paciente en el centro geométrico del mismo. En este caso el haz de rayos X describía una puerta de entrada a manera de cinturón de anchura igual a la altura del campo de irradiación.

En 1935, Dessauer¹³ desarrolló un sistema giratorio para el paciente, que bien sentado o de pie, se movía y recibía un haz horizontal y fijo, situado a distancia conveniente. A este dispositivo adicionó Nielsen¹ el centraje con fluoroscopia, avance para su tiempo comparable a las actuales imágenes terapéuticas asistidas por ordenador.

Así pues, la suma de medios tecnológicos de imagen (radiología convencional, arteriografía, scanner y resonancia nuclear magnética), de terapia (aceleradores de partículas, unidades de telerapia con isótopos), sistemas automáticos de dosimetría (en especial tridimensional) y la incorporación de sistemas de localización espacial han permitido el desarrollo de lo que conocemos como radioterapia estereotáxica, mal llamada radioneurocirugía. Decimos mal llamada, porque aún cuando inicialmente se ha venido aplicando a procesos neurológicos, no es exclusiva de los mismos, y de otra parte no implica en forma alguna la extirpación quirúrgica como su nombre quiere indicar. Debemos entender por *radioterapia esterotáxica* el empleo terapéutico, de rayos (X) de alta energía, a un volumen reducido, perfectamente localizado y reproducible, mediante una o más aplicaciones de haces limitados cinéticos en relación con un estricto y previo conocimiento dosimétrico tridimensional.

En el campo de su aplicación a la urología pueden beneficiarse diversas localizaciones, bien como tratamiento completo, bien como sobredosificación a la telerapia. En el primer caso propiciamos el multifraccionamiento, mientras que en el segundo puede ser suficiente una sola sesión.

La localización más propicia es sin lugar a ninguna duda la próstata que en estadios iniciales se tratará mediante radioterapia estereotáxica y en los casos más avanzados con telerapia externa y radioterapia estereotáxica a manera de «boost». Otras localizaciones si bien en principio no parecen excesivamente alentadoras a este tratamiento, tampoco deben descartarse, pues una mayor experiencia en este campo permitirá tomar decisiones con mayor y mejor criterio.

2.3. Curieterapia

La curieterapia intersticial se define como la irradiación local con fuentes radiactivas implantadas en el tumor. Actualmente la fuente más utilizada es el iridio-192, emisor gamma de baja energía y emisor beta; se presenta en forma de hilos flexibles envueltos en platino, que absorbe los rayos beta, con una vida media de 74 días.

La justificación del uso de la curieterapia se fundamenta en base a inten-

tar disminuir los efectos secundarios que la cirugía radical supone en cáncer de pene, vejiga y próstata. El tratamiento quirúrgico es efectivo, pero implica una amputación del órgano, con las subsiguientes secuelas funcionales y psicológicas. Por este motivo la curieterapia ha sido adoptada en diversos centros europeos en tumores urológicos seleccionados, por preservar la funcionalidad con una tasa de control equiparable a la cirugía.

Brevemente revisaremos las indicaciones, métodos y resultados de esta técnica desarrollada fundamentalmente en Francia por B. Pierquin y D. Chassagne¹⁴ y en Holanda por B. Van Werf-Messing¹⁵.

2.3.1. *Curieterapia en el cáncer de pene*

Indicaciones: La decisión de tratar un tumor de pene con curieterapia ha de realizarse cuando corresponda histológicamente a un carcinoma epidermoide T₁ ó T₂, menor de 4 cm de diámetro y nula invasión de los cuerpos cavernosos o mínima invasión, siempre inferior a 1 cm.

Técnica: Se realiza primero una circuncisión, y una vez que la herida está cicatrizada, bajo anestesia general o epidural, se coloca una sonda vesical y se insertan vectores rígidos hipodérmicos perpendiculares al eje del órgano. El paralelismo entre vectores es mantenido mediante placas de plexiglás, perforadas en disposición triangular o cuadrangular, quedando equidistantes entre sí (1 a 2 cm). El número de vectores depende del tamaño tumoral y la longitud de los mismos del diámetro del pene. Se coloca un tubo de goma elástica entre la piel y la placa y una esponja en la región prepubiana para alejar la fuente radiactiva en los testículos¹⁶.

Gerbaulet¹⁷ ha desarrollado recientemente un nuevo sistema que consiste en 2 placas cuadradas de plástico transparente, perforadas previamente y fijadas la una a la otra por barras de plomo de 6,5 × 2,8 cm en las cuatro esquinas. Esta técnica, llamada en caja, permite un perfecto paralelismo durante el período de irradiación y una reducción en el riesgo de infección por la menor manipulación¹⁷.

Posteriormente se realizan radiografías ortogonales de simulación para comprobación de la colocación de los vectores y cálculo informatizado de la dosis.

La dosimetría se realiza según el sistema de Paris, administrando una dosis de 60-65 Gy a la isodosis del 85 %.

Resultados: La mayor experiencia procede del Instituto Gustave-Roussy¹⁶. Analizaron 109 pacientes con cáncer de pene (Tis, 20 T₁, 54 T₂, 20 T₃, 1 T₄, 89 N₀ y 20 N₁¹⁷) tratados con radioterapia intersticial. La tasa de supervivencia actuarial es 74 % a 5 años y 52 % a 10 años.

La evaluación de los linfáticos regionales es esencial para establecer el pronóstico: la tasa de supervivencia a 5 años es 82 % en los pacientes con ganglios negativos, y decrece al 36 % si los ganglios son positivos.

En el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario

«Doce de Octubre», se han tratado 20 pacientes con cáncer de pene con terapia conservadora (1 Tis, 19 T₁ N₀ M₀ clínico). La supervivencia actuarial libre de enfermedad a 5 años es del 83 %, equiparable a los tratados con amputación.

El control local en la serie de Gerbaulet¹⁸ es del 82 %, en la muestra es del 95 %, si bien no tenemos T₂ ni T₃. Las recurrencias locales tras radioterapia pueden ser rescatadas con cirugía.

Uno de nuestros 20 pacientes presentó fracaso ganglionar a los 6 meses del tratamiento. Fue rescatado mediante linfadenectomía inguinal e irradiación de cadenas inguinales e ilíacas. Falleció a los 20 meses por metástasis sistémicas.

Todos los pacientes presentan tras la curieterapia del pene, reacciones cutáneas agudas tipo mucositis y edema, que desaparecen en las semanas siguientes. La mayor parte experimentan cambios cutáneos crónicos, como telangiectasias y discromía.

Entre las posibles complicaciones crónicas figuran la estenosis uretral (20 %), que se resuelve con dilatación instrumental. Los tumores mayores de 4 cm que invaden los cuerpos cavernosos, podrían ser tratados con curieterapia, pero a costa de más complicaciones: estenosis prepucial en pacientes no previamente circuncidados, y necrosis favorecida por una mala higiene, que revierte generalmente con cuidados médicos.

En cuanto a los resultados funcionales, se ha conseguido una preservación de la función en el 88 % de nuestros pacientes. Mazon y col.¹⁹ hallan un porcentaje de control local con conservación del pene del 74 %.

Se puede concluir, por tanto, que la radioterapia intersticial es el tratamiento de elección en el cáncer de pene T₁₋₂ N₀ por un alto índice de control local preservando la anatomía y función, mínimas secuelas si se realizan en los casos indicados con circuncisión previa y bajo coste económico.

2.3.2. Curieterapia en el cáncer de vejiga

El concepto del tratamiento del cáncer de vejiga con cirugía conservadora combinada con implantación de fuentes radiactivas de radio, data de 1920, pero la técnica ha sido popularizada por B. Van Der Werf Messing desde 1951¹⁵.

Es un intento de preservar la función urinaria, este método ha sido adoptado para pacientes seleccionados, en centros donde la cooperación entre urólogos y oncólogos radioterapéuticos es estrecha.

Indicaciones: Se limitan a pacientes con tumores localizados, unifocales, menores de 5 cm en diámetro, superficiales o invasivos (T₁, T₂, T_{3a}) y de cualquier grado según Mazon²⁰; el grupo cooperativo francés²¹ sólo indica la técnica en tumores de alto grado si son superficiales (T₁).

La evaluación pre-terapéutica debe incluir, además del examen físico,

una cistoscopia con biopsia y cuidadosa revisión de la mucosa vesical, urografía intravenosa o ecografía renal y CT¹⁹. La endoscopia dará la información sobre las características del tumor. Si revela otros focos tumorales en el resto de la vejiga, se desestimará. La técnica es válida para cualquier tipo histológico, grado y apariencia macroscópica, pero no para aquellos con extensión extravesical macroscópica.

Técnica: El protocolo comienza con un curso corto de radioterapia externa, según la técnica descrita por Van Der Werf-Messing¹⁵ y seguida también por el estudio cooperativo francés²¹, se lleva a cabo con una unidad de cobalto o fotones 25 MV, en un volumen vesical con márgenes o pélvico. La dosis media es 11 Gy con 5,5 Gy/fracción. En Creteil¹ se irradia la pelvis con fotones 25 MV en única sesión de 8,5 Gy.

Al día siguiente de completar la irradiación se procede al acto quirúrgico que comienza con una linfadenectomía ilíaca externa unilateral (o bilateral si el tumor es central) para examen histológico. A continuación, y en presencia del oncólogo radioterápico, se abre la vejiga lejos del tumor, inspeccionando el mismo, así como el resto de la vejiga y tomando biopsias de zonas sospechosas. Los uréteres son cateterizados. Se realiza cistectomía parcial, resecando, 1 cm de tejido macroscópicamente normal, y se sutura la vejiga. Con una aguja curva de Reverdin se implantan tubos plásticos paralelos a cada lado de la sutura de la cistectomía parcial (generalmente son dos tubos plásticos, pero se implantarán los necesarios a fin de cubrir un volumen de 1-2 cm alrededor del tumor y todo el grosor de la pared vesical). Se dejan clips metálicos en el lecho tumoral e hilos radio opacos en los tubos, y se retiran los catéteres ureterales (a no ser que estén muy próximos a un tubo de plástico). Se cierra el abdomen y se observarán los dos tubos a través de la pared abdominal.

La geometría queda definida por dos radiografías ortogonales y se hace un cálculo dosimétrico computarizado, prescribiendo la dosis indicada a la isodosis de referencia del 85 %, según las reglas del Sistema de París²².

Alrededor del séptimo día desde la cirugía, el paciente pasará a las camas de curieterapia y se reemplazarán las fuentes inactivas por hilos de iridio 192. El implante se retira tras haber recibido 45-50 Gy (si los márgenes son positivos Mazoner recomienda 60 Gy, y si había ganglios con metástasis 30 Gy, seguido de otros 30 Gy a pelvis con telerapia).

El período post-radioterapia viene marcado por una reacción mucosa aguda durante 3 meses, pudiendo persistir una apariencia necrótica asintomática.

El seguimiento es clínico y endoscópico a los 3, 6, 12 meses y después anual.

Los cambios radioterápicos tardíos se caracterizan por depigmentación y telangiectasias en la zona del implante^{20, 21}.

Resultados: Comprobaremos que la radioterapia intersticial reduce el número de recurrencias tardías y mejora las tasas de supervivencia de la cirugía conservadora (RTU o cistectomía parcial).

El control local es mejor que el conseguido por cirugía sola: el porcentaje de recurrencias intravesicales es del 15-17 %, apareciendo el 85 % antes de 5 años. Estas cifras no son comparables a las dadas con instilaciones vesicales, que sólo se refieren a T₁. La aparición de recurrencias se relaciona negativamente con pT_{3b} (el control local para T₁ y T₂ es del 93 % para Mazoni), alto grado, multifocalidad o RTU previa. El 71,4 % de las recurrencias locales aparecen exclusivamente en vejiga, por lo que pueden ser rescatadas.

Un 10 % presenta metástasis a distancia y un 4 % recurrencias pélvicas²¹.

La supervivencia actuarial a 5 años es del 81 % para T₁ y 75 % para T₂¹⁵. Equiparable a una supervivencia global a 5 años del 77 % para T₁, 63 % para T₂ y 47 % para T_{3a}.

El índice de complicaciones crónicas se cifra del 6 al 17 %, y se incluyen hematuria, cistitis crónica, fistula, estenosis del cuello y necrosis; requieren cirugía una mínima parte^{20, 21}.

2.3.3. Curioterapia en el cáncer de próstata

La prostatectomía radical con preservación de nervios pudendos y la radioterapia externa son técnicas equivalentes en el tratamiento del cáncer de próstata localizado: tienen iguales tasas de control y la misma probabilidad de producir impotencia (25 %).

La curioterapia se ha desarrollado en un intento de disminuir los fracasos locales, morbilidad terapéutica y porcentaje de impotencia sexual.

Indicaciones: La radioterapia intersticial es de uso exclusivo para pacientes con cáncer de próstata localizado comprobado histológicamente: T₁-T₂ N₀.

Se debe realizar un estudio de extensión completo que incluya CT o RM para evaluación ganglionar, pero tienen el inconveniente de no detectar las micrometástasis. Hay un trabajo que presenta normogramas con porcentajes de afectación ganglionar e invasión de vesículas seminales, entre otros, basándose en estadiaje clínico, Gleason y PSA²³. De reciente publicación es una ecuación matemática deducida a partir de los citados normogramas, con el porcentaje de probabilidad de invasión de ganglios²⁴. Esto, junto con la futurible aplicación de PET, podría obviar la necesidad de laparotomía de estadiaje.

Técnicas: Actualmente, se utiliza la implantación retro pública de yodo-125 o el abordaje perineal para implante de iridio 192. En ambas técnicas el paciente se coloca en posición de litotomía y se realiza una laparotomía infraumbilical, obteniendo ganglios obturadores e ilíacos para examen microscópico: si son negativos se sigue adelante con la braquiterapia. A continuación en la técnica de implantación retro pública se expone la próstata, se mide y se marca con clips metálicos para simulación. Se insertan vectores de aluminio paralelos y equidistantes (cada 7-10 mm), evitando su penetración en el recto, y se depositan las semillas de yodo-125 en los vectores²⁵.

Si se va a utilizar la técnica de carga diferida con iridio-192, se hace un

abordaje perineal de la próstata, con disección de su cara anterior y lateral. Después se insertan tubos de plásticos a través del periné: se introducen dos o tres pares de agujas, que se reemplazan por hilos de nylon, que a su vez son reemplazados por tubos de plástico, que se cargarán diferidamente con hilos de iridio-192 (tras el cálculo dosimétrico siguiendo las reglas del Sistema de París²⁶).

Resultados: Usando yodo-125 la dosis en volumen blanco es de 140-160 Gy con una supervivencia a 5 años del 96 % para T_1 y 76 % para T_2 ²¹.

Con la técnica de carga diferida de iridio-192 se recomienda una dosis de 65-70 Gy a la isodosis del 85 %, con una supervivencia según el método de Kaplan-Meier del 100 % a 50 meses, tomando en conjunto T_{1b} - T_{2a} - T_{2b} .

La curieterapia en el cáncer de próstata localizado es un método que consigue un buen control local y supervivencia, con mínimos efectos secundarios y menos de un 10 % de impotencia.

2.4. Calidad terapéutica

La experiencia de un siglo de especialidad con total dedicación al cáncer y el desarrollo tecnológico adquirido durante este período, se traducen no sólo en unas más precisas y concretas indicaciones terapéuticas, sino también en un creciente incremento de la calidad. A ello indudablemente ha contribuido el desarrollo industrial, la investigación aplicada a este campo y finalmente el desarrollo económico que permite la incorporación de esta tecnología.

En el área urológica nuestra práctica se concentra principalmente en el cáncer de próstata por ser el tumor que ha suscitado más necesidad de tratamiento actínico y por tanto de la evolución tecnológica^{27, 28}.

A finales de los años sesenta y la década de los setenta se realizó la incorporación del TAC en el diagnóstico y terapéutica oncológica, determinando no sólo el mejor conocimiento del tumor y áreas de diseminación sino también permitiendo la delimitación de los volúmenes de tratamiento lo que supuso una indudable mejora.

Poco a poco con el desarrollo de la informática fue incorporándose a los planificadores, primero el cálculo de los tiempos de irradiación, después la dosimetría bidimensional y en la actualidad la tridimensional. Lo cual permite un conocimiento exacto de la distribución de dosis espacial, la corrección por inhomogeneidad o la modificación de la incidencia y/o número de haces que determinan la mejor distribución y evitan sobrepasar dosis a nivel de órganos críticos seleccionados. Asimismo la informática aplicada a las unidades de tratamiento permite la selección de los parámetros terapéuticos reduciendo notablemente el fallo humano. Permite producir modificaciones del haz de irradiación mediante cuñas móviles o delimitar los volúmenes adaptándose mediante los colimadores multihoja para confeccionar el campo irregular que sea necesario.

Finalmente la incorporación de los sistemas de imagen real a las unidades de tratamiento permite verificar la imagen obtenida del volumen blanco en simulación con la de la unidad terapéutica y efectuar las correcciones que sean necesarias.

Con todas las mejoras anteriores la incertidumbre entre la dosis teórica administrada y la dosis real se puede decir que se encuentra en niveles de gran exactitud.

BIBLIOGRAFIA

1. See, N. A.; Fuller, J. R.: «Staging of advanced bladder cancer». *Urol. Clin. North Am.*, 1992; 19(4):663-683.
2. Strauss, L. G.; Conti, P.: «The applications of PET in Clinical Oncology». *J. Nucl. Med.*, 1991; 32:623-648.
3. Sokoloff, L.; Reivich, M.; Kennedy, C., *et al.*: «The ^{14}C -deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization». *J. Neurochem.*, 1977; 28:897-916.
4. Tyler, J. L.; Diksic, H.; Villemure, J. G., *et al.*: «Metabolic and hemodynamic evaluation of gliomas using Positron Emission Tomography». *J. Nucl. Med.*, 1987; 28:1123-1133.
5. Persons, D. A.; Schek, N.; Hall, B.; Finn, O.: «Increased expression of glycolysis-associated genes in oncogene-transformed and growth-accelerated states». *Molecular Carcinogenesis*, 1989; 2:88-94.
6. Shields, A. F.; Grierson, J.; Link, J.; Krohn, K. A.: «Utilization of labeled thymidine in DNA synthesis: studies for PET». *J. Nucl. Med.*, 1990; 31: 337-342.
7. McGuire, A. H.; Dehashti, F.; Siegel, B. A., *et al.*: «Positron Tomographic Assessment of $^{16}\text{a-}^{18}\text{F}$ -Fluoro-17-b estradiol uptake in metastatic breast carcinoma». *J. Nucl. Med.*, 1991; 32:1526-1531.
8. Johstone, P.; Kinsella, T., y Sindelar, N.: *Intraoperative Radiotherapy: current status 1993*. 35th Annual Scientific Radiology and Oncology. Refresher course 405. October 1993.
9. Calvo, F.; Mically, B., y Brady, L.: «Intraoperative radiotherapy. A positive view». *Am J. Clin. Oncol.*, 1993; 16(85): 418-423.
10. Mc Chesney-Guillete, S.; Guillete, L.; Powers, B.; Park, R., *et al.*: «Ureteral injury following experimental intraoperative radiation». *Int. y Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1989; 17:791-798.
11. Guillete, L.; Powers, B.; Mc Chesney, S.; Withrow, S.: «Aortic wall injury following intraoperative irradiation». *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1988; 15:1401-1406.
12. Sindelar, W.; Kinsella, T.; Chen, P.; De Laney, T., *et al.*: «Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas: Final results of a prospective, randomized, clinical trial». *Arch. Surg.*, 1993; 128:402-410.

13. Johns, H. E.: *Radiaciones Terapéutica. Aspectos Físicos*, 2.^a ed., Madrid, Rivadeneira, 1955.
14. Pierquin, B.; Chassagne, D.; Chahbazian, C.; Wilson, J.: *Brachytherapy*. ST Louis MO: Warren H. Green Inc., 1990.
15. Van der Werf-Messing, B.: «Carcinoma of the urinary bladder treated by interstitial radiotherapy». *Urol Clin. N. A.*, 1984; 11:659-669.
16. Gerbaulet, A., and Lambin, P.: «Radiation Therapy of cancer of the penis». *Urol Clin. N. Am.*, 1992; 19:634-641.
17. Gerbaulet, A.: «Brachytherapy for cancer of the penis: A new GAG». *Teaching course of modern brachytherapy techniques*. Tubingen, Germany, April 1994.
18. Gerbaulet, A.; Lambin, P.; Kramer, A., *et al.*: «Role of brachytherapy in conservative approach of penis carcinoma». In Programme and Abstracts if the 9th ESTRO Meeting, Montecatini, 1989, p. 314.
19. Mazon, J.; Langlois, D.; Lobo, P., *et al.*: «Interstitial radiation therapy for carcinoma of the penis using iridium-192 wires: The Henri Mondor experience». *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1984; 10:1891-1895.
20. Mazon, J.; Grook, J.; Chopin, D.; Pierquin, B., *et al.*: «Conservative treatment of bladder carcinoma by partial cystectomy and interstitial iridium 192». *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1988; 15:1323-1330.
21. Rozan, R.; Albuissou, E.; Donnariex, D.; Giraud, B., *et al.*: «Interstitial iridium-192 for bladder cancer (a multicentric survey: 205 patients)». *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1992; 24:469-477.
22. Dutreix, A.; Marinello, G.; Wambersie, A.: *Dosimetrie en Curietherapie*. Paris: Masson, 1982.
23. Partin, A.; Yoon, J.; Carter, H.; Pearson, J.: «The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological etage in men with localized prostate cancer». *J. Urol.*, 1993; 150:110-114.
24. Roach, M.; Márquez, C.; Yuo, H.; Naragán, P., y col.: «Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer». *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1994; 28: 33-37.
25. Kowacs, T.: «Brachytherapy for localised prostatic cancer». *Teaching course of modern brachytherapy techniques*. Tubingen, Germany, April 1994.
26. Nickers, P.; Haie-Meder, C.; Court, B., y col.: «Brachytherapy in prostatic carcinoma. IGR experience». *Teaching course of modern brachytherapy techniques*. Tubingen, Germany, April 1994.
27. «Photon treatment planning collaborative working group. Three-dimensional display in planning radiation therapy: A clinical perspective». *Int. J. Radiat. Oncol. Phys.*, 1991; 21(1):79-88.
28. Simpson, J. R.; Purdy, J. A.; Manolis, J. M., *et al.*: Three-dimensional treatment planning considerations for prostate cancer». *Int. J. Radiat. Oncol. Phys.*, 1991; 21(1): 243-251.