

## LA ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA MODERNA: SITUACIÓN ACTUAL

Alfredo Ramos, Asunción Hervás, Ángel Montero, Rosa Morera, Sonsoles Sancho, Sofía Córdoba, Juan Antonio Corona e Isabel Rodríguez.

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

### Resumen

En los últimos años, en España, se ha incrementado tanto la incidencia del cáncer como su mortalidad, hasta ocupar el segundo lugar tras las enfermedades cardiovasculares, a pesar de que con los métodos terapéuticos actuales pueden curarse la mitad de los pacientes con esta enfermedad.

La Oncología Radioterápica es una especialidad médica dedicada a los aspectos diagnósticos, cuidados clínicos y terapéuticos del enfermo oncológico. Desde el descubrimiento de los rayos X y la radiactividad natural a finales del siglo XIX hasta la actualidad, esta especialidad ha experimentado un gran desarrollo tanto a nivel de avances tecnológicos como de incremento del índice terapéutico. A esto ha contribuido, en los últimos años, el mejor conocimiento de las bases moleculares del cáncer así como los progresos radiobiológicos.

La radioterapia es un arma terapéutica fundamental en la curación de los tumores y que puede ser utilizada de forma exclusiva o asociada a otros tratamientos.

**Palabras clave:** Oncología Radioterápica, avances tecnológicos, índice terapéutico, mecanismo de acción, tratamiento.

### Abstract

Cancer incidence and mortality has raised in last years representing at this moment the second cause of death after heart diseases in Spain. At least half of tumors can be cured today with the available therapies.

Radiation Oncology is a clinical aspect of medicine focused on diagnoses, treatment and care of cancer patients. A remarkably interest has been experimented on radiotherapy since the discovery of X-rays and radioactivity in the last years of the 19th century. Technological developments, improvement in knowledge of the molecular basis of cancer and radiobiological progress has contributed to this renewed interest in radiotherapy.

Radiation Oncology remains today as one of the most important weapon in the fight against cancer, alone or associated to other treatments.

**Key words:** Radiation Oncology, technological improvements, therapeutic index, treatment.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de gran dimensión y que se va haciendo mayor en la medida que su incidencia va aumentando a lo largo de los años. Así pues, a mediados de siglo la muerte en España por cáncer suponía un 16% de las muertes globales, y actualmente está entorno al 20% de los fallecimientos y ocupa el segundo lugar tras las enfermedades cardiovasculares.

En España la incidencia ha venido siendo alrededor de 300 casos por cada 100.000 habitantes en la década de los 80 y es de 400 por 100.000 habitantes en el año 2.000, siendo mayor la incidencia de manera global en el sexo masculino, 433 por 100.000 habitantes y 339 por 100.000 habitantes en mujeres<sup>(1-3)</sup>.

El cáncer presenta problemas específicos, pues bajo esta palabra se incluyen gran número de enfermedades con características muy diferentes en cuanto a la distribución por sexo, edad, profesión, etc.; siendo también muy diferentes las respuestas al tratamiento específico y los grados de supervivencia entre ellos.

### Correspondencia:

Alfredo Ramos  
Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Ramón y Cajal  
Ctra. Colmenar Viejo Km 9,100, Madrid 28034  
E-mail: aramosa.hrc@salud.madrid.org

Actualmente se puede considerar que casi la mitad de los pacientes que padecen cáncer pueden ser curados con las técnicas actuales, y si añadimos que las campañas preventivas pueden mejorar los factores de riesgo, las posibilidades son más esperanzadoras<sup>(4, 5)</sup>.

## **DEFINICIÓN Y DESARROLLO HISTÓRICO DE LA ESPECIALIDAD**

Según la Comisión Nacional de la especialidad la Oncología Radioterápica es una especialidad médica, con un ámbito específico de actividad quirúrgica, dedicada a los aspectos diagnósticos, cuidados clínicos y terapéuticos del enfermo oncológico, primordialmente, orientada al empleo de los tratamientos con radiaciones y terapéuticas asociadas.

Su objetivo es el empleo de las radiaciones ionizantes en el tratamiento de los enfermos con cáncer, en un contexto multidisciplinar e integrador del estudio y tratamiento de la enfermedad neoplásica, además de objetivos de investigación y de docencia.

Junto a las otras terapéuticas oncológicas: cirugía, quimioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia, la radioterapia forma parte de este arsenal terapéutico para la lucha contra la enfermedad neoplásica.

La Oncología Radioterápica precisa del conocimiento de la física de las radiaciones que utiliza, de la radiobiología, es decir; de los efectos biológicos que causan las radiaciones al interactuar con el tejido, del resultado clínico del uso terapéutico de las mismas y del conocimiento de las interacciones de la irradiación con otros agentes que son capaces de modificar la acción biológica de la misma.

Así pues la Oncología Radioterápica, desarrolla su actividad dentro de la Oncología asumiendo su papel junto a las demás especialidades oncológicas, en el estudio y tratamiento multidisciplinario del cáncer.

Hasta alcanzar esta cota de responsabilidad, el camino recorrido por la Oncología

Radioterápica desde el descubrimiento de los rayos X a finales del siglo pasado por Röntgen no ha sido fácil. Al año siguiente de su descubrimiento, en 1896 se describe la primera aplicación de dichos rayos X en un tumor maligno de mama. En el mismo año, Becquerel descubre que el uranio emitía unas radiaciones similares a las descritas anteriormente por Röntgen. En 1898 el matrimonio Curie, descubre que las sales de radium emitían el mismo tipo de radiaciones. El efecto biológico de estas radiaciones es objetivado por los mismos descubridores, sufriendo algunos de ellos quemaduras en su propio cuerpo al transportar estas sales de radium en su indumentaria<sup>(6, 7)</sup>.

A principios de siglo, los rayos X son utilizados tanto para el tratamiento de procesos benignos, fundamentalmente dermatológicos, como para tumores malignos bien de piel o de otras localizaciones: laringe, mama, etc.

Los antecedentes de la actual braquiterapia datan de 1903, en que Graham Bell aproximó las fuentes radiactivas al tumor para que la dosis fuese muy elevada. La braquiterapia fue desarrollada en los años 20 y 30 por diferentes escuelas que recibieron el nombre de las ciudades donde ésta se desarrolló: Manchester, París y Estocolmo.

En los mismos años Regaud y Coutard, fueron los primeros en desarrollar los tratamientos fraccionados con radioterapia externa, así como la utilización de varias puertas de entrada para tratar un mismo tumor.

Durante toda esta época, el conocimiento de los efectos biológicos producidos por las radiaciones en los tejidos fue obtenido de forma empírica, utilizándose lo que se llamaba dosis eritema. Es a partir de los años 50, cuando a través de la utilización de cultivos celulares se pueden cuantificar estos efectos, estableciendo una relación entre dosis de radiación administrada y respuesta, sentando la base para el posterior desarrollo de diversas técnicas de alteración de fraccionamientos.

Al mismo tiempo de este mejor conocimiento de las técnicas terapéuticas y de la

radiobiología, se desarrollaron paralelamente las posibilidades tecnológicas; siendo superados los aparatos de kilovoltaje en los años 40 con el desarrollo del betatrón y posteriormente en los años 50, con la utilización del cobalto como isótopo radiactivo, usado en pequeños contenedores que permiten la exposición en lo que llamamos "bomba" de cobalto. Así mismo y de forma paralela se desarrollaron los aceleradores lineales, que son aparatos que hoy día se utilizan en el tratamiento radioterápico en la mayoría de los Servicios de Oncología Radioterápica.

La radioterapia como arma terapéutica desde el inicio de siglo, ha tenido distintas etapas en cuanto a los profesionales que la desarrollaron y la aplicaron. A principios de siglo cualquier profesional podía hacer uso de estas fuentes de radiación para tratamientos, siendo posteriormente utilizado sobre todo por cirujanos, ginecólogos y dermatólogos. Más adelante el uso y utilización de estas fuentes radiactivas y aparatos de rayos X, pasó a manos de un grupo de médicos que se agrupaban bajo la especialidad de electrorradiología y dentro de los mismos fundamentalmente, a los radiólogos.

A partir de los años sesenta se establece un grupo de médicos que se dedican especialmente al radiodiagnóstico y otro grupo a la terapéutica, aunque dentro de la misma especialidad. En 1978 el Ministerio de Educación y Ciencia, reconoce ambas especialidades como Radiodiagnóstico y Oncología Radioterápica, dedicada esta última específicamente al tratamiento del cáncer.

En 1987 se forma la Asociación Española de Radioterapia y Oncología (AERO), independiente y con entidad propia. Anteriormente había estado integrada en la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM).

La AERO junto a la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Asociación Española de Investigación del Cáncer (ASEICA), la Sociedad Española de Cirugía Oncológica (SECO) y la Sociedad Española

de Oncología Pediátrica (SEOP), formaron la Federación de Sociedades Españolas Oncológicas (FESEO).

## MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS RADIACIONES IONIZANTES

La exposición selectiva del tejido tumoral a los efectos de la radiación ionizante constituye la base de la radioterapia.

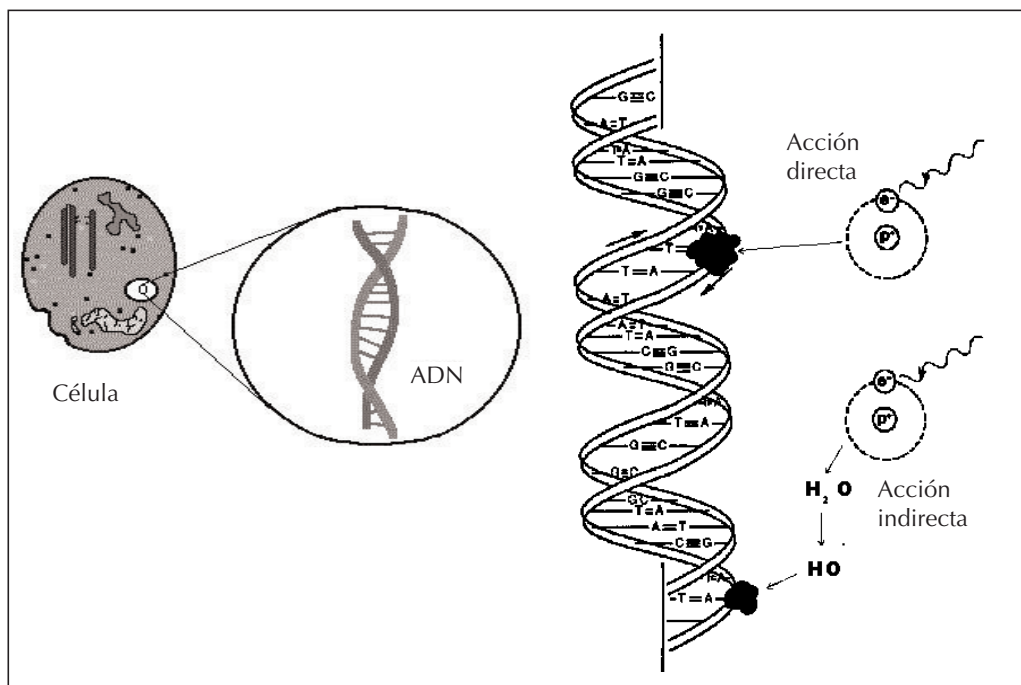
La radiación ionizante se produce bien de manera natural por descomposición de un isótopo radiactivo (rayos  $\gamma$ ) o bien de forma artificial en un acelerador de partículas que libera energía tras la colisión de electrones a alta velocidad con un blanco de metal de elevado número atómico (rayos X).

La interacción de los fotones de alta energía ( $\gamma$  ó X) con la materia se produce de dos formas en función de la energía de la misma<sup>(8, 9)</sup> (ver figura 1).

**Directa:** Los fotones incidentes transfieren su energía a los electrones que orbitan alrededor de los átomos constituyentes de las moléculas celulares motivando la expulsión de estos electrones y la formación simultánea de fotones secundarios. Como consecuencia de todo ello se produce la desestabilización de la molécula biológica originando un cambio químico. Los electrones liberados y los fotones secundarios generados pueden interactuar con otras moléculas biológicas desencadenado una reacción en cadena.

**Indirecta:** Es la responsable de la mayoría de efectos de la radioterapia en mucha mayor medida que la acción directa. La radiación ionizante interacciona con las moléculas de  $H_2O$  intracelular y la radiolisis de las mismas produce radicales iónicos y radicales libres de vida breve tales como radicales hidroxilo ( $OH\cdot$ ), radicales superóxido ( $O_2\cdot$ ), átomos de hidrógeno ( $H\cdot$ ) y electrones activos, que inician una cascada de reacciones químicas que afectan a las moléculas vecinas produciendo el daño biológico. Igualmente la formación de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) durante el proceso de radiolisis del agua da lugar a la liberación

Figura 1. Mecanismos de interacción de la radiación ionizante



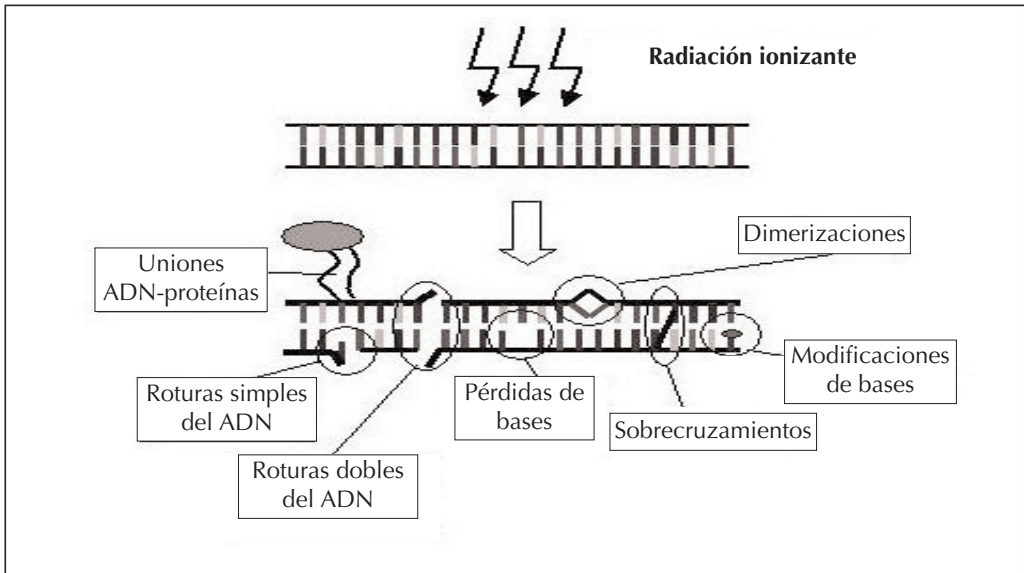
de oxígeno atómico cargado que se comporta de manera similar a la cascada de radicales libres.

El concepto de Transferencia Lineal de Energía (Lineal Energy Transfer; LET) hace referencia a la cantidad de energía depositada por unidad de longitud y está en directa relación con la energía del haz de radiación incidente. Así, la radiación de elevada LET (partículas pesadas  $\gamma$  y neutrones) favorece el mecanismo de daño biológico por acción directa mientras que con la radiación de baja LET (rayos X y rayos  $\gamma$ ) tiende a prevalecer el mecanismo indirecto.

Pese al daño infligido por la radiación ionizante a las proteínas y enzimas celulares, la célula podrá continuar desarrollando su actividad siempre que el ADN no haya sido dañado. Es por ello que la eficacia de la radiación ionizante dependerá de la capacidad de ocasionar daños al ADN de la célula tumoral y de la capacidad de ésta de repararlos. El daño molecular del ADN consistirá en la aparición de rupturas simples

(en una cadena del ADN), dobles (en ambas cadenas del ADN), pérdidas o cambios de bases y/o en el establecimiento de uniones aberrantes ADN-ADN o ADN-proteína (ver figura 2). El deterioro en el funcionamiento celular será directamente proporcional a la cuantía del daño recibido. El número de lesiones inducidas por la radiación ionizante depende: de la dosis total administrada, de la tasa de dosis (velocidad a la que se administra la radiación) y de la LET. Las roturas simples del ADN dependen de la dosis total, son independientes de la tasa de dosis y aparecen más frecuentemente con radiaciones de baja LET. Suelen ser rápidamente reparadas por la célula normal pero pueden resultar altamente deletéreas, si se producen en gran cantidad, para la célula tumoral. Las roturas dobles aumentan con la dosis total, con la tasa de dosis y con radiaciones de alta LET. Causan lesiones más nocivas para la célula provocando incapacidad para dividirse normalmente o muerte celular.

Figura 2. Daños sobre el ADN inducidos por la radiación ionizante



La muerte celular inducida por la radiación ionizante es consecuencia del daño ocasionado al ADN y de la incapacidad de la célula para repararlo. La acumulación de aberraciones cromosómicas durante ciclos mitóticos consecutivos conduce rápidamente a la muerte celular por necrosis o apoptosis. La necrosis celular consiste en el colapso metabólico de la célula y en la pérdida de la homeostasis. Por otro lado, la apoptosis consiste en la división del ADN por encima de endonucleasas originando condensación y segmentación de la cromatina, colapso nuclear y formación de cuerpos apoptóticos que son eliminados por los macrófagos mediante un proceso de fagocitación.

## ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA: MOMENTO ACTUAL Y DESARROLLO FUTURO

La radioterapia representa el método terapéutico, no quirúrgico, más importante frente a la lucha contra la enfermedad neoplásica, valorando la posibilidad del control tumoral.

Según los datos comunicados por el Cáncer Research Working Party se calcula que entre el 45 y el 50% de los pacientes que padecen cáncer son curados con los métodos actuales, definiendo por curación la supervivencia a 5 años sin enfermedad después de haber sido tratado el paciente. La gran mayoría de estos pacientes curados, casi el 90%, tenían el tumor localizado. La contribución a esta curación por terapéuticas es la siguiente: cirugía 22%, radioterapia 12%, quimioterapia 2%, terapéuticas combinadas 14%. Así pues, las indicaciones de los tratamientos radioterápicos no solamente se mantienen, sino que su utilización ha crecido de forma importante, ya que más de la mitad de los pacientes con un tumor maligno precisan del tratamiento radioterápico en sus fases iniciales y alrededor de un 10 a un 15% serán tratados en el momento de la recidiva o por segundos tumores; lo que hace un total aproximado a un 60-65% de la necesidad de uso de tratamientos radioterápicos en la historia del paciente oncológico. Como **método terapéutico único**, representa el tratamiento curativo de varios tipos de neoplasias, tales como: tumores de cabeza y cuello, cáncer de cérvix,

cáncer de piel, cáncer de próstata, seminoma, linfoma de Hodgkin y otros linfomas, canal anal, recto, meduloblastoma y cáncer de pulmón limitado. Como parte de un **tratamiento multidisciplinario curativo**: se usa para el cáncer de mama, sarcomas de partes blandas, sarcomas óseos, tumores infantiles, cáncer colorrectal y acondicionamiento para trasplantes de médula ósea. Como **tratamiento paliativo** es usado fundamentalmente para: el síndrome de vena cava superior, la compresión medular, metástasis cerebrales, metástasis óseas, etc.

En los años noventa es, sin ninguna duda, cuando la radioterapia se consolida como una de las armas terapéuticas fundamentales en el tratamiento de los tumores, tanto cuando éstos son precoces y es utilizada como arma terapéutica única o bien cuando los tumores son avanzados y se utiliza en combinación con el resto de los tratamientos mencionados. Es indudable que uno de los objetivos principales del tratamiento radioterápico, es el control locorregional de la enfermedad y por tanto la curación de la misma cuando no está en fase de diseminación. También juega un papel importantísimo en la mejora de la calidad de vida de los pacientes cuando la posibilidad de curación es prácticamente nula. Así pues, la radioterapia paliativa forma parte también del armamento disponible actualmente para mejorar o controlar la sintomatología de los pacientes producida por la enfermedad tumoral<sup>(10, 11)</sup>.

El desarrollo de la radioterapia moderna avanza en dos direcciones; por una parte lo que podíamos denominar **avances tecnológicos** propiamente dichos, como son:

- Sistemas de inmovilización.
- Simulación virtual.
- Planificación tridimensional, con el uso de la tomografía axial computarizada (TAC).
- Radioterapia conformada tridimensional.
- Modulación de intensidad de dosis.
- Sistemas de control de calidad, denominados de imagen portal.

- Braquiterapia de alta tasa de dosis y pulsada.
- Radiocirugía.
- Radioterapia estereotáxica.
- Radioterapia intraoperatoria.

La otra vía de desarrollo de la Oncología Radioterápica, viene de la mano de conseguir un aumento en la mejora de la **ganancia terapéutica**. Una de las formas de mejorar ésta, basándose en los conocimientos radiobiológicos actuales, consiste en el desarrollo de nuevos fraccionamientos que podrían denominarse alterados y que podemos clasificar como:

- Hiperfraccionamiento.
- Fraccionamiento acelerado.
- Hiperfraccionamiento acelerado continuo.

Así como del uso de:

- Hipertermia.
- Radiosensibilizadores.
- Radioprotectores.
- Quimioterapia.
- Fototerapia.
- Anticuerpos marcados.
- Partículas pesadas.
- Terapias biológicas.

## AVANCES TECNOLÓGICOS

### Inmovilización

Bien es sabido que, el fundamento del tratamiento radioterápico consiste en la administración de una dosis de radiación, generalmente elevada, a nivel tumoral y tratar de evitar que los tejidos sanos circundantes reciban dosis no tolerables. Para el depósito adecuado de esta dosis, es necesario que el blanco esté fijo o bien tenga únicamente la movilidad derivada de su propio funcionamiento orgánico. Es por tanto necesario e imprescindible que el paciente esté adecuadamente inmovilizado para evitar errores en el depósito de energía.

Existen múltiples sistemas de inmovilización con diferentes características que han ido evolucionando y por tanto, mejo-

rando sus propiedades a lo largo del tiempo. Este desarrollo ha sido un excelente complemento a la evolución de otras técnicas radioterápicas. Actualmente, se utilizan para este fin planchas termolábiles, colchones de vacío y espumas inmovilizadoras. También existen sistemas de inmovilización fijos o intercambiables para técnicas de radiocirugía y radioterapia estereotáxica en localizaciones intracraneales neoplásicas o benignas. Se están desarrollando diversos sistemas de fijación para aplicaciones de radioterapia estereotáxica en el tratamiento de tumores de cabeza y cuello y otras localizaciones extracraneales.

### **Simulación virtual. Planificación tridimensional**

Como hemos mencionado anteriormente es importante que el blanco en el cual se va a depositar la dosis esté fijo, pero también lo es conocer exactamente la localización y extensión del tumor, así como la de los órganos próximos que van a ser irradiados y que pueden presentar una tolerancia limitada a la irradiación; órganos que llamamos críticos y que en algunas situaciones pueden condicionar la planificación terapéutica. Así pues, la incorporación del conocimiento que suministra al oncólogo radioterápico la TAC y la resonancia magnética (RNM), así como, el importante desarrollo de la informática, han permitido el paso de la consideración de la distribución de la dosis de radiación no solo en planos, sino en volúmenes. Esto ha dado lugar a un desarrollo importantísimo de la dosimetría clínica tridimensional, que ha permitido a través de la introducción de algoritmos el cálculo preciso de dosis en cualquier punto del volumen irradiado, teniendo en cuenta la diferente densidad electrónica de los tejidos. Este mejor conocimiento de la localización del volumen tumoral, así como de su delimitación, proporciona la posibilidad de incrementar la dosis a volúmenes muy reducidos sin incrementar el nivel de complicaciones en los tejidos sanos próximos,

lo que ha contribuido a un aumento del control local tumoral. El poder obtener los datos del paciente a través de una TAC, ha llevado al desarrollo de otros sistemas capaces de reconstruir con la información que proporciona esta técnica, la zona de interés; pudiendo realizar la simulación sin la presencia del paciente, sobre las imágenes obtenidas a partir de la misma; a este sistema se le ha llamado simulación virtual, y en su conjunto permite al especialista el trabajo tranquilo y sosegado que necesita para el diseño y elección del mejor tratamiento para cada paciente de forma individualizada<sup>(12)</sup>.

La delimitación de los volúmenes en este sistema de trabajo es un proceso más laborioso, por lo que hay que dedicarle un tiempo más largo que en la planificación bidimensional.

Para la delimitación de la zona de tratamiento y evitar interpretaciones subjetivas la International Comisión on Radiation Units and Measurements, Inc. (ICRU) recomienda el empleo de un sistema de definiciones de volumen y de parámetros dosimétricos:

- Volumen tumoral macroscópico (GTV): Se define como la enfermedad macroscópicamente aparente basándose en exámenes clínicos e imágenes obtenidas por las diversas técnicas disponibles (TAC, RM, ultra sonidos, etc.).
- Volumen tumoral clínico (CTV): Volumen que contempla la posible diseminación de la enfermedad por extensión microscópica. Es, en este volumen, donde se prescribe la dosis a administrar.
- Volumen tumoral de planificación (PTV): Es un concepto geométrico del volumen y que trata de garantizar la homogeneidad de la dosis sobre el CTV, añadiendo un margen de seguridad debido tanto a condicionamientos técnicos, como fisiológicos (movimientos respiratorios, etcétera). ICRU recomienda que la

dosis absorbida en el PTV se mantenga entre el 107 y el 95% de la dosis prescrita.

- Volumen tratado: Se define como el volumen comprendido por una superficie de isodosis seleccionada y especificada por el oncólogo radioterápico como apropiada para conseguir el propósito del tratamiento.
- Órganos de riesgo: Son tejidos normales, cuya sensibilidad a la irradiación puede significativamente influenciar la planificación del tratamiento y/o la dosis prescrita, siendo en muchas ocasiones los responsables de la falta de homogeneización y limitación de la dosis en el volumen planificado.

Se debe identificar el máximo de dosis dentro y fuera del PTV, considerando relevante un determinado nivel de dosis máximo cuando el volumen de tejido irradiado sea superior a 15 mm. de diámetro en cálculos tridimensionales. Punto caliente se define como el volumen fuera del PTV, que recibe dosis superior al 100% de la prescrita en el PTV.

En el informe dosimétrico debe conocerse al menos, según ICRU, el máximo y el mínimo de dosis en el PTV, así como la dosis en un punto denominado punto ICRU.

En resumen, podemos decir que las ventajas de la simulación virtual son las siguientes:

- Toma de datos de la TAC: Planificación y simulación a un tiempo.
- Reducción del tiempo de participación del paciente en la simulación.
- No existe restricción del tiempo de simulación y planificación para el oncólogo radioterápico.

Así mismo, una de las ventajas en el desarrollo de estos sistemas de planificación, es la posibilidad de obtener histogramas dosis-volumen, tanto de la localización tumoral como de los órganos críticos que deseamos proteger, pudiendo valorar la dosis máxima y mínima que recibe cada

volumen y así estimar mejor la distribución de dosis.

Todo esto ha conducido a un perfeccionamiento en las técnicas radioterápicas, al poder ajustar de forma más estricta los campos de irradiación a los volúmenes blancos tumorales previamente definidos, naciendo lo que denominamos radioterapia conformada.

## **Radioterapia conformada**

Hasta el momento actual, en los tratamientos con irradiación externa, se han utilizado para la administración de dosis, campos amplios con suficiente margen sobre el tumor, al no disponer de medios que definieran adecuadamente el volumen tumoral. En la práctica clínica habitual, la conformación de los campos de tratamiento radioterápico se realiza mediante la confección de bloques de aleación ligera de punto bajo de fusión, altamente laborioso, que precisa de la dedicación de un técnico para su construcción y que debe repetirse para cada campo y paciente; así mismo precisa de una nueva elaboración cada vez que requiera ser modificado en su diseño.

Actualmente, la utilización de la TAC es cada vez más habitual para la determinación de los volúmenes blancos y los órganos críticos, dando lugar al paso de la visión bidimensional a la tridimensional, pudiendo realizarse tratamientos más sofisticados con la utilización de múltiples campos adecuados al volumen tumoral en cada posición<sup>(13-15)</sup>.

La técnica de conformación de campos por medio de bloques de aleación, está siendo desplazada por la introducción de los aceleradores con colimadores multiláminas, los cuales, facilitan el uso de tratamientos complejos, ya que mejoran la reproductividad de los mismos y además disminuyen el número total de bloques a realizar para la conformación "clásica", facilitando la disponibilidad de personal para otras funciones.

Un acelerador con colimadores multiláminas consiste en la disponibilidad de múl-



tiples láminas, con movimiento automático e independiente entre sí, que pueden dar lugar a formas de campos diferentes adecuados al volumen diseñado.

En la radioterapia conformada tridimensional dinámica, en la cual el haz de irradiación se va adaptando constantemente a la forma tumoral proyectada en el campo, es necesario disponer de un colimador multiláminas en constante movimiento y simultáneo al giro del cabezal del aparato, todo ello dirigido por un ordenador adecuado.

Hasta este momento hemos descrito la modificación de las puertas de entrada, bien con la utilización de bloques de aleación termo-moldeable, o con el uso de aceleradores multiláminas. También es posible la modificación de la dosis administrada en el interior del campo de irradiación mediante el uso de aceleradores con colimadores multiláminas, es lo que denominamos modulación de la intensidad de dosis. Esto se consigue variando el tiempo de exposición de cada lámina en una apertura determinada.

En la radioterapia "convencional" el diseño de una distribución de dosis se consigue a través de diferentes configuraciones de haces, tanto en incidencia como en tamaño etc., hasta conseguir la más idónea. La utilización de aceleradores provistos de colimadores multiláminas, que permiten la modulación de la intensidad de dosis dentro de los campos de irradiación, nos proporciona la posibilidad de una planificación diferente a la clásica, realizándose de forma inversa, es decir, primero determinamos la dosis y su distribución en el volumen blanco diseñado y posteriormente se configuran los haces de irradiación necesarios para conseguir ese objetivo. Con estas técnicas de intensificación de dosis y planificación tridimensional, se pueden administrar dosis superiores a las habituales en orden de un 10 al 25% sin aumentar las complicaciones. Estas técnicas terapéuticas están en desarrollo tanto en centros europeos como americanos.

## Braquiterapia

La braquiterapia, también llamada radioterapia intersticial o curieterapia; tres términos usados de forma habitual para denominar las técnicas de implantación de material radiactivo con una disposición determinada en el intersticio tumoral o en su proximidad<sup>(16)</sup>.

Estas técnicas de irradiación tienen la ventaja de permitir la administración de dosis elevadas en el tumor a volúmenes relativamente pequeños y bien delimitados, con preservación de los tejidos sanos circundantes, a los que les llega una dosis muy limitada. En los años 30 y 40 se consolidó como terapia eficaz en distintas localizaciones tumorales tales como las ginecológicas y la cavidad oral. A partir de los años ochenta esta técnica se vio nuevamente impulsada gracias al desarrollo de equipos modernos que permitían la implantación de fuentes radiactivas con facilidad, precisión y protección para el personal manipulador; los equipos denominados de carga diferida automática y control remoto.

Las fuentes radiactivas utilizadas son variadas pero en Europa y sobre todo en España el isótopo radiactivo más extendido para aplicaciones intersticiales, es el Iridio-192 de baja tasa de dosis, así como el Cesio-137 para las aplicaciones ginecológicas<sup>(17, 18)</sup>.

Desde principios de los noventa se ha producido un gran desarrollo de las técnicas de braquiterapia; con la aparición de tecnología más sofisticada que permiten, mediante programas de ordenador, la optimización de distribución de dosis. Estos sistemas utilizan fundamentalmente fuentes de Iridio-192 de alta tasa de dosis. Una tercera forma de administrar el tratamiento braquiterápico es por medio de lo que denominamos braquiterapia pulsada de alta tasa de dosis. Con esta técnica se utiliza una alta tasa de dosis durante cortos periodos de tiempo separados por espacios en los que no se realiza la irradiación. La duración del tratamiento es similar a la del sistema de baja tasa de dosis.

Todos los métodos de administración de tratamientos por medio de técnicas de braquiterapia, han aportado una serie de ventajas y han contribuido a mejorar el control tumoral. La utilización de isótopos de baja tasa de dosis ha permitido obtener unos resultados realmente excelentes en el tratamiento de tumores precoces de distintas localizaciones neoplásicas, siendo muy amplia la experiencia, tanto en el número de pacientes como en el seguimiento de los mismos. Los sistemas de alta tasa de dosis, además de depositar una dosis alta en un periodo muy corto de tiempo, goza de las ventajas del desarrollo tecnológico e informático que le permite conseguir un mejor diseño en la distribución de energía, pero todavía no ha pasado el tiempo suficiente para valorar cuáles son los resultados tanto a nivel de control tumoral, como de efectos crónicos a largo plazo.

## **Radiocirugía**

Según informe de la Subdirección General de Prestaciones y evaluación de tecnologías del Ministerio de Sanidad y Consumo, formado por un grupo de expertos; la radiocirugía se define como un procedimiento terapéutico que utiliza haces finos de radiación, generados de una fuente externa, dirigidos con gran precisión mediante un sistema estereotáxico, que se emplea en el tratamiento de algunas entidades patológicas del sistema nervioso central, como las malformaciones vasculares cerebrales, algunos tipos de tumores cerebrales y ciertos trastornos funcionales del sistema nervioso<sup>(19, 20)</sup>.

Se le denominó radiocirugía por ser un procedimiento ablativo, aunque incruento, de pequeñas lesiones, que se realiza en una única sesión de tratamiento, lo que hace que se asemeje a un acto quirúrgico.

Con esta técnica se puede administrar una alta dosis de irradiación, en el lugar de convergencia de los haces, volumen blanco, mientras que la misma disminuye bruscamente fuera de él. La radiocirugía, sin

ninguna duda, representa el avance tecnológico de integración de los diferentes elementos diseñados para conseguir este objetivo. El desarrollo se ha realizado desde el diseño de nuevos aparatos de emisión de radiaciones exclusivos para este tipo de tratamiento o, el de aplicadores especiales para las cabezas de los aceleradores lineales utilizados en la clínica diaria, que permiten la colimación de un haz muy fino, de tamaño variable, junto a la utilización de los sistemas de estereotaxia modificados y mejorados para tal fin, que permite un sistema de inmovilización del cráneo, tanto para la obtención de imágenes a través de la TAC, RM y angiografía como para la realización del tratamiento en sí mismo. Todo este desarrollo ha ido unido al avance de la planificación dosimétrica e informática.

Esta técnica fue descrita por Leksell, neurocirujano del Hospital de Karolinska de Estocolmo, en los años 50 y dirigida fundamentalmente al tratamiento de localizaciones cerebrales de pequeño tamaño. La mayor experiencia en este tipo de tratamiento se tiene en malformaciones arteriovenosas intracraneales de pequeño volumen; en las que se obtienen resultados muy satisfactorios. Posteriormente se ha extendido a otras patologías: neurinomas, metástasis, tumores malignos intracraneales, etc.

## **Radioterapia estereotáxica**

Basándose en el principio de la radiocirugía, esta técnica se ha hecho extensiva a una forma de tratamiento que utiliza los mismos sistemas de fijación, toma de datos de TAC, resonancia, etc., y el mismo sistema de tratamiento estereotáxico, pero realizando el tratamiento en varias fracciones; combinando las ventajas biológicas de la irradiación externa con la precisión de la radiocirugía.

En esta técnica de radioterapia, a diferencia de la radiocirugía, se utilizan guías de estereotaxia que son móviles y no invasivas, pudiendo colocarse de forma

repetida cada día en el mismo paciente para realizar el tratamiento, sin modificaciones en el depósito de dosis. Este tipo de tratamiento se ha generalizado en el tratamiento de los tumores cerebrales benignos y en el de algunos tumores malignos<sup>(21)</sup>.

Aunque la radiocirugía y la radioterapia estereotáxica en su inicio han ido dirigidas al tratamiento de lesiones intracraneales, actualmente estamos asistiendo a un desarrollo de la radioterapia estereotáxica para el tratamiento de otros tumores de localizaciones tan diversas como cabeza y cuello, próstata, vías biliares, etc.

En este desarrollo, uno de los mayores inconvenientes es precisamente encontrar un sistema de fijación para cualquier parte del organismo que permita realizar estos tratamientos en condiciones estereotáxicas<sup>(22)</sup>.

## Radioterapia intraoperatoria

Técnica puesta en marcha a principios de siglo, en 1907, por Bech, cirujano alemán que la utilizó para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico y de colon. Pero no es hasta los años 60-70, en el Hospital de la Universidad de Kyoto en el que Abey utiliza esta técnica de radioterapia intraoperatoria con electrones acelerados para el tratamiento de restos tumorales postoperatorios, utilizando un tipo de colimadores para focalizar la dosis en el lecho operatorio, preservando de la irradiación a los órganos vecinos<sup>(23-25)</sup>.

En EE. UU., la técnica se instaura a mediados de los años 70 en el Hospital General de Massachussets en Boston, y en la Clínica Mayo. En Europa, esta técnica se desarrolla a partir de los años 80 en Austria y en España.

Las ventajas de la radioterapia intraoperatoria son que se puede determinar visualmente la zona de tratamiento y realizar la irradiación con una alta precisión, además de preservar los órganos y tejidos adyacentes, pudiendo colocarlos fuera del campo de irradiación por la utilización, como se ha

dicho anteriormente, de diferentes tipos de colimadores que permiten su manipulación. Generalmente, su utilización se hace como asociación a la radioterapia externa fraccionada. Las dosis administradas varían entre 10 y 25 Gy.

A pesar de la poca difusión de la técnica, existe gran experiencia en el tratamiento de tumores, sobre todo intra-abdominales, como sarcomas retroperitoneales, páncreas, recto, estómago, colon, sarcomas, etcétera.

## MEJORA DE LA GANANCIA TERAPÉUTICA

### Hiperfraccionamiento

Su objetivo es el incremento de la dosis total sin modificación del tiempo de tratamiento (aumento de la intensidad de dosis). Consiste en administrar 2 ó 3 fracciones al día, separadas por 4,6 u 8 horas entre ellas, siendo la dosis por fracción igual o inferior a 1.6 Gy. Su propósito es incrementar el control local sin aumentar las secuelas. Se basa en los estudios de Stranquist y Ellis en los cuales, si el tratamiento hiperfraccionado se administra aproximadamente en el mismo tiempo que el tratamiento convencional, los tejidos de respuesta tardía toleran bien dosis totales más elevadas, mientras que la respuesta tumoral no se modifica por el cambio de dosis por fracción<sup>(26-28)</sup>.

### Fraccionamiento acelerado

Consiste en el acortamiento del tiempo total de tratamiento manteniendo el resto de los parámetros (aumento de la ganancia terapéutica). Se basa en la posibilidad de disminución de la regeneración celular durante el tratamiento, no apreciándose influencia en la toxicidad tardía (se mantiene la dosis por fracción y un tiempo suficiente de separación entre ellas), su indicación fundamental es en tumores de regeneración muy rápida<sup>(29-31)</sup>.

## **Hiperfraccionamiento acelerado continuo (CHART)**

Sistema que trata de combinar las ventajas de ambos tipos de tratamiento anteriormente mencionados: el hiperfraccionamiento y el fraccionamiento acelerado<sup>(32-36)</sup>.

## **Hipertermia**

Otra vía de mejorar el índice terapéutico ha sido la combinación de hipertermia con radioterapia u otros agentes quimioterápicos.

Se sabe que la hipertermia (temperaturas elevadas por encima de 41°), por sí misma tiene efectos lesivos sobre las células tumorales, potenciando el efecto de las radiaciones ionizantes sobre los tumores, ya que presentan una acción sinérgica complementaria. La hipertermia actúa fundamentalmente sobre la fase S del ciclo celular y bajo condiciones de hipoxia, situaciones en que las células presentan verdadera radiorresistencia al tratamiento ionizante<sup>(37-41)</sup>.

## **Radiosensibilizadores y radioprotectores**

Otra de las vías de desarrollo, es la utilización junto con la radioterapia de diferentes productos que denominamos radiosensibilizadores y radioprotectores.

Sabemos que el mecanismo de acción de las radiaciones ionizantes consiste en la ionización y/o excitación de diversas moléculas, produciendo radicales libres que por su gran actividad son responsables de múltiples reacciones químicas dando lugar a lesiones celulares, bien directamente letales o subletales. Estas lesiones son derivadas del efecto directo o indirecto, por los cuales actúa la irradiación. El primer mecanismo, el directo, da lugar a alteraciones en las moléculas nobles celulares que son necesarias para asegurar la actividad normal celular y su división. El mecanismo indirecto consiste en la ionización del agua celular, elemento más abundante en la

composición celular y que se denomina radiolisis. En este mecanismo se producen igualmente radicales libres dando lugar a reacciones químicas fundamentalmente por aquellos que contienen oxígeno los cuales tienen gran capacidad de difusión, dando lugar así mismo, a alteraciones que provocan lesiones que si son muy abundantes pueden conducir a la muerte celular. La célula es capaz de reparar estas lesiones, llamadas subletales, a través de sus mecanismos de reparación, en determinadas condiciones.

Por tanto, con el uso de los llamados radiosensibilizadores, lo que se pretende es favorecer la producción de radicales libres, potenciando el efecto de la radioterapia. Los elementos más utilizados en la clínica para este fin han sido el metronidazol, misonidazol y etanidazol<sup>(42, 43)</sup>.

Así mismo se han utilizado distintos quimioterápicos que, independientemente de su acción citotóxica propia, se ha descubierto su capacidad para sensibilización de las células, modificando positivamente el efecto de la irradiación sobre las mismas. Este punto lo desarrollaremos más adelante en el epígrafe: combinación quimio-radioterapia.

Los llamados radioprotectores son sustancias con un grupo etiol en su composición y cuyo mecanismo de acción es contrario al de los radiosensibilizadores, reaccionando con los radicales libres y bloqueando su acción tóxica, reduciendo por tanto el efecto de la radioterapia<sup>(44-46)</sup>.

## **Combinación quimio-radioterapia**

Otra vía de desarrollo actual es la utilización de terapéuticas efectivas combinándolas entre sí frente a la enfermedad tumoral. Así en los últimos 20 años y actualmente en pleno desarrollo, estamos asistiendo al uso de la combinación de la quimioterapia y de la radioterapia en sus distintas posibilidades; bien con la intencionalidad de actuar sobre el tumor primitivo, disminuyendo su volumen y facilitando el efecto del tratamiento radioterápico, actuando a la

vez sobre la enfermedad metastásica o bien mejorando la efectividad de la radioterapia, sensibilizando su acción.

La quimioterapia neoadyuvante utilizada de forma previa al tratamiento radioterápico, se ha usado con múltiples objetivos, pero en la actualidad su indicación se limita a muy pocas localizaciones.

En la actualidad el desarrollo mayor y quizás más importante en cuanto a resultados obtenidos, ha sido el uso de la quimioterapia concurrente con la radioterapia<sup>(47-50)</sup>. Esta utilización se ha llevado a cabo, bien buscando únicamente una sensibilización de la irradiación tratando de incrementar su efecto, administrando los agentes quimioterápicos a dosis más bajas de su uso habitual como agentes tumorocidas junto al radioterapia, o bien administrando a la vez del tratamiento radioterápico un tratamiento quimioterápico a dosis completas buscando la suma de sus efectos. Una variante de esta última pauta terapéutica ha sido la utilización de ciclos de quimioterapia y radioterapia de forma alternante, con la finalidad de disminuir la toxicidad derivada de la suma de los efectos de ambos tratamientos.

Entre los agentes de más actualidad utilizados para radiosensibilización están el platino y sus derivados, las fluoropirimidinas bien solas o moduladas por otras sustancias, la hidroxiurea y más recientemente, los taxanos.

## Fototerapia

Otra vía de desarrollo actual es lo que denominamos terapia por fotoactivación. Este fenómeno consiste en que al irradiar determinados elementos como son los metales pesados, con fotones de una energía definida, igual a la energía de unión de los electrones de la capa K, se produce una emisión de electrones en cascada de muy corto alcance, produciendo un gran número de ionizaciones en su trayecto y que se comportan como radiaciones de alta transferencia lineal de energía (LET)<sup>(51-55)</sup>.

## Anticuerpos marcados

Otra vía de experimentación y desarrollo actual, es la utilización de anticuerpos marcados con isótopos radiactivos que son específicos frente a determinados antígenos tumor- asociados y que al unirse a ellos provocarán la irradiación de ese medio. Estos antígenos tumorales pueden ser de dos clases: tumor-asociados y tumor-específicos; los primeros además están presentes en los tejidos normales y los segundos se manifiestan exclusivamente en un determinado tumor.

Esta técnica está claramente en desarrollo, ya que es necesario definir cuáles son los anticuerpos más apropiados y que radionucleidos tienen las mejores propiedades para este tipo de terapéutica<sup>(56, 57)</sup>.

## Partículas pesadas

Las partículas pesadas, neutrones y protones, presentan unas consideraciones radiobiológicas diferentes a los fotones. Las primeras por su alta transferencia lineal de energía y las segundas porque, aunque son consideradas como radiaciones de baja transmisión lineal de energía, permiten una mejor distribución de dosis en los tejidos irradiados que la conseguida por los rayos X o con electrones. Por su especial distribución permite el depósito de grandes cantidades de energía en la zona a irradiar, quedando los tejidos subyacentes sin haber recibido dosis elevadas de irradiación<sup>(58-60)</sup>.

En España no se dispone de ningún aparato para tratamiento del cáncer con este tipo de partículas. Parece tener algunas ventajas sobre el tratamiento clásico, en determinadas localizaciones, como son tumores intraoculares y de glándulas salivares.

## Terapias biológicas

Nuevas terapéuticas que actúan sobre dianas biológicas celulares, con diferentes mecanismos de acción, tratando de evitar las señales de estímulo y proliferación sobre

la célula tumoral, reconducir a la célula hacia la normalidad funcional y otros.

Estas terapéuticas también actúan como radiosensibilizadores, potenciando el efecto de la irradiación. Actualmente, están en fase de desarrollo aunque ya existen numerosos ensayos clínicos que demuestran su eficacia. Es indudable que es una vía de investigación fascinante y prometedora<sup>(61-67)</sup>.

## ENFOQUE MULTIDISCIPLINARIO DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Sabemos que en el momento del diagnóstico alrededor del 50% de los pacientes presentan tumores en estadios iniciales, generalmente curables por terapéuticas de acción locorregional, como son la cirugía y la radioterapia; usadas de forma exclusiva y que alcanzan índices elevados de curaciones a largo plazo. A pesar de los grandes desarrollos de las técnicas quirúrgicas y radioterápicas, parece que en este momento cada arma terapéutica por separado ha alcanzado un techo difícil de superar.

En la búsqueda de incrementar el control de la enfermedad surge la necesidad de una colaboración interdisciplinaria, donde aunando esfuerzos se consigan mejorar los resultados actuales. Así, hoy es inconcebible la práctica de la oncología si no es dentro de un marco multidisciplinario. No se puede considerar a una determinada neoplasia como el dominio exclusivo de la competencia inicial de una especialidad, sino que en relación a la historia natural del tumor, el tratamiento debe concebirse y realizarse valiéndose del potencial terapéutico de diversos medios de curación, en el intento final de destruir toda la localización de la enfermedad. De la adecuada coordinación de dicha terapia, en último lugar, depende en la mayoría de las ocasiones el éxito o el fracaso del tratamiento oncológico.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

No es motivo de este artículo exponer las indicaciones terapéuticas que actual-

mente se llevan a cabo en el extenso campo de la Oncología. Solamente diremos y de forma general que los estadios iniciales de los tumores sólidos, pueden tratarse tanto con radioterapia como con cirugía, obteniéndose los mismos resultados; bien es cierto que en algunas localizaciones tumorales la cirugía es la terapéutica de elección, como es el caso del cáncer de pulmón en estadios precoces. En otras localizaciones, el tratamiento radioterápico es el elegido, pues alcanza los mismos resultados que la cirugía en cuanto a control tumoral y además conserva el órgano y su función. Ejemplos de esto son los tumores de cabeza y cuello, próstata, recto, canal anal, etc.

Así mismo y generalizando, puede decirse que la mayoría de los tumores avanzados requieren tratamiento con radioquimioterapia de forma concurrente. En este tipo de esquema terapéutico con intención radical, la cirugía forma parte del tratamiento en algunos casos y en otros es la terapéutica de rescate tras la recidiva local.

En la actualidad, lo importante es que todos los especialistas que forman parte de equipos que intervienen en el tratamiento del cáncer estén concienciados de que dicho tratamiento es multidisciplinario.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1993.
2. López Abente G, Pollán M, Ruiz M, Jiménez M, Vázquez F. La Mortalidad por Cáncer en España 1952-1986. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro Nacional de Epidemiología, 1992.
3. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B. Informe sobre la salud de los españoles: Cáncer. Area de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. [en línea] 2003 [12 de Marzo 2004] URL disponible en: <http://193.146.50.130/cancer/salud-cancer-2003.pdf>.
4. Suit HD. Local control and patient survival. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1992; 23: 653-60.

5. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Esteve J. Survival of Cancer Patients in Europe: The Eurocare-2 Study. IART Scientific Publications 1999; (132). Lyon France: IARC.
6. Bonmati J. Breve historia de la radiología médica española. Los rayos Roentgen en la Ciencia, en la Industria y en la Medicina. "80 años de Rayos X". Zaragoza: Heraldo de Aragón, 1977; p 31-36.
7. Martínez Morillo M, Sendra Portero, F. 100 años de rayos X. SUR 1995 14 noviembre 1995; p 51.
8. Von Sonntag C, Ulrich H, Sconn-Bopp A, Schulte-Frolinde D. Radiation-induced strand breaks in DNA: chemical and enzymatic analysis of end groups and mechanistic aspects. En: Lett JT, Adler H. eds. Advances in radiation biology. Nueva York: Academic Press, 1981; p.109-42.
9. Dikomey E, Franzke J. DNA repair kinetics alters exposure to X-irradiation and to internal beta trays in CHO cells. Radiat Environ Biophys 1986; 25: 189-194.
10. Escó R, Palacios A, Pardo J, Biete A, Carceller JA, Veiras C, et al. Infraestructure of radiotherapy in Spain: a minimal standard of radiotherapy resources. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56(2): 319-27.
11. Federación de Sociedades Españolas de Oncología. Segundo Libro Blanco de la Oncología Española. Madrid. FESEO: 1995.
12. Martínez-Monge R, Fernandes PS, Gupta N, Cahbauer R. Cross-sectional nodal atlas: a tool for the definition of clinical target volume in three-dimensional radiation therapy planning. Radiology 1999; 211: 815-28.
13. Leibel SA, Ling CC, Kutcher GJ, Mohen R; Cordon-Cordo C, Fuks Z. The biological basis of conformal three-dimensional radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 805-11.
14. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwiedt P, Deasy JO, Yang J, et al. Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. Med Phys 1993; 20 (6): 1709-19.
15. Carol MP, Grant WH, Blier AR, Kania HS, Targovnik H, Butler ED, et al. The field-matching problem as it applies to the Peacock three-dimensional conformal system for intensity modulation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34: 183-187.
16. Bell AG. The uses of radium. Am Med 1903; 6: 261.
17. Henschke UK, Hilaris BS, Mahan GD. After loading in interstitial and intracavitary radiation therapy. Am J Roentgenol 1963; 90: 386-392.
18. Van'T Hooft E. The Selectron HDR: Philosophy and design. En: Mould RF editors. Brachytherapy, 1.1984. The Netherlands; Nucletron, 1985.
19. Samblas J. Radiocirugía Estereotáxica. Medicina 1993; 6: 2403-15.
20. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. Acta Chir Scand. 1951; 102 (4): 316-9.
21. Steiner L, Leksell L, Greitz T, Forster DM, Backlund EO. Stereotaxic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Report of a case. Acta Chir Scand 1972; 138(5): 459-64.
22. Dunbar SF, Loeffler JS. Stereotactic radiation therapy. En: Pauch PM and Loeffler JS, Editors. Radiation Oncology: Technology and Biology. Philadelphia: Saunders, 1994; p 237-51.
23. Karim ABMF. Stereotactic irradiations on the horizon: a challenge of multimodal developments. Int Radiation Oncology Biol Phys 1994; 30 (3): 727-29.
24. Abe M, Takahashi, M, Yabumoto E, Onoyama Y, Torizuka K. Techniques, indications and results of intraoperative radiotherapy of advanced cancer. Radiology 1975; 116: 693-702.
25. Gunderson LL, Cohen AC, Dosoretz DD, Shipley WU, Hedberg SE, Wood WC, et al. Residual unresectable or recurrent colorectal cancer: External beam irradiation and intraoperative electron beam boost resection. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 1597-606.
26. Garden AS. Altered fractionation for head and neck cancer. Oncology (Huntingt) 2001; 15(10):1326-32, 1334; discussion 1334, 1339-41.
27. Dubben HH, Beck-Bornholdt HP. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard-fractionation radiotherapy for head-and-neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003: Actuarial estimates of late normal-tissue effects...now! Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51(2): 563.
28. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. A Radiation Therapy

- Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1): 7-16.
29. Leborgne F, Zubizarreta E, Fowler J, Ortega B, Mezzerà J, Deus JL, et al. Improved results with accelerated hyperfractionated radiotherapy of advanced head and neck cancer. *Int J Cancer* 2000; 90(2): 80-91.
  30. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, Emami B, Vora NL, Olson C, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39 (3): 571-4.
  31. Fu KK, Clery M, Ang KK, Byhardt RW, Maor MH, Beitler JJ. Randomized phase I/II trial of two variants of accelerated fractionated radiotherapy regimens for advanced head and neck cancer: results of RTOG 88-09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (3): 589-97.
  32. Saunders MI, Dische S. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) in non-small cell carcinoma of the bronchus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19 (5): 1211-5.
  33. Dische S. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART). *Eur J Cancer* 1990; 26 (9): 927-8.
  34. Dische S, Saunders MI. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART): an interim report upon late morbidity. *Radiother Oncol* 1989; 16 (1): 65-72.
  35. Ghosh S, Sujendran V, Alexiou C, Beggs L, Beggs D. Long term results of surgery versus continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) in patients aged >70 years with stage 1 non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24 (6): 1002-7.
  36. Jenkins P, D'Amico K, Benstead K, Elyan S. Radiation pneumonitis following treatment of non-small-cell lung cancer with continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (2): 360-6.
  37. Van Vulpen M, De Leeuw AA, Raaymakers BW, Van Moorselaar RJ, Hofman P, Legendik JJ, et al. Radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate cancer: preliminary results. *BJU Int* 2004; 93 (1): 36-41.
  38. Vujaskovic Z, Jones EL, Prosnitz LR, Marcon PK, Hardenberg PH, Marks LB, et al. Concurrent chemotherapy, hyperthermia and radiotherapy improve reoxygenation in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57 (2 Suppl): S357.
  39. Jones EL, Samulski TV, Dewhurst MW, Alvarado-Secord A, Berchuch A, Clarke-Pearson D, et al. A pilot Phase II trial of concurrent radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for locally advanced cervical carcinoma. *Cancer* 2003; 98 (2): 277-82.
  40. Hehr T, Wust P, Bamberg M, Budach W. Current and potential role of chemo-radiotherapy for solid tumours. *Onkologie*; 26 (3): 295-302.
  41. Sakao S, Takiguchi Y, Nemoto K, Taksumi K, Tabe N, Kurosu K, et al. Thermoradiotherapy for local control of chest wall invasion in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2002; 7 (6): 343-8.
  42. Coleman CN, Bump EA, Kramer RA. Chemical modifiers of cancer treatment. *J Clin Oncol* 1988; 6: 709-33.
  43. Coleman CN, Beard CJ. Biochemical modifiers: Hypoxic cells sensitizers. *Radiation Oncology: Technology and Biology*. Philadelphia: Sunders Company; 1994.
  44. Antonadou D, Pepelassi M, Synodinou M, Puglisi MI, Throuvalace N. Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52 (3): 739-47.
  45. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (19): 3339-45.
  46. Buntzel J, Kuttner K, Frohlich D, Glatzel M. Selective cytoprotection with amifostine in concurrent radiochemotherapy for head and neck cancer. *Ann Oncol* 1998; 9: 505-9.
  47. Reboul FL. Radiotherapy and chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: preclinical and early clinical data. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18 (1): 41-53.



48. Vrdoljak E, Hamm W. Current state-of-the-art of concomitant chemoradiation in cervical carcinomas. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24 (6): 475-79.
49. Yao JC, Mansfield PF, Pisters PW, Feig BW, Janjan NA, Crane C, et al. Combined-modality therapy for gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 2003; 21 (4): 223-27.
50. Patterson AV, Saunders MP, Greco O. Prodrugs in genetic chemoradiotherapy. *Curr Pharm Des* 2003; 9 (26): 2131-54.
51. Morton CA. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer--and more? *Arch Dermatol* 2004; 140 (1): 116-20.
52. Snyder JW, Greco WR, Bellnier DA, Vaughan L, Henderson BW. Photodynamic therapy: a means to enhanced drug delivery to tumors. *Cancer Res* 2003; 63 (23): 8126-31.
53. Prosst RL, Wolfsen HC, Gahlen J. Photodynamic therapy for esophageal diseases: a clinical update. *Endoscopy* 2003; 35 (12): 1059-68.
54. Litle VR, Luketich JD, Christie NA, Buenaventura PO, Alvelo-Rivera M, Mc Caughan JS, et al. Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: experience in 215 patients. *Ann Thorac Surg* 2003; 76 (5): 1687-92; discussion 1692-3.
55. Dilkes MG, Benjamin E, Ovaisi S, Banerjee AS. Treatment of primary mucosal head and neck squamous cell carcinoma using photodynamic therapy: results after 25 treated cases. *J Laryngol Otol* 2003; 117 (9): 713-7.
56. Goldenberg DM. Advancing role of radiolabeled antibodies in the therapy of cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2003; 52 (5): 281-96.
57. Goldenberg DM. Targeted therapy of cancer with radiolabeled antibodies. *J Nucl Med* 2002; 43 (5): 693-713.
58. Rossi CJ Jr, Slater JD, Reyes-Molyneux N, Yonemoto LT, Archambeau JO, Countrakon G, et al. Particle beam radiation therapy in prostate cancer: is there an advantage? *Semin Radiat Oncol*. 1998; 8 (2): 115-23.
59. Weber DC, Trofimov AV, Delaney TF, Bortfeld T. A treatment planning comparison of intensity modulated photon and proton therapy for paraspinal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (5): 1596-606.
60. Ogino T. Heavy charged particle radiotherapy-proton beam. *Gan To Kagaku Ryoho* 2003; 30 (13): 2030-5.
61. Lee DJ, Trotti A, Spencer S, Rostock R, Fisher C, Von Roemeling R, et al. Concurrent tirapazamine and radiotherapy for advanced head and neck carcinomas: a Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42 (4): 811-5.
62. Rischin D, Peters L, Hicks R, Hughes P, Fisher R, Hart R, et al. Phase I trial of concurrent tirapazamine, cisplatin, and radiotherapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 (2): 535-42.
63. Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, Meredith RF, Bonner JA, Khzaeli MB, et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(13): 3234-43.
64. Kishi K, Petersen S, Petersen C, Hunter N, Mason K, Masferrer JL, et al. Preferential enhancement of tumor radioresponse by a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2000; 60 (5): 1326-31.
65. Curren WJ, Dickert AP, Komarnicky LT. Phase I trial results of recombinant human angiotensin (rhA) and radiotherapy. 43rd Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; 2001, November 4-8; San Francisco California: ASTRO, 2001.
66. Gorski DH, Beckett MA, Jaskowiak NT, Calvin DP, Mauceri HJ, Salloum RM, et al. Blockage of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation. *Cancer Res* 1999; 59 (14): 3374-8.
67. Heise CC, Williams AM, Xue S, Propst M, Kim DM. Intravenous administration of ONYX-015, a selectively replicating adenovirus, induces antitumoral efficacy. *Cancer Res* 1999; 59: 2623-8.

