

CAPÍTULO 9

Generalidades del tratamiento radiante

Gustavo Ferraris

Figura 9.1. *Dormitorio en Arlés. Vincent Van Gogh.*



Nota. <https://historia-arte.com/obras/dormitorio-en-arles>

Introducción

La radioterapia es una modalidad de tratamiento ampliamente utilizada en oncología, que consiste en la utilización de radiaciones ionizantes como medio terapéutico. Constituye una de las mayores opciones en el manejo de patologías oncológicas. De acuerdo con las mejores prácticas disponibles de medicina basada en evidencia, el 53% de los pacientes recibe radioterapia

por lo menos una vez durante su tratamiento del cáncer. Asimismo, junto con otros procedimientos médicos como cirugía o quimioterapia, juega un rol importante en el abordaje del 40% de los pacientes que serán curados. Este tratamiento también es altamente efectivo como opción paliativa, en el control de síntomas y para tumores avanzados o recurrentes.

El proceso del tratamiento radiante es complejo y requiere de los conocimientos de física médica, radiobiología, protección radiológica, dosimetría, planificación, simulación e interacción de las radiaciones con otras modalidades terapéuticas. Podemos afirmar que a lo largo de las últimas décadas, la radioterapia ha contribuido a mejorar el control tumoral local, lo que impactó favorablemente en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes comprometidos por este grupo de enfermedades, ya sea como modalidad radiante exclusiva o en carácter adyuvante, luego del aporte de otras especialidades. De esta manera, se entiende que siga siendo el tratamiento no quirúrgico más importante en el manejo del cáncer. En adición, se destaca que en los últimos años, se han desarrollado significativos avances tecnológicos en el área, por lo que existe un desafío para el clínico en ejercicio, mantenerse actualizado y aprovechar este progreso de la mejor manera posible para el manejo de los pacientes.

Los procesos necesarios para la administración segura de la radioterapia moderna comprenden un largo camino desde la decisión terapéutica hasta la verificación y entrega del tratamiento, que implica la administración de rayos X externos o haces de electrones. Para los protocolos más complejos, esto involucrará la utilización de dispositivos de inmovilización sofisticados y de alta precisión, como así también la realización de tomografías computarizadas (TAC), resonancias magnéticas (RMN) y tomografías de emisión de positrones (PET), localización del volumen guiado por imágenes, y sistemas de planificación física complejos y cada vez más precisos, con algoritmos de última generación para explicar las inhomogeneidades del tejido y las variables del haz y, finalmente, el uso de aceleradores lineales de alta energía con colimadores de hojas múltiples (MLC), con capacidad para la radioterapia conformada y de intensidad modulada, y la posibilidad de brindar orientación por imágenes en línea previo y/o durante la administración del tratamiento.

En la actualidad el estándar de atención reconocido para el tratamiento radical de los tumores, es la Radioterapia de intensidad modulada (IMRT), como así también otras modalidades de irradiación, la Arcoterapia Volumétrica (VMAT y Tomoterapia) junto con la Radioterapia Estereotáctica Craneal y Extra-craneal (SBRT - SRS) para la administración de dosis altas más precisas y altamente conformadas. Se destaca que estas técnicas se encuentran actualmente disponibles en nuestro país. Sin embargo, a pesar de esto, los principios básicos de la radioterapia siguen sin alterarse.

La radioterapia es una terapia locorregional, con intención curativa para el tratamiento radical de tumores en sus primeras etapas, con altas tasas de éxito donde no ha habido diseminación metastásica. En caso de tumores diseminados el control local ha demostrado ser excelente. No obstante, los pasos básicos de la administración del tratamiento siguen siendo:

- Definir la posición del paciente por medio de dispositivos para reproducir esa posición día a día, con la inmovilización adecuada y confortable.

- Localizar y definir en forma precisa el volumen a ser cubierto con dosis de prescripción y evitando al mismo tiempo abarcar los órganos vecinos sanos.
- Colaboración con físicos médicos con el fin de identificar los medios óptimos para llevarlo a cabo.

El proceso de implementación diaria del plan terapéutico es de vital importancia para garantizar una radioterapia precisa y eficaz junto con la verificación de su administración, a fin de reproducir el tratamiento propuesto como se define en el proceso de planificación.

Este capítulo provee un resumen de las nociones básicas de los protocolos radiantes con la intención de lograr un entendimiento principal de la Radioterapia por parte de estudiantes de disciplinas relacionadas, incluyendo generalidades como bases físicas, biológicas y aspectos técnicos de interés.

Generalidades de la Física de la Radioterapia

Radiaciones: Naturaleza y origen

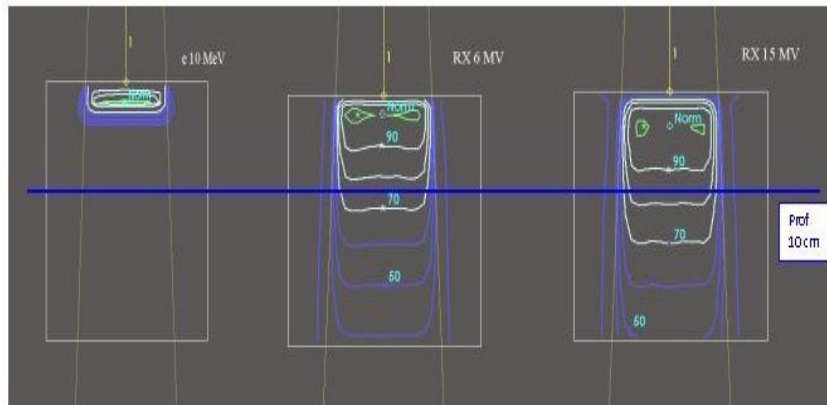
La radiación es un fenómeno físico que permite la transferencia de energía a través del espacio. Se asigna el nombre de *fente* al punto del cual emanan las radiaciones y a partir del cual se puede predecir una trayectoria, a lo largo de la misma se desarrolla la interacción de las radiaciones con la materia que compone el medio ambiental. En general la radiación se difunde en forma similar a la luz, es decir, en haces divergentes de trayectoria rectilínea en todos los sentidos del espacio a partir de la fuente.

Hay dos tipos de radiaciones ionizantes: las corpusculares y las electromagnéticas. Las radiaciones *corpusculares*, como su nombre lo indica, surgen de la movilización en el espacio de alguna partícula de masa conocida. La energía de este tipo de haz es mayor cuanto mayor es la masa y más elevada la velocidad de desplazamiento de la partícula, produciendo por lo general una importante ionización (o cesión de energía), en la superficie de interacción o a poca distancia de ella, con un rápido decaimiento de la capacidad de ionizar en profundidad. El haz de este tipo más empleado en la clínica de la radioterapia, es el de electrones, elegido para tratar lesiones superficiales y proteger los tejidos sanos más profundos. Variando la energía del haz, se podrá definir un espesor de distribución de la dosis útil en función del espesor del tejido blanco a irradiar. En instalaciones especiales se pueden emplear también otras partículas (neutrones, protones o iones carbono), las cuales son aceleradas a velocidades muy altas generando distribuciones de dosis complejas e impacto biológico de características distintivas, que escapan al interés de este capítulo por su menor disponibilidad clínica y su escasa relevancia en el tratamiento de la patología oncohematológica.

El segundo tipo de radiaciones son las *electromagnéticas*. Estas radiaciones dependiendo del fenómeno estudiado, se comportan como una onda sinusoidal o como un flujo de partículas, que

con finalidad didáctica se describen como fotones (dualidad onda-partícula). Se trata de “partículas” sin masa que viajan a través del espacio a una velocidad uniforme (que es la velocidad de la luz) y presentan una energía que es directamente proporcional a su frecuencia de oscilación. En términos de la transferencia de energía, ésta suele depositarse en forma gradual al atravesar la materia, por lo cual permiten acceder con niveles significativos de dosis hasta regiones profundas del organismo (para una profundidad determinada se depositará un mayor porcentaje de la dosis máxima cuanto mayor sea la energía) prosiguiendo durante todo su trayecto con el depósito de energía hasta niveles imperceptibles. Se trata entonces del haz más conveniente para tratar localizaciones tumorales profundas (mediastino, retroperitoneo). En la clínica radioterapéutica las energías más empleadas van entre los 4 - 6 y los 15 - 18 megaelectron-volts (Mev) como se muestra en la Figura 9.2.

Figura 9.2



Nota. Curvas de Isodosis de diversos tipos de Haces sobre material Tejido-Equivalente. En la imagen se pueden comparar las curvas de isodosis correspondientes a campos independientes de 10 x 10 cm provenientes de distintos tipos de haces (de izquierda a derecha: Electrones de 10 Mev, Fotones de 6 Mv y Fotones de 15 Mv). Nótese el mayor rendimiento en profundidad de los haces de fotones en comparación con el haz de electrones y la variación entre los dos primeros en función de la energía.

Cuando nos referimos a las radiaciones en el contexto terapéutico oncológico, debe recordarse que nos referimos a radiaciones de tipo ionizante, es decir, las que poseen energía suficiente como para producir ionización en el medio con el cual interactúan. Este fenómeno se produce cuando por depósito de energía se pierden electrones de las orbitas atómicas más externas, resultando en un desequilibrio de cargas eléctricas del átomo o molécula afectada, que acentúa la avidez combinatoria química. De la combinación química resultante, suele producirse una alteración biológica-funcional, que puede impactar a la célula si se da en una magnitud significativa.

Existen tres modalidades terapéuticas en radioterapia: la teleterapia (o radioterapia externa), en la cual el tejido blanco se encuentra apartado de la fuente, la braquiterapia, donde el tejido blanco se encuentra en íntimo contacto con la fuente, y la radioterapia metabólica, en la que se administra en forma endovenosa, un compuesto que contiene una fuente radiactiva abierta que a través del metabolismo normal se acumula en determinados tejidos donde ejercerá su efecto

benéfico. Según la modalidad clínica empleada y el tipo de distribución de dosis necesaria en cada caso, puede ser deseable bloquear a través de blindaje las emisiones que surgen en las direcciones espaciales no deseadas para generar un haz de tamaño y dirección controlados. En general para el tratamiento de este tipo de patologías la modalidad más empleada es la radioterapia externa.

Dosis de radiación

El concepto de dosis en radioterapia es muy importante ya que provee un valor de uso cotidiano en el diseño de tratamientos (prescripción, fraccionamiento, distribución) y una referencia para evaluar el riesgo de complicaciones de cada situación clínica. La dosis es una cantidad de energía depositada por unidad de masa de tejido. Las unidades empleadas rutinariamente son los Gy (Gray) y cGy (centi Gray: $1\text{Gy}=100\text{cGy}$). Si bien ha quedado en el pasado, el uso del Rad como unidad de dosis (puede encontrarse la referencia en ciertos textos antiguos) mencionamos que 1 Rad equivale aproximadamente a 1cGy.

Tratándose de radiaciones ionizantes, este depósito de energía guarda una relación directamente proporcional al nivel de ionización producido en el medio y como veremos más adelante en la sección de radiobiología, el nivel de ionización alcanzado representa el puntapié inicial en la cascada de eventos biológicos que definirá el efecto clínico producido por la combinación de haces en el tumor y los tejidos normales que lo rodean. Sin duda ha sido grande y significativo el avance producido en la especialidad con la incorporación de computadoras y programas de cálculo que facilitan la predicción e interpretación de la distribución espacial de la dosis, generándose gráficos capaces de exhibir su conformación en superposición a las imágenes de las estructuras anatómicas del paciente (Sistemas de Planificación de Tratamiento).

Del acumulo de experiencia publicada en la especialidad podemos reconocer cual es el nivel adecuado de dosis para tratar satisfactoriamente una determinada neoplasia y el nivel de dosis que no debe ser superado para evitar efectos tóxicos en los tejidos normales.

Fuentes de Radiaciones Ionizantes

Las radiaciones ionizantes acompañan al hombre desde su aparición en la Tierra. Existe un nivel de radiación “de fondo” al que nos hallamos expuestos por habitar este planeta. Estas radiaciones provienen del espacio (radiaciones cósmicas atenuadas por la atmósfera) y de la propia tierra debido a la presencia de elementos radiactivos en la misma.

Desde el punto de vista del uso terapéutico de las radiaciones, debemos mencionar dos fuentes principales: los radioisótopos y los equipos productores de radiaciones. El primer caso se trata de elementos que en forma natural o modificados por el hombre, son capaces de emitir radiación para alcanzar un estado de mayor equilibrio energético a nivel atómico.

Los más empleados en la clínica actual son el Cobalto, el Iridio, el Cesio, el Iodo y el Paladio. Cada uno de ellos tiene un tipo de emisión característico, una energía que le es propia y una determinada vida media. Del análisis de estas características surge el uso clínico más eficiente de cada isótopo (Tabla 9.1). En el abordaje radioterapéutico de las lesiones oncológicas, en general, es poco frecuente el empleo de la braquiterapia (BQT), por lo cual los radioisótopos quedan limitados exclusivamente al uso en Radioterapia Externa como fuente de radiación en las Unidades de Cobaltoterapia.

Tabla 9.1. Radioisótopos de uso frecuente en Radioterapia.

Radioisótopo	Característica	Uso Clínico
Cobalto	Alta energía fotones	Unidades de RT Externa
Iridio	Tamaño / energía	Fuentes BQT alta tasa dosis
Cesio	Decaimiento lento	Fuentes BQT baja tasa dosis
Yodo	Baja energía	Fuentes BQT implante dosis
Palladio	Baja energía	Fuentes BQT implante dosis

Generación de la radiación: Aspectos históricos

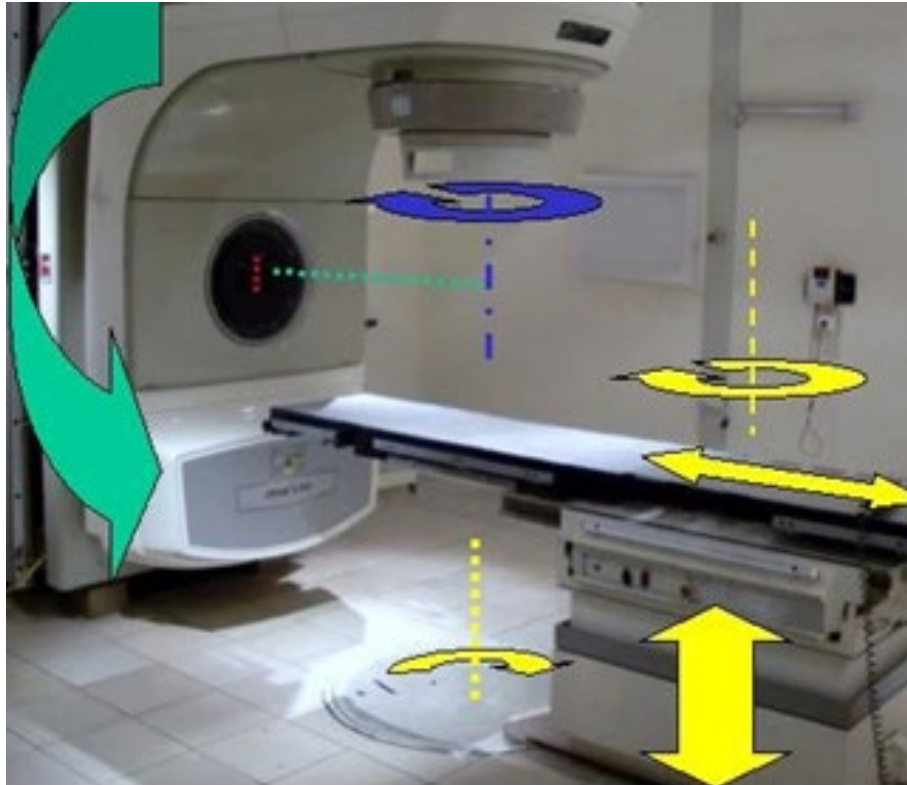
Los equipos generadores de radiación, teleterapia, han sufrido una evolución importante. Inicialmente se fabricaban equipos de Rayos X de baja energía, ortovoltage, con baja penetración en los tejidos. Posteriormente llegaron equipos de alta energía, los aceleradores lineales y las bombas de cobalto. La bomba de cobalto utiliza el isótopo radiactivo cobalto 60 para producir rayos gama de 1.25 megavolts. El auge de la maquina cobalto se debió a que era mecánicamente sencilla y barata. En la actualidad ha sido remplazada por los aceleradores lineales, equipos muy superiores en energía, ductilidad y precisión. Los equipos productores de radiaciones consisten en su mayoría de dispositivos electromecánicos, estos *Aceleradores Lineales* proveen de haces de fotones de una o más energías (las más usadas son la combinación de 6 y 18 megavolts), que en algunos casos pueden también proveer de haces de electrones (*Aceleradores Lineales Duales*). Estos haces se producen al alimentar con alta tensión un tubo al vacío en el cual se produce una nube de electrones que luego son acelerados y conducidos a través de un campo electromagnético de alta intensidad utilizando microondas. Este método de generación es muy semejante al empleado en los tubos de rayos X de los equipos de diagnóstico, pero en este caso la energía del haz producido es mucho mayor.

Los electrones acelerados pueden emplearse como tales en los equipos duales o generar un haz secundario de fotones al interactuar con un blanco construido con elementos de alto peso molecular. Una vez generado el haz deseado, este es modificado en su sección de corte por los colimadores, que definirán un formato de campo rectangular (en el caso de

colimadores standard) o un formato solicitado por el usuario, en el caso de contar con colimadores de hojas múltiples.

En general y respondiendo al diseño clásico de los equipos de radioterapia externa, el acelerador cuenta con una camilla donde el paciente es posicionado y un cabezal o gantry, en el cual se encuentran los colimadores y a través de los cuales surge el haz de radiación. El cabezal esta montado en un arco en “C” que permite el giro a cualquier ángulo de incidencia alrededor de la camilla, incluyendo incidencias posteriores.

Figura 9.3



Nota. Acelerador Lineal sobre el cual se encuentran graficados los ejes y sentidos de rotación de sus diversos componentes. Colimador: color azul, Cabezal o Gantry: color verde, Camilla: color amarillo.

El avance tecnológico constante, ha favorecido el desarrollo de equipos complejos que pueden ser controlados digitalmente en todos los aspectos de su funcionamiento y que en algunos casos también incorporan prestaciones de imágenes para adquirir información anatómica del paciente con fines de control de calidad o replanificación del tratamiento (imágenes portales 2D o Tomografía “on board” para reconstrucción 3D).

El tratamiento en profundidad de los temas físicos de la radioterapia excedería el alcance de este capítulo, por lo cual remitimos a lectores interesados a consultar otras fuentes bibliográficas: Khan, 2003; Miller, 1995; Mould, 1993; Halperin et al., 2008.

Interacción del haz de radiaciones con los tejidos

Como ya mencionamos, la radioterapia emplea radiaciones ionizantes como instrumento terapéutico. Estas radiaciones van a producir, al interactuar con los diversos tejidos que componen el organismo, un cierto depósito de energía. Las características de este suceso varían en función del tipo de radiación utilizada y la densidad de la materia receptora, pero serán siempre un fenómeno independiente de la calidad (en cuanto normales o neoplásicos) de los tejidos receptores; es decir, que la ventaja terapéutica o efecto selectivo de la radioterapia no se explica a través de los mecanismos de depósito de dosis.

Una vez producido este evento se generan modificaciones a distintos niveles: atómico-moleculares en primera instancia (expulsión de electrones de las orbitas atómicas externas de los átomos o moléculas con los cuales interactúa), las cuales van a inducir una cascada de eventos de tipo bioquímico (combinación con otras moléculas próximas) que a su vez alteraran el medio interno de las células alcanzadas.

Figura 9.4. *Secuencia temporal de eventos producidos por la radiación en la célula.*



Las moléculas así modificadas necesariamente alteran su capacidad funcional en detrimento del proceso metabólico con el cual estaban comprometidas. Si es mayor la relevancia funcional de la molécula afectada, mayor será el impacto biológico. Además cuanto mayor la dosis depositada en una célula, mayor es la probabilidad de afectar un número elevado de moléculas importantes, siendo la más relevante el ADN nuclear. Cuando la magnitud del daño es considerable, se produce la muerte celular. Pensando que nuestro organismo está compuesto en un 70 % por agua, resulta claro que gran parte de las ionizaciones se producirán sobre esta sustancia. Producto de su ionización en presencia de oxígeno, surgen los llamados radicales libres, que son especies altamente reactivas al tomar contacto con moléculas vecinas. Esta reacción de los

radicales libres y su entorno a veces afectan al ADN. En general, con el tipo convencional de radiaciones de fotones empleados en clínica radioterapéutica, se considera que 2/3 del efecto biológico producido se da a través de la interacción con el agua (efecto indirecto de la radiación) mientras que el tercio restante se produce por daño directo sobre la estructura del ADN celular (efecto directo de la radiación).

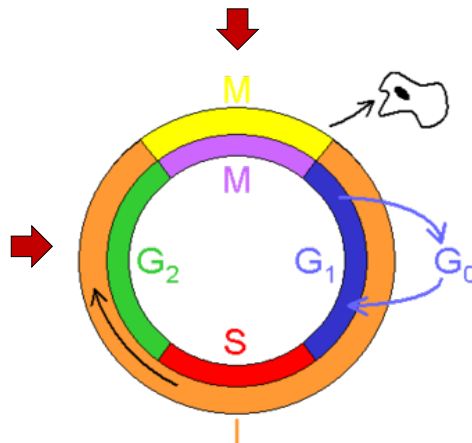
Como se vio en capítulos iniciales, el daño producido por las radiaciones ionizantes sobre el ADN puede expresarse en sus componentes constitutivos. Las rupturas de doble cadena son las lesiones más importantes inducidas por la radiación y se producen de manera directamente proporcional a la dosis depositada en un determinado tejido. Su número residual, luego de la reparación, guarda una relación linear-cuadrática con la dosis. Esto significa que a dosis bajas por fracción, en células con reparación eficiente, la curva de supervivencia celular evidencia un hombro (porción en la cual pequeños aumentos de dosis por fracción no generan reducción de supervivencia equivalente). Al aumentarse la dosis por fracción, la relación pasa a ser cuadrática o directamente proporcional en la escala semilogarítmica. En células en las cuales los mecanismos de reparación son defectuosos (ataxia telangiectasia) la relación es directamente proporcional en todo el espectro de dosis, desapareciendo el hombro inicial. Este tipo de lesión ejerce gran contribución a la radiosensibilidad, por ser la base de la letalidad celular.

El balance entre la magnitud del daño ocasionado y la capacidad de reparación celular definirá la suerte de cada célula individual y si un número suficiente de células es alcanzado por este fenómeno impactará finalmente sobre la totalidad del órgano o tejido que las contiene. Se procura inducir un daño potencialmente capaz de controlar la enfermedad neoplásica con una mínima toxicidad en los tejidos sanos alcanzados. Resulta clave para esto, un adecuado fraccionamiento de la dosis total de radiación a administrar, que facilite la reparación completa en las células normales, mientras lleve a la acumulación de daño en las células neoplásicas.

Fase del Ciclo Celular y sensibilidad al daño por radiación

Clásicamente se reconoce una alta sensibilidad a los efectos de la radiación de las células que atraviesan las fases de mitosis (M) y la fase G2. Con la sucesión de múltiples fracciones de irradiación se detecta una suerte de sincronización de las células supervivientes, ya que las mismas comienzan a transitar el ciclo a partir de las fases menos sensibles. Evidencia reciente, parece confirmar que esta acumulación de células irradiadas en algunas de las fases del ciclo celular, no se debe exclusivamente a la mortalidad celular en las fases del ciclo más sensibles, sino también a la inducción por el estímulo radiante, de genes que regulan el proceso.

Figura 9.5. Ciclo celular y fases más sensibles de la radioterapia (flechas rojas).



Daño celular por radiaciones

Desde el punto de vista didáctico la radiobiología define diversos tipos de daño celular producido por la acción de la radiación.

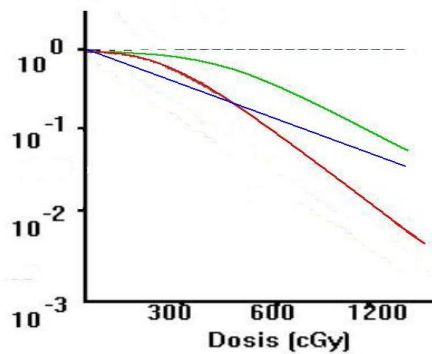
Daño Letal: puede concretarse en forma inmediata con la pérdida total de toda actividad metabólica o en forma diferida, conservando la célula la capacidad de concretar una o dos divisiones, pero conduciendo inexorablemente a la desaparición de las células engendradas. Desde el punto de vista radiobiológico, resulta fundamental la inhibición de la capacidad clonogénica, independientemente del tipo de muerte celular. Es sabido que las células pueden morir por diferentes mecanismos y que la proporción en la que se ejecuta cada uno de ellos es propia de los distintos tipos de tejidos, o de las diferentes etapas en la evolución de los mismos. Estas vías suelen estar alterados en la célula neoplásica y contribuyen en forma importante a la variación en la radiosensibilidad específica de las distintas células, tejidos y tumores.

Daño subletal: no resulta suficiente para llevar a la célula a su deceso, ya que los procesos de reparación son eficaces y posibilitan a la célula proseguir indefinidamente con su actividad metabólica y de multiplicación. Resulta claro que desde el punto de vista terapéutico, será el objetivo del tratamiento radiante conducir a las células tumorales hacia la muerte a través del daño letal, mientras se procura que los daños producidos en los tejidos normales sean pasibles de ser reparados para evitar la toxicidad. Es aquí donde la naturaleza anárquica de los procesos metabólicos de la célula neoplásica, permite la elaboración de una estrategia de control tumoral selectivo a través del tratamiento radiante: su capacidad de reparación del daño inducido es menos eficiente que en las células normales. Por este motivo los esquemas de tratamiento radioterapéutico (fraccionamiento de dosis) cuentan con la administración diaria de niveles de radiación relativamente bajos, entregados durante varias semanas; en las horas que una fracción se separa de otra (generalmente 24 para el tipo de neoplasias que nos ocupa, aunque solo 6 son

las mínimas necesarias) las células normales pueden reparar el daño inducido, mientras que en las neoplásicas la reparación es incompleta y posibilita acumular un nivel de daño conducente a su muerte. Esta diferencia se evidencia experimentalmente en las curvas de supervivencia a fracciones únicas y acumuladas de radiación. (Figuras 9.6 y 9.7)

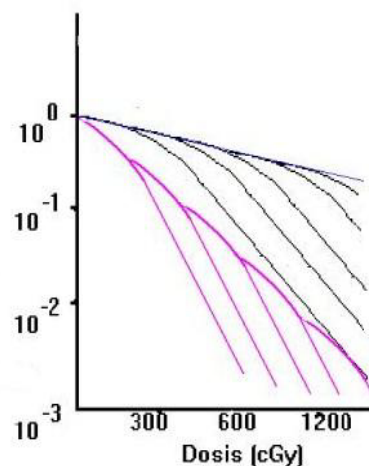
Daño Potencialmente Letal: es el que potencialmente causaría una muerte celular, pero puede ser evitado por determinadas condiciones del medio celular luego de recibida la dosis. En general se cree que en el caso de los tumores radiosensibles este proceso de reparación es ineficiente mientras todo lo contrario sucedería en los radioresistentes.

Figura 9.6



Nota. Curvas de Supervivencia celular a dosis única de radiación. Sobre las ordenadas se representa en escala logarítmica el porcentaje de células sobrevivientes luego de cada dosis única de radiación (escala lineal sobre abscisas). Luego de administrar diversas dosis en cultivos celulares independientes se construye un gráfico. En los tejidos normales presenta una porción curva a dosis son bajas y otra lineal a dosis mayores (en verde). Ciertas patologías afectan los mecanismos de reparación y generan una curva sin hombro (en azul). Es importante observar que la pendiente de la curva suele ser mayor para los tejidos tumorales: para una misma dosis el porcentaje de células que sobreviven es menor (en rojo).

Figura 9.7

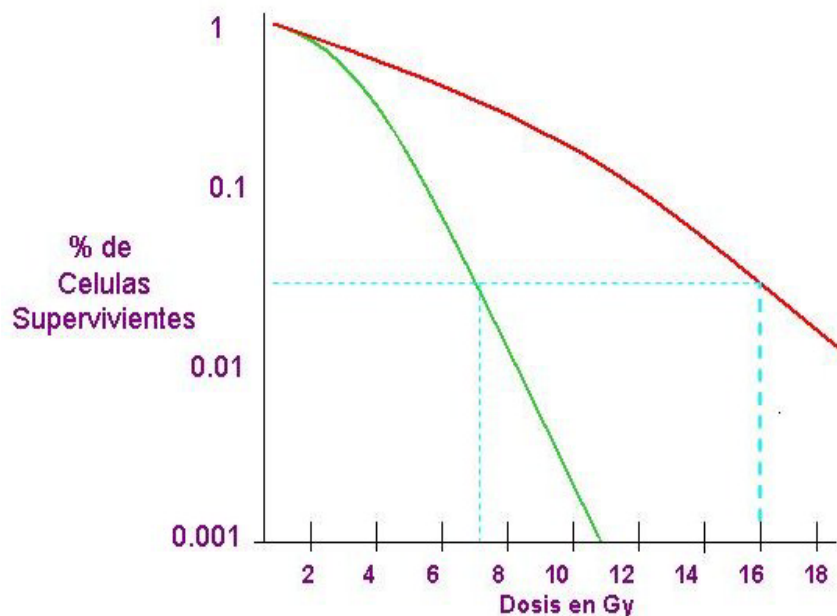


Nota. Curva de Supervivencia con dosis acumulativas de radiación. Se representa el efecto acumulado de dosis sucesivas de radiación de igual magnitud (dosis fraccionada). En los tejidos tumorales (líneas rosadas) la mayor pendiente en la curva de respuesta a dosis únicas da lugar a una progresiva y evidente reducción del porcentaje total de células supervivientes, conduciendo paulatinamente a controlar la enfermedad, mientras en tejidos normales (en azul) la pérdida total celular es ostensiblemente menor.

Papel del oxígeno en el daño por radiaciones

Como se ha mencionado oportunamente, la formación de radicales libres (responsables de la acción indirecta de las radiaciones) depende de la presión parcial de oxígeno del medio celular, al momento de la interacción. Existe un gran número de tumores que presentan porciones hipoxicas en su interior, variables según literatura entre un 15 al 50 % según la histopatología. El análisis patológico evidencia que cuanto mayor es la distancia que separa a una célula tumoral del capilar más cercano, menor es el tenor de oxígeno presente. Este fenómeno es raro en tejidos normales, pero la naturaleza anárquica de los vasos tumorales, la alta multiplicación celular y la tendencia a la anemia de estos pacientes conducirán a la formación de áreas hipoxicas tumorales.

Figura 9.8



Nota. Efecto oxígeno. Para inducir un mismo porcentaje de muerte celular en condiciones de hipoxia (en rojo) se requiere una dosis aproximadamente 2.3 veces mayor (16 Gy / 7 Gy = 2.28 OER).

Dado que la presión parcial de oxígeno es participante necesaria en el daño por radiaciones producido por vía indirecta, su ausencia condiciona la reducción de la eficiencia de la radiación. La proporción de muerte celular inducida por una misma dosis de radiación sobre un tumor en condición hipoxica versus oxigenación normal es la llamada “tasa de mejora por oxígeno” (OER del inglés). En general esta tasa alcanza valores de 2.5 a 3.

Planificación y ejecución de la radioterapia

Optimización del tratamiento radiante

Existen diversas estrategias que permiten optimizar el tratamiento radiante, de manera tal que se maximice el efecto terapéutico (control de la lesión tumoral y las zonas de riesgo por compromiso subclínico) y se minimice el efecto tóxico (reducción de probabilidad de complicaciones) en los tejidos sanos que circundan o contienen a la lesión. Discutiremos diversos métodos de optimización, que se emplean corrientemente en el tratamiento radiante de la enfermedad oncológica.

Fraccionamiento

Como ya hemos mencionado la elección de una determinada dosis de radiación a emplear en forma diaria no es casual, sino que responde a la necesidad de producir un daño considerable en los tejidos neoplásicos mientras el daño a los tejidos sanos es pasible de reparación por los mecanismos celulares normales.

La acumulación diaria de dosis produce un efecto acumulativo de daño en el tumor, reduciendo el número de células supervivientes luego de cada fracción a aproximadamente la mitad. Dada la característica de alta sensibilidad a la radiación de las lesiones linfoides, suele emplearse una única fracción diaria con dosis de 180 a 200 cGy, cinco días a la semana (fraccionamiento standard) en su tratamiento. Al no ser necesarios altos niveles de dosis acumulada para controlar la enfermedad ya que la sensibilidad a la radiación de estos tumores suele ser alta, los tratamientos son generalmente bien tolerados y no se alcanzan las dosis de tolerancia de los tejidos normales adyacentes.

Los esquemas de hiperfraccionamiento (más de una aplicación diaria de radiación) son necesarios cuando dosis totales altas son requeridas para el control del tumor primario, acercándose peligrosamente a las dosis de tolerancia en los tejidos normales circundantes (Ej.: lesiones epidermoides de cabeza y cuello). En este tipo de esquemas, se pueden administrar 2 aplicaciones diarias de radiación con una separación de 6 o más horas, para permitir la reparación en los tejidos normales.

Otros fraccionamientos utilizados en el tratamiento paliativo de algunas enfermedades se denominan hipofraccionamientos; se otorgan fracciones más altas en menos cantidad de días, por ejemplo, en el caso de metástasis de SNC se indican 300 cGy/día en una fracción durante 10 días de tratamiento. Este esquema responde a la necesidad de mejorar los síntomas con rapidez, y reducir los días totales de asistencia del paciente dado el deterioro de su estado general. En la actualidad, estos esquemas se están utilizando en el tratamiento primario del cáncer de mama y de próstata, mostrando resultados idénticos a los realizados con fraccionamientos convencionales. Las técnicas de Radiocirugía Cerebral y Corporal (SRS/SBRT según

sus siglas en inglés respectivamente) entregan su tratamiento mediante esquemas hipofraccionados, entre 1 a 5 sesiones de acuerdo a la localización tumoral y la relación con estructuras vecinas u órganos a riesgo.

Distribución Física de Dosis

Como hemos comentado, con ayuda de los sistemas de colimación de los equipos de tratamiento es posible definir haces de radiación de dimensiones precisas, ajustadas al volumen de la lesión y área de extensión subclínica de la enfermedad. El depósito de energía resultante se evidenciará solo en la zona de tejido expuesta al pasaje del haz de radiaciones.

La distribución espacial de la dosis es un método fundamental en la optimización del tratamiento radiante que se emplea desde los comienzos de la especialidad. En los últimos años se han producido importantes mejoras técnicas (en los equipos, en los métodos de obtención de imágenes y en los sistemas de planificación) que han posibilitado la optimización en la distribución de dosis en niveles nunca antes alcanzados. Describiremos más adelante, las técnicas de Radioterapia Standard, Tridimensional Conformada y de Intensidad Modulada.

Selección adecuada del volumen de Tratamiento

Los objetivos del tratamiento radiante mediante la selección del adecuado volumen de la enfermedad son los siguientes:

- Llevar una dosis adecuada y lo más homogénea posible al volumen tumoral, con la finalidad de conseguir el mayor daño a las células tumorales (**TCP= Tumor Control Probability**)
- Preservar los tejidos sanos y así evitar la irradiación al mayor volumen posible de tejidos sanos (**NTCP=Normal Tissue Control Probability**)
- Garantizar un mínimo de exposición al personal médico y paramédico que es expuesto a las radiaciones durante su trabajo, así como también al público en general.

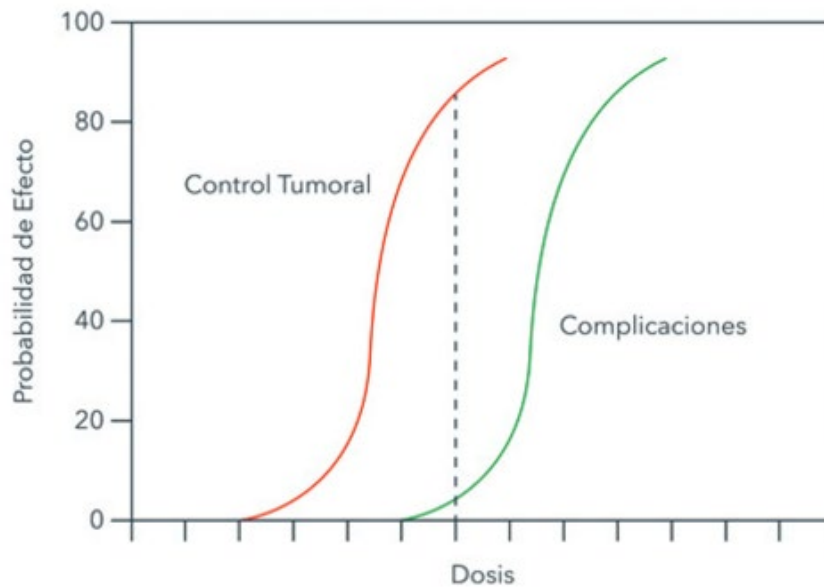
Índice o ventana terapéutica

La respuesta a la injuria causada por la radiación es diferente para los distintos tejidos. En general las células tumorales se comportan como tejidos de crecimiento rápido a diferencia de la mayoría de los tejidos normales que son de crecimiento lento. Esto genera curvas de respuesta a la radiación, probabilidad de control tumoral y probabilidad de complicación del tejido normal, que mientras más lejos se posicionen mayor es la probabilidad de control tumoral y menor la posibilidad de daño del tejido normal (Figura 8). Si las curvas se aproximan o cruzan, el daño al tejido normal es similar al de las células tumorales. La ubicación de las curvas depende del tipo celular tumoral y del tejido sano adyacente.

La dosis total de un tratamiento y el número de fracciones en que se divide su aplicación son factores fundamentales del efecto radioterapéutico. La muerte celular causada por radiación, tiene una relación que no es lineal con el tamaño de la fracción. A una misma dosis total de radiación, la radiación aplicada en pocas fracciones, dosis/fracción grande, produce mayor muerte celular que si es entregada en muchas fracciones, dosis/fracción pequeña. Por otra parte,

la respuesta al tamaño de la dosis/fracción es diferente para el tejido tumoral que se divide rápidamente que para el tejido sano que se divide lentamente. La dosis/fracción pequeña protege más al tejido sano que al tumoral, aumentando la ventana terapéutica, mayor muerte celular tumoral y protección del tejido sano. *Esta es la base del fraccionamiento utilizado en la clínica, donde se utilizan muchas fracciones pequeñas entregadas diariamente a lo largo de semanas, hasta alcanzar la dosis total.* La evaluación de la dosis total sin considerar la dosis/fracción no tiene sentido y para poder comparar los diferentes fraccionamientos se ha diseñado el concepto de *dosis biológica equivalente*.

Figura 9.10



Nota. Probabilidades de control tumoral (derecha) y de complicaciones en el tejido sano (izquierda).

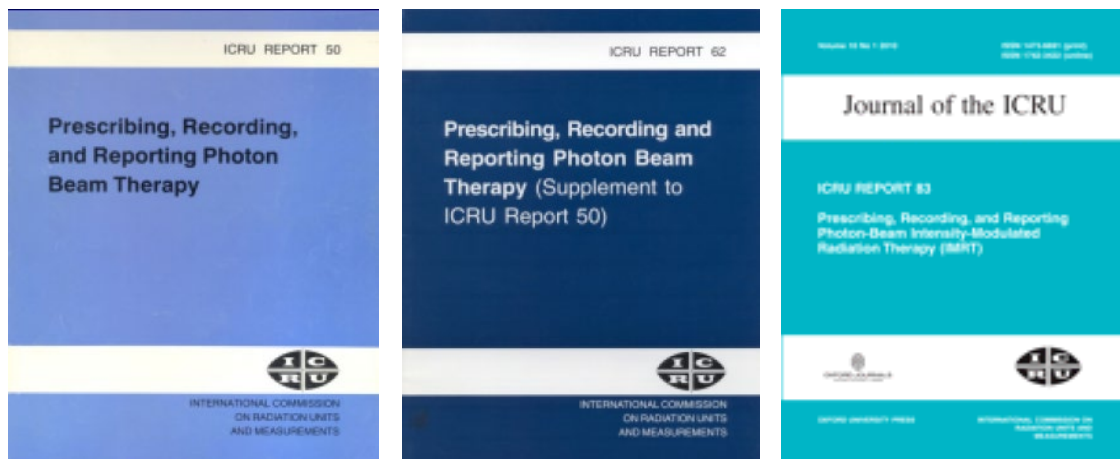
Para lograr lo expuesto, hay una serie de pasos a seguir para evitar errores y lograr los objetivos deseados como se muestra en la Figura 9.11.

Figura 9.11. Pasos para realizar una correcta radioterapia.



La realización de todas estas etapas están basadas y controladas en reportes elaborados por la International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), elaboradas desde el año 1993 (ICRU 50), 1999 (ICRU 62) y 2010 (ICRU 83, destinado a Intensidad Modulada).

Figura 9.12



Nota. Fuente: Ediciones ICRU.

En estas publicaciones se definen conceptos que permiten la delineación de volúmenes para la correcta irradiación del paciente y la posterior elaboración del Histograma Dosis-Volumen (DVH) con el objeto de resumir todos estos criterios de información y evaluar la distribución de la dosis.

- **Gross Tumor Volume (GTV) o Volumen tumoral blanco**
Es la extensión y localización expresa, palpable o visible/demostrable del tumor maligno.
- **Clinical Target Volume (CTV) o Volumen tumoral Clínico**
Volumen de tejido que contiene GTV y/o enfermedad microscópica subclínica maligna, que debe ser eliminada. Este volumen debe ser tratado adecuadamente para alcanzar el objetivo del tratamiento: cura o paliación.
- **Planning target Volumen (PTV) o Volumen de Planificación Blanco**
Utilizado para seleccionar los tamaños y configuraciones apropiados de los haces, teniendo en cuenta los efectos de todas las posibles variaciones geométricas e imprecisiones de modo que se asegure que la dosis prescrita es realmente absorbida en el CTV.
- **Internal Margin(IM) o Márgen Interno**
El movimiento se produce por cambios de posición a nivel del CTV día a día y se asocia principalmente con los órganos que forman parte o están cercano al sistema digestivo o respiratorio.

- **Set-up Margin (SM)**

Margen que debe ser agregado para incluir incertezas respecto de posicionamiento y alineamiento del paciente durante planificación del paciente y entre fracciones durante todo el tratamiento.

- **Organs at Risk(OR) u Órganos a Riesgo**

Son Tejidos normales cuya sensibilidad a la radiación puede influenciar significativamente en la planificación del tratamiento y/o prescripción de la dosis.

Para tener en cuenta el movimiento de órganos internos y las incertidumbres de configuración, el ICRU report N° 62 introduce el planning *organ at risk volume* (PRV), o sea un margen alrededor del OR.

Técnica de Radioterapia Standard o 2D

Esta técnica se ha empleado ampliamente en el tratamiento radiante y ha contribuido a la curación de muchísimos pacientes. En esta modalidad se emplean medios radiográficos para el relevamiento anatómico del paciente y el diseño y verificación de los campos requeridos. En general, para su aplicación suelen emplearse pares de campos anteroposteriores (AP) y posteroanteriores (PA) sobre los cuales se emplean protecciones personalizadas para bloquear las zonas que no requieren irradiación. Se comienza posicionando al paciente según la zona a irradiar y definiendo en el simulador (equipo radioscópico con geometría y dimensiones idénticas al equipo de tratamiento) un campo rectangular que contenga a todas las regiones a tratar. A partir de este campo se obtiene una placa radiográfica a la distancia de tratamiento y en la misma posición de incidencia definitiva del plano. Sobre esta placa (de la cual conocemos su coeficiente de magnificación en referencia al tamaño real del paciente) se diseñan las protecciones para cubrir las zonas que no requieren irradiación (Ej.: pulmones, tráquea, cabezas humerales).

Vale mencionar que la precisión al definir la zona afectada es baja, debiéndose asumir márgenes de seguridad más amplios de los que se pueden emplear con técnicas más precisas, para tener certeza de abarcar completamente la lesión. Sobre este esquema se construyen las protecciones personalizadas tanto para el campo AP como el PA y luego de fijadas en una bandeja con el nombre del paciente se procede a verificarlas en el equipo de tratamiento o en el simulador. Una vez aprobadas, puede comenzarse la radioterapia. En general, la distribución de dosis que surge de este tipo de plan es homogénea en el sentido anteroposterior, pero debido a la irregularidad de diámetros del cuerpo humano puede presentar una tendencia a depositar dosis más altas en diferentes localizaciones. El cálculo de dosis se efectúa en unos pocos puntos representativos de los distintos diámetros del paciente a lo largo del campo.

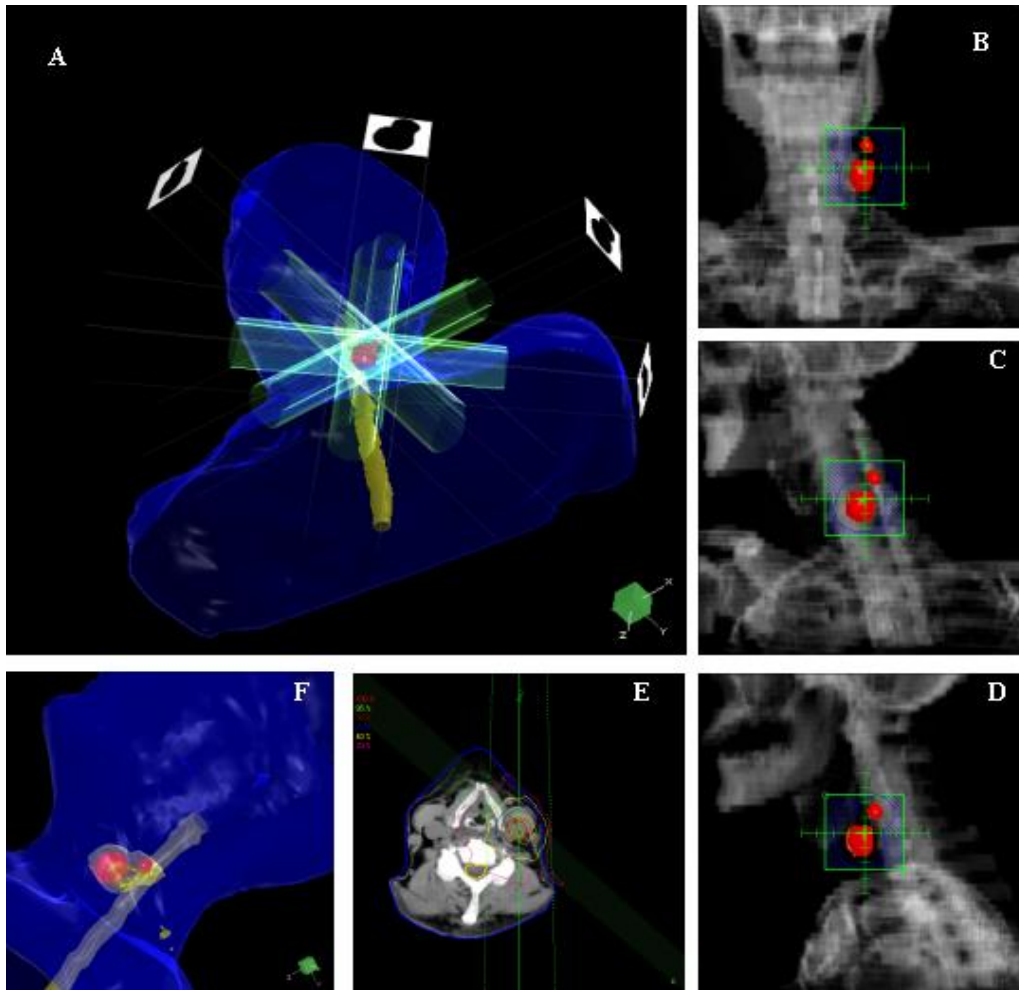
Radioterapia Tridimensional Conformada

Las limitaciones de la técnica standard que hemos mencionado en lo referente a la definición de los volúmenes de tratamiento, de los órganos a riesgo y el conocimiento en la distribución precisa de la dosis pudieron ser superadas solo a partir del acceso a estudios de imágenes de mayor resolución (Tomografía Computada) y de computadoras que fueran capaces de procesar rápida y simultáneamente los datos requeridos.

El conjunto de procesador y software necesario para efectuar esta tarea es conocido como **Sistema de Planificación de Tratamiento**. La técnica tridimensional conformada surge en la década del `80 y consta de un software en el cual pueden incorporarse los datos digitales de los múltiples cortes tomográficos del área de estudio, pudiendo definir el oncólogo radio-terapeuta las diversas regiones de interés (tumor y órganos de riesgo). Una vez definidos los volúmenes, se trabajara en la computadora con una representación virtual del paciente y del equipo de tratamiento, de manera tal que pueda diseñarse una combinación de campos que abarque satisfactoriamente la zona de interés sin excederse en la incorporación de tejidos sanos. En cada ángulo de incidencia de campo puede visualizarse la silueta del tumor, de manera de poder diseñar una protección personalizada. De la combinación de múltiples incidencias se podrá calcular la dosis combinada y eventualmente corregir incidencia, protecciones y peso relativo de dosis por cada campo. Podemos diseñar varios planes competitivos que serán comparados con información específica de distribución de dosis tanto en tumor, como en órganos de riesgo. Sobre esta base, se podrá elegir el plan más conveniente para cada paciente considerando su estadio, antecedentes clínicos de otras patologías y riesgo de toxicidad específico (Figura 9.13).

Una vez elegido el plan, se confeccionaran las protecciones plomadas personalizadas o mediante el sistema de multiláminas (MLC) para cada incidencia, se verificara su localización y confección y se podrá dar comienzo al tratamiento. Esta técnica ha representado de por sí una mejora muy significativa en la calidad de tratamientos y ha sido perfeccionada aún más con la incorporación de otros métodos de imágenes que detectan la presencia de tejido metabólicamente activo a pesar de una falta de deformidad anatómica (PET de planificación). Debido al aumento del control tumoral con estas técnicas, los pacientes se benefician de sobrevividas prolongadas, pero es crítico el problema de la radioprotección para evitar efectos tóxicos determinísticos (Ej.: cardiotoxicidad) y aún más, efectos estocásticos (segundos tumores) que se ha demostrado pueden ser reducidos con una adecuada selección de volumen de tratamiento. Podemos decir que en la actualidad la técnica tridimensional conformada forma parte del standard de tratamiento de la patología oncológica.

Figura 9.13. Sistema de Planificación 3D.



Nota. A: Confluencia de 4 campos de tratamiento sobre un grupo de ganglios linfáticos latero-cervicales izquierdos. Para cada incidencia se puede observar una plantilla que representa la superficie de campo que debe ser bloqueada para reducir la irradiación de tejidos sanos periféricos (se aprecian mejor en las imágenes B, C y D correspondientes a las incidencias anteroposterior, oblicua anterior izquierda y lateral izquierda). En estas últimas tres la imagen se proyecta sobre la referencia del esqueleto óseo, importante para el control de calidad de posicionamiento de cada campo sobre el paciente. E: corte axial donde se observa la curva isodosica resultante de la combinación de los campos mencionados. F: visualización en perspectiva del volumen blanco (en rojo) perfectamente englobado por la isodosica del 95% de la dosis prescripta (en amarillo). Sistema de planificación Win PLT (Nuclemed, Argentina).

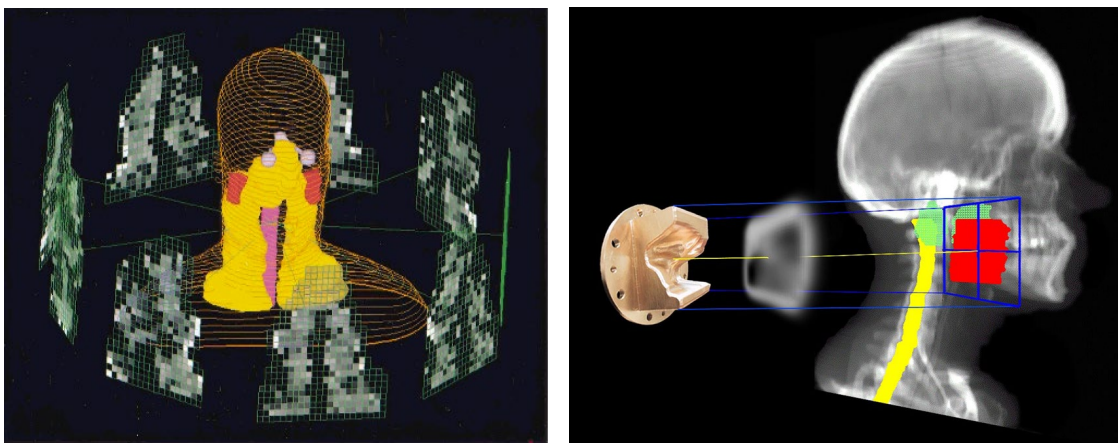
Radioterapia de Intensidad Modulada

Esta técnica radiante representa una mejora en la capacidad de definir curvas de dosis volumétricas ajustadas a blancos determinados, sobre todo, ante la presencia de tumores que presenten concavidades en las cuales se alojan órganos de riesgo (Ej.: lesión expansiva que engloba medula espinal). Se trata en primera instancia de una técnica de planificación tridimensional de dosis, en la cual cada campo de incidencia de un determinado plan de tratamiento, es analizado en un gran número de subsegmentos sobre los cuales puede estimarse en forma in-

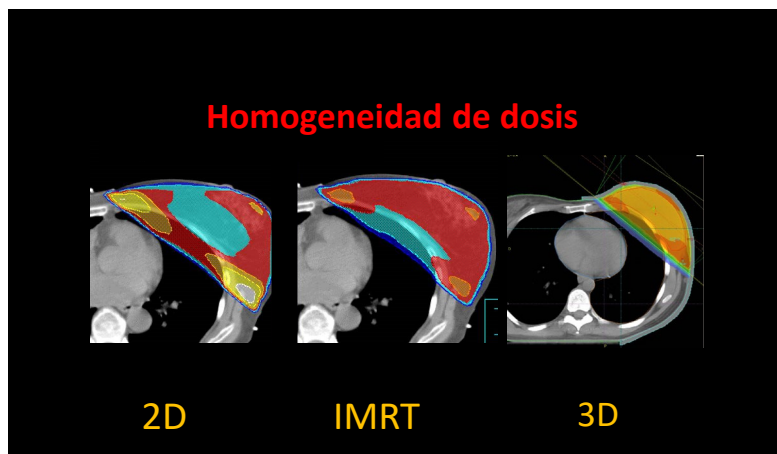
dependiente la intensidad más adecuada de radiación a emplear para que la combinación permita una distribución de dosis que no supere las restricciones definidas por el radioterapeuta. Estos complejos cálculos son efectuados por un algoritmo comúnmente conocido como “de planificación inversa”, ya que a partir de los objetivos planteados por el oncólogo radioterapeuta (en lo referente a dosis mínima y máxima en un volumen tumoral determinado u órganos de riesgo) y una serie de incidencias definidas en primera instancia se calculará la fluencia necesaria en cada subsegmento para cumplir los objetivos.

Para producir en el equipo de tratamiento esta variación de fluencias en subsectores de cada campo de incidencia, pueden emplearse dos métodos. El primero requiere de compensadores construidos en algún metal de alta capacidad de atenuación del haz que tendrán áreas de mayor o menor espesor según el nivel de atenuación requerido y que se fijan al gantry del equipo para cada incidencia. El segundo requiere el uso de colimadores de hojas múltiples, que varían su posición durante la irradiación o en sucesivas emisiones de radiación en varias configuraciones programadas para cada incidencia. Una vez elegido el plan más conveniente, se procederá a construir el compensador personalizado para cada incidencia o transferir la secuencia de apertura y cierre de las hojas del colimador al equipo de tratamiento si contamos con colimador múltiple.

Figura 9.14. Sistema de Planificación de Intensidad Modulada.



Si bien en los órganos considerados para planificar el tratamiento las distribuciones de dosis resultan más ajustadas, se suele requerir de un mayor número de incidencias para lograrlo, por lo cual las dosis integrales (valor que considera dosis y volumen corporal total expuesto a la radiación) en algunos casos pueden ser mayores en intensidad modulada que para la técnica tridimensional conformada. La necesidad de emplear esta técnica debe ser evaluada en forma individual para cada caso.

Figura 9.15. Comparación entre las diferentes técnicas.

Radioterapia Guiada por Imágenes (IGRT)

La radioterapia guiada por imagen (IGRT) es un concepto que engloba la manera más moderna de administrar el tratamiento radiante. El objetivo es maximizar la dosis depositada en el volumen a tratar (*target*), minimizando la dosis en órganos sanos. Esto no sería posible sin el continuo desarrollo tecnológico y de *software*, que permitan registrar imágenes deformables, re-planificar nuevos tratamientos, imagen en tiempo real y cálculo de dosis acumulada.

En el proceso de planificación y administración del tratamiento radioterápico, existen incertidumbres sistemáticas y aleatorias. Las primeras son debidas a errores en la planificación y simulación (diferente posicionamiento del paciente durante la adquisición de las imágenes para planificar el tratamiento y durante el posicionamiento del tratamiento). Estos errores sistemáticos se repetirán durante todo el tratamiento. Los errores aleatorios aparecen por las desviaciones diarias al colocar al paciente, por cambios anatómicos en la morfología del tumor o por el movimiento interno que presentan algunos órganos (Ej. el pulmón con los movimientos respiratorios). Los errores aleatorios se producen en el momento y durante la administración del tratamiento. Como se mencionó al hablar sobre el ICRU, estas incertidumbres son las responsables de la existencia del PTV o volumen de tratamiento.

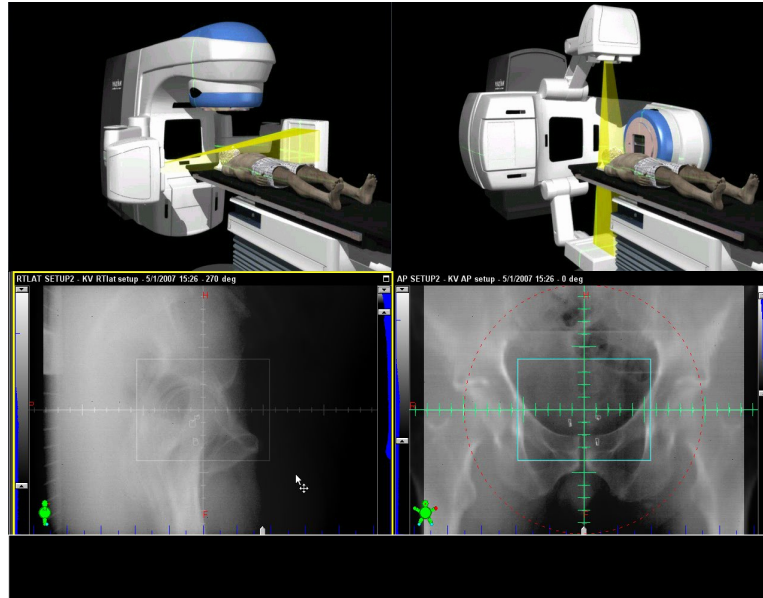
Sistemas de imagen guiada

Debido a los cambios anatómicos que experimenta el *target*, es necesario obtener imágenes que aseguren la precisión del tratamiento. Estas imágenes pueden ser:

- **Imágenes planas en 2D:** *electronic portal imaging devices* de megavoltaje o kilovoltaje (Kv) para visualizar marcadores radioopacos.
- **Imágenes volumétricas:** ecografía, tomografía computarizada.
- **Imágenes 4D** (obtener información anatómica en referencia a los cambios producidos por respiración) en tiempo real, en la sala de tratamiento, es el fundamento de la IGRT.

Al obtener la imagen mediante lo descripto, hay que compararla con la de referencia (suele ser una imagen plana radiográfica de Kv, que equivale a la reconstrucción digital radiográfica (RDR), generada en el planificador a partir de la TAC de simulación. Estas imágenes de referencia son las que se utilizan para comparar y verificar el posicionamiento del paciente o del *target* en el momento de administrar el tratamiento radioterápico.

Figura 9.16. Sistema Radioterapia Guiada por Imágenes.



Toxicidad

Resulta claro a esta altura del capítulo, que la radiación es capaz de producir efectos no deseados en los tejidos normales expuestos. Tratándose de una modalidad terapéutica locoregional, debemos enfatizar que los efectos secundarios surgirán exclusivamente en los tejidos que han recibido alguna dosis de radiación como consecuencia de su tratamiento. Todos los esfuerzos realizados con las nuevas técnicas tienen a disminuir dichos efectos. Los efectos secundarios de la radiación pueden analizarse desde varias perspectivas. En primera instancia, según su momento de aparición pueden clasificarse en:

- **Agudos:** se presentan durante el periodo de irradiación o hasta el segundo o tercer mes del inicio del tratamiento. Suelen corresponderse con la muerte celular inducida en los tejidos normales de reacción aguda (los de tiempo de recambio mas corto: mucosas, piel, medula ósea, esófago y mucosa gastrointestinal)
- **Tardíos:** aparecen después de un año del tratamiento. Suelen corresponderse con depleción de células de reposición de los distintos tejidos o con daño a la microvasculatura de los mismos. Se admiten como los más relevantes, ya que pueden ser de difícil tratamiento y reducir la calidad de vida de los pacientes en forma

permanente. Son considerados particularmente a la hora de definir las restricciones de dosis en los órganos en riesgo, al momento de planificar un tratamiento particular.

Existen tablas que ayudan a reportar el nivel de las toxicidades agudas y tardías (Toxicidad Aguda de OMS / Toxicidad Tardía de RTOG) y sirven de referencia a la hora de compartir con la comunidad científica internacional, los resultados obtenidos por un determinado esquema de tratamiento radiante. Resulta importante mencionar que las comorbilidades, antecedentes quirúrgicos y eventos registrados en la región de interés antes y después del tratamiento radiante pueden producir un efecto acumulativo que va en detrimento de la tolerancia al tratamiento de un paciente en particular.

Considerando la relación entre las dosis empleadas en un tratamiento radiante y la magnitud de toxicidad inducida, los efectos generados pueden dividirse en efectos determinísticos y efectos estocásticos:

- Los **efectos determinísticos** son los que tienen una intensidad que se correlaciona con la dosis de radiación recibida, es decir, la magnitud del efecto tóxico es mayor cuanto mayor la dosis administrada durante el tratamiento. Tienen un umbral de dosis por debajo del cual su ocurrencia es extremadamente improbable (este umbral es característico de cada órgano irradiado para cada efecto en particular). Suele corresponderse con la magnitud de muerte celular producido en el tejido normal en cuestión, alterando la cinética tisular, por ejemplo impactando en el número de células basales de un epitelio, que más tarde serán responsables de la repoblación del mismo. Es posible que estos efectos se manifiesten tanto en la etapa aguda como tardía.
- Los **efectos estocásticos** son los que se relacionan con mutaciones génicas derivadas de daños subletales mal reparados, que surgen del tratamiento. Su probabilidad de ocurrencia es proporcional a la dosis administrada y al volumen de tejido irradiado, pero no tienen dosis umbral y su gravedad no es proporcional a la dosis recibida. El ejemplo característico es la ocurrencia de un segundo tumor inducido por una irradiación previa; claramente la gravedad de esta segunda neoplasia es independiente de la dosis que se hubiera administrado en su momento.

La experiencia clínica nos permite predecir el riesgo aproximado de inducir determinado efecto tóxico si conocemos la dosis acumulada y la distribución de la misma dentro del volumen de un órgano en particular. En la práctica se trabaja en base a guías de referencia ordenadas por órgano, basadas en efectos tardíos precisos y relevantes (Ej. Fibrosis cutánea, insuficiencia hepática, insuficiencia renal etc.), con dosis máximas de tolerancia y en algunos casos referencias a un determinado volumen de órgano (100%, 66%, 33%). Estas tablas suelen marcar los límites máximos de dosis en niveles que puede producir complicaciones en un 5% de los pacientes, a 5 años de culminado el tratamiento, lo cual se considera aceptable tratándose del control de una enfermedad oncológica. Desde el año 2010, nuevos conceptos y valores de restricciones de dosis se han elaborado a las desarrolladas por Emami. Las tablas QUANTEC son hoy las más utilizadas.

Efectos adversos de la radiación

Como mencionamos, los efectos adversos de la radiación pueden ocurrir durante el tratamiento o inmediatamente después, los efectos agudos, o en el caso de efectos tardíos aparecer meses o años después de finalizado el tratamiento. Los efectos agudos en general desaparecen sin dejar secuelas en cambio los efectos adversos tardíos son permanentes. Los efectos adversos en los órganos sanos dependen del órgano y el tamaño de volumen irradiado, de la dosis total, la dosis/fracción diaria y el tiempo transcurrido entre las fracciones. Los efectos adversos de la radioterapia ocurren solo en la zona del cuerpo que ha recibido irradiación.

Para facilitar el análisis del daño producido por la radiación, los órganos han sido agrupados en órganos con estructuras paralelas, órganos en línea y órganos mixtos. Los órganos en paralelo tienen múltiples unidades funcionales iguales y si una parte es dañada el resto, mediante la reserva funcional, es capaz de mantener la función del órgano. Los efectos tardíos de los órganos en paralelo son dependientes de la proporción del volumen del órgano irradiado y son ejemplo de éstos el hígado y el riñón. En cambio en los órganos en serie cada unidad funcional es crítica para su función. Los efectos tardíos son dependientes de la dosis máxima en cada segmento, la que sí es sobrepasada puede interrumpir su función, son ejemplo de éstos la médula espinal y el intestino. Los órganos mixtos tienen ambos componentes y ejemplo de éstos es el cerebro. La tolerancia a la radiación es propia para cada persona dependiente de los mecanismos de reparación del daño. Los radioterapeutas han estudiado y diseñado tablas que permiten estimar los riesgos de daño por radiación para los diferentes órganos, considerando efectos promedio para una población.

El tratamiento con radiación debe balancear el control del cáncer con el daño a los tejidos sanos, como se mencionó con anterioridad.

Efectos adversos más comunes

Piel: El uso de aceleradores lineales de alta energía ha disminuido la irradiación de la piel, evitando los efectos adversos. En los casos en que la irradiación debe ser superficial, los efectos agudos más frecuentes son el eritema, que evoluciona a hiperpigmentación, en los casos que la dosis recibida es más alta, puede originar descamación seca y luego ulceración. La piel se regenera entre una a cuatro semanas realizando curaciones con suero fisiológico y cubriéndola con crema humectante.

Los efectos adversos tardíos en la piel son la fibrosis, acartonamiento de la piel, sequedad, hiperpigmentación y telangectasias.

Abdomen y pelvis: Los órganos más vulnerables a la radiación en la cavidad abdominal son el intestino y el colon. En la fase aguda la manifestación inicial es el aumento de la frecuencia y la disminución de la consistencia de las deposiciones, que progresa hasta un cuadro de diarrea.

La irradiación del estómago produce náuseas que pueden acompañarse de vómitos. Los síntomas se inician una hora después de recibida la radiación en el estómago y debe prevenirse con profilaxis antiemética previa.

Los efectos tardíos en el tubo digestivo pueden ser diarrea crónica, dolor abdominal, disminución de peso, sangrado y obstrucción intestinal. La introducción de mejores técnicas de radiación ha permitido que las complicaciones tardías se presenten actualmente con baja frecuencia.

Tórax: La irradiación pulmonar (dependiendo de la dosis y volumen) puede producir neumonitis como efecto adverso agudo. Esta se manifiesta por tos seca, fiebre, dolor torácico y dificultad respiratoria, mediante una radiografía de tórax se muestra una neumonitis en la zona irradiada, sin que exista otra causa que la explique. El tratamiento es con corticoides en dosis altas y que deben disminuirse muy gradualmente en meses.

La fibrosis pulmonar es el efecto tardío de la irradiación y produce alteración en las pruebas funcionales del pulmón. La irradiación del esófago produce en forma aguda disfagia y sensación de obstrucción al ingerir alimentos. Durante el tratamiento es necesario que la alimentación sea blanda, con trozos pequeños o papilla de forma de no traumatizar la mucosa ya inflamada por la radiación. Es necesario agregar analgésicos para permitir la deglución.

Los efectos adversos tardíos del esófago son alteración de la motilidad y la disminución del calibre esofágico por fibrosis, que en ocasiones puede llegar hasta la obstrucción del esófago. En estos casos el uso de dilataciones endoscópicas periódicas puede ser necesario para recuperar el lumen esofágico.

La irradiación del corazón se ha minimizado, utilizando técnicas avanzadas de radioterapia torácica con el fin de evitar los efectos tardíos como la pericarditis y especialmente la enfermedad coronaria que ocurre 10 a 15 años después del tratamiento y se suma a los factores de riesgo habituales de la enfermedad tabaquismo, hipercolesterolemia, historia familiar, obesidad e hipertensión.

Cabeza y cuello: En el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello se irradian diferentes órganos sanos adyacentes al tumor y su drenaje linfático, los que tienen diferentes sensibilidades a la radiación. Los efectos adversos agudos más frecuentes son la mucositis, inflamación y ulceración de la mucosa con posible sobreinfección, que genera dolor que dificulta la alimentación con baja de peso. Al mismo tiempo ocurre pérdida del sabor de los alimentos, disminución de la saliva, primero el componente acuoso quedando una secreción adherente, difícil de eliminar que causa náuseas. Además se puede agregar dificultad para tragar por inflamación del músculo constrictor de la faringe, disfonía por irradiación de la laringe y cambios en la piel por ser el drenaje linfático superficial.

Estos síntomas aumentan en forma importante si se trata con radioquimioterapia concomitante. El uso de radioterapia por modulación de intensidad, IMRT, permite una mejor protección de los órganos a riesgo disminuyendo los efectos de la radiación especialmente los tardíos.

Los efectos adversos tardíos son la sequedad bucal que condiciona una pérdida de la protección dental por la saliva y daño severo a la dentadura, si no es cuidada y fluorada regularmente. La sensibilidad de la mucosa y el sabor pueden mantenerse alterados, la fibrosis del músculo

constrictor de la faringe puede alterar la deglución, en el cuello se produce fibrosis y linfedema que puede requerir drenaje linfático.

Sistema nervioso: La irradiación del cerebro puede generar aumento de la presión intracraneana por edema cerebral, el que habitualmente ya está presente causado por la lesión tumoral. El edema cerebral produce cefalea y si es profuso náuseas, vómitos y se pueden acompañar de somnolencia, déficits neurocognitivos, motores y sensoriales. Se trata con corticoesteroides que se dosifican de acuerdo a la intensidad de los síntomas.

Los efectos adversos tardíos de la irradiación a todo el cerebro son las alteraciones neurocognitivas, que son más intensas en los niños, produciendo retardo mental. La irradiación focal a dosis altas, puede producir necrosis con proliferación vascular anormal que se manifiesta por edema cerebral intenso y se trata con corticoesteroides, antiangiogénicos y eventualmente cirugía que remueve el foco de necrosis.

Los efectos adversos tardíos de la irradiación de la médula espinal pueden ser transitorios o irreversibles y dependen de la dosis total, tamaño de dosis/fracción y largo de la médula irradiada. La alteración más frecuente es la mielopatía transitoria, *signo de Lhermitte*, que ocurre 2 a 4 meses después del tratamiento y que consiste en la sensación de un shock eléctrico a lo largo de la columna hasta las piernas y que puede ser desencadenado por la flexión de la cabeza. Las molestias pasan espontáneamente y se piensa se deben a un proceso de desmielinización. La lesión permanente de la médula es muy rara y las molestias se inician 9 a 15 meses después del tratamiento con aparición de parestesias y alteraciones sensoriales que progresan hasta producir parálisis distal al sitio de la lesión.

Conclusiones

La radioterapia, así como las demás especialidades, evoluciona permanentemente. Como hemos podido expresar a lo largo de este capítulo, se nutre del aporte de varias disciplinas: la oncología molecular, la radiobiología, la física, la ingeniería de diseño de equipos de imágenes y tratamiento, la informática etc.

En general, podríamos decir que se tiende a una mayor precisión en la capacidad de entrega de dosis de radiación, considerando las variaciones dinámicas de los volúmenes corporales a lo largo del tiempo total de tratamiento, la movilidad del paciente durante una fracción y su variación de posicionamiento entre una y otra aplicación. Si sumamos la posibilidad de registrar en imágenes las variaciones en el estatus biológico de distintas porciones de tejido dentro y fuera del tumor (PET/CT con diversos compuestos, espectroscopia por resonancia), es posible definir subregiones del interior de la masa tumoral que requieran mayor o menor dosis de radiación para un adecuado tratamiento. Potencialmente mejoran los resultados clínicos de control con reducción a la mínima expresión de la toxicidad en los tejidos sanos circundantes.

En definitiva, el desarrollo pleno de estos aspectos técnicos y el mayor conocimiento biológico de la enfermedad obtenido en los trabajos de investigación, resultará fundamental para elevar el aporte de la especialidad al bienestar de nuestros pacientes.

Referencias

- Figura 9.1. Fische A. (2017). Dormitorio en Arlés. <https://historia-arte.com/obras/dormitorio-en-arles>.
- Battista JJ, Rider WD, Van Dyk J. (1980). Computed tomography for radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 6: 99-108.
- Caldwell CB, Mah K, Skinner M, Danjoux CE. (2003). Can PET provide the 3D extent of tumor motion for individualized internal target volumes? A phantom study of the limitations of CT and the promise of PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 55(5): 1381-93.
- Campisi J, d'Adda di Fagagna F. (2007). Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 8: 729-40.
- Chao KS, Bosch WR, Mutic S, Lewis JS, Dehdashti F, Mintun MA, Dempsey JF, Perez CA, Purdy JA, Welch MJ. (2001). A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 49(4): 1171-82.
- Chao KS, Ozyigit G, Thorsdad WL. (2003). Toxicity profile of intensity-modulated radiation therapy for head and neck carcinoma and potential role of amifostine. *Semin Oncol.* 30(6 Suppl 18):101-8.
- Chapman JD, Bradley JD, Eary JF, Haubner R, Larson SM, Michalski JM, Okunieff PG, Strauss HW, Ung YC, Welch MJ. (2003). Molecular (functional) imaging for radiotherapy applications: an RTOG symposium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 55(2): 294-301.
- Chapman JD, Gillespie CJ. (1981). Radiation-induced events and their time-scale in mammalian cells. *Adv Radiat Biol.* 9: 143-98.
- Chu K, Teele N, Dewey MW, Albright N, Dewey WC. (2004). Computerized video time lapse study of cell cycle delay and arrest, mitotic catastrophe, apoptosis and clonogenic survival in irradiated 14-3-3sigma and CDKN1A (p21) knockout cell lines. *Radiat Res.* 162: 270-86.
- Denekamp, J. (1989). Physiological hypoxia and its influence on radiotherapy. United States: Elsevier Science Pub Co, Inc.
- Drzymala RE, Holman MD, Yan D, Harms WB, Jain NL, Kahn MG, Emami B, Purdy JA. (1994). Integrated software tools for the evaluation of radiotherapy treatment plans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30(4): 909-19.
- Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. (1991). Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 21(1): 109-22.
- Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, Kolesnick R. (2003). Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science.* 300(5622): 1155-9.

- Goitein M, Abrams M. (1983). Multi-dimensional treatment planning: I. Delineation of anatomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 9: 777-787.
- Halperin EC, Perez CA, Brady LW. (2008). *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th Edition Lippincott Williams & Wilkins.
- Harper JW, Elledge SJ. (2007). The DNA damage response: ten years after. *Mol Cell*. 28: 739-45.
- Hobday P, Hodson NJ, Husband J, Parker RP, Macdonald JS. (1979). Computed tomography applied to radiotherapy treatment planning: techniques and results. *Radiology*. 133(2): 477-82.
- Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, Le Fur R, van den Weijngaert D, Bolla M, Bernier J, Lusinchi A, Stuschke M, Lopez-Torrecilla J, Begg AC, Pierart M, Collette L. (1997). Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol*. 44(2): 111-21.
- ICRU. (1993). International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Report 50. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements.
- ICRU. (1999). International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Report 62 (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements.
- Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. (2001). Intensity modulated radiation therapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 51: 880-914.
- Keall PJ. (2004). 4-dimensional computed tomography Imaging and Treatment Planning. *Semin Radiat Oncol*. 14: 81-90.
- Khan FM. (2003). *The physics of radiation therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO. (2010). Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 76(3 Suppl): S10-9.
- Miller D. (1995). A review of proton beam radiation therapy. *Med Phys*. 22: 1943-1954.
- Mothersill C, Seymour CB. (2004). Radiation-induced bystander effects - implications for cancer. *Nat Rev Cancer*. 4: 158-64
- Mould RF. (1993). *A Century of x-rays and radioactivity in medicine*. Bristol: Institute of Physics Publishing.
- Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, Haviland J, Bentzen SM, Yarnold JR. (2006). Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 7(6): 467-71.
- Small JW, Woloschak G, (Ed.). (2005). *Radiation Toxicity: A Practical Guide. Cancer treatment and research*. Steven Rosen Series Editor.
- Warters RL, Hofer KG. (1977). Radionuclide toxicity in cultured mammalian cells. Elucidation of the primary site for radiation-induced division delay. *Radiat Res*. 69: 348-58.