MANUAL DE RADIOTERAPIA PARA UROLOGOS

Dr. Francesc Casas

Prólogo (Dr. Joan Alcover)

Agradecimientos

Introducción

1. ¿Qué es la Oncología Radioterápica?
    1.1. Definición
    1.2. Evolución histórica
2. ¿Qué es la radioterapia?
    2.1. Definición
    2.2. Mecanismo de acción
        2.2.1. Etapa física
        2.2.2. Etapa fisicoquímica
    2.3. Efecto biológico de la radiación
        2.3.1. Dosis total administrada
        2.3.2. Tiempo total en que se administra la dosis
        2.3.3. Volumen irradiado
    2.4. Efecto de la irradiación sobre tumores
3. Ambito y proceso de la radioterapia
    3.1. Proceso
        3.1.1. Las unidades de tratamiento radioterápico
    3.2. Evaluación Clínica. Decisión terapéutica
    3.3. Localización del Volumen Blanco
    3.4. Simulación Convencional
    3.5. Sistema de planificación de tratamiento en 3 dimensiones (3-D)
    3.6. Verificación del plan de tratamiento
    3.7. Administración del tratamiento
    3.8. Evaluación periódica
    3.9. Seguimiento
4. Papel de la radioterapia en el tratamiento de tumores urológicos
    4.1. Introducción
    4.2. La radioterapia en el tratamiento del cáncer de próstata
        4.2.1. Revisión bibliográfica
            4.2.1.1. Irradiación radical
            4.2.1.2. Irradiación postoperatoria
            4.2.1.3. Irradiación paliativa
        4.2.2 Experiencia nacional
        4.2.3 Experiencia personal
    4.3. La radioterapia en el tratamiento del cáncer de riñón
        4.3.1. Revisión bibliográfica
        4.3.2 Experiencia nacional
        4.3.3 Experiencia personal
    4.4. La radioterapia en el tratamiento del cáncer de testículo
        4.4.1. Revisión bibliográfica
        4.4.2 Experiencia nacional
        4.4.3 Experiencia personal
    4.5. La radioterapia en el tratamiento del cáncer de vejiga
        4.5.1. Revisión bibliográfica
        4.5.2. Experiencia nacional
        4.5.3. Experiencia personal
    4.6. La radioterapia en el tratamiento del cáncer de pene
        4.6.1. Revisión bibliográfica

4.6.2. Experiencia nacional
4.6.3 Experiencia personal
5. La morbilidad de la radioterapia en el tratamiento de los tumores urológicos

Agradecimientos

A Carmeta, Clara, Miquel y Toni, técnicos en radioterapia, compañeros de trabajo, también a mi amiga Loli, en desagravio por haberlos olvidado en mi anterior libro. Gracias a todos ellos.

A todos los residentes de urología del Hospital Clínic, a los que han sido y a los que vendrán. También a todos aquellos que, aunque hace muchos años que no lo son, aún están abiertos a la evidencia científica**.**

A Astra-Zeneca, por las facilidades encontradas para la realización de este proyecto.

Finalmente, a Dolors y Oleguer, por razones obvias.

Introducción

La cirugía urológica y la radioterapia se han interrelacionado desde hace muchos años, con mayor o menor fortuna. Incluso muchas décadas antes que ambas estuvieran estructuradas como las especialidades que son hoy.

Ambas han experimentado un considerable avance en los últimos años a caballo de la evolución y perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y de soporte perioperatorio en el caso de la cirugía y gracias a la investigación física y al avance tecnológico con relación a la radioterapia.

No obstante nunca, hasta este momento, la radioterapia había despertado tanto interés en el mundo urológico. En apenas una década se ha pasado del mayor escepticismo acerca de las posibilidades curativas de las radiaciones ionizantes, más allá de una renombrada y temida yatrogenia (que siempre debía asumir el urólogo), a una confianza absoluta en su excelente índice terapéutico, es decir la relación entre su efectividad y la escasa morbilidad secundaria asociada. Este hecho, se puede relacionar a un cúmulo de diferentes acontecimientos, cambios, e incluso a la evolución de la tecnología o del pensamiento médico.

En los últimos 25 años la radioterapia, encuadrada como el arma terapéutica principal (no única), de la oncología radioterápica ha vuelto a una faceta médicoclínica que había sido destacada en sus inicios. Un necesario recambio generacional, también la separación de la radiología diagnóstica, han permitido este retorno a la base médica de la especialidad.

El Oncólogo radioterápico tiene a mano la experiencia de algo más de un siglo de la efectividad de su principal arma terapéutica, así como de los peligros de su toxicidad. Este conocimiento científico genera un procedimiento específico, unas indicaciones precisas, que intentan balancear la eficacia curativa locoregional con la tolerancia de los tejidos sanos. No vale ya “la curación” a cualquier precio. Este conocimiento de una toxicidad que puede ser diferida en el tiempo genera un compromiso ético con el paciente, el de su seguimiento, una responsabilidad moral, que recientemente ha pasado a ser legal, que no debe ser confundida con un infantil sentido de propiedad sobre aquel. En el momento que expliquemos en que consiste la oncología radioterápica como especialidad nos extenderemos más en el tema.

El mundo de la urología, por otra parte, está lleno de tópicos. Todo oncólogo clínico, sea médico o radioterapeuta, reconoce abiertamente que el urólogo es un especialista oncoquirúrgico con el que, a veces, cuesta un poco colaborar. En ocasiones, podría dar la impresión de creer que es el único que tiene algo que decir sobre el paciente con patología tumoral genitourinaria, o que poco se puede aportar más allá de la propia habilidad quirúrgica.

Desde hace algo más de 7 años tengo la suerte de formar parte del Comité urooncológico de mi Hospital, en el que participan también un oncólogo médico, un anatomopatólogo, un bioquímico y la totalidad del Departamento de Urología. He compartido muchas horas de trabajo, discusión e incluso enfrentamientos. También cursos y congresos. De un sentimiento de desconcierto inicial ante esa especial idiosincrasia, exagerada en los referidos tópicos, poco a poco he pasado a una fase de mayor entendimiento, también de profundo respeto, del mundo quirúrgico de la urología, tan alejado de la visión médica que pueda tener un radiooncólogo como yo.

La Urología, desde sus inicios, ha vivido replegada en si misma. Ha tenido muy poca necesidad de contar con otros especialistas para su desarrollo. Las exploraciones complementarias de imagen como la

cistoscopia y la ecografía han permanecido, han nacido, en el seno de la especialidad y solo parcialmente la TAC y de una manera más clara la resonancia magnética a escapado a su control. Por otro lado, existe un sentimiento difuso de pérdida de parte del terreno propio en beneficio del nefrólogo, especialista al que, también tópicamente, atribuyen escasa entidad y utilidad. Pérdida que podemos extender a los cambios introducidos en el manejo de los cálculos renales por la litotricia.

Recientemente un cirujano torácico de mi hospital me comentaba el avance que había significado para él, para sus compañeros, las imágenes filmadas tanto de las intervenciones, de las broncoscopias previas o incluso las videotoracoscopias. Clásicamente la cirugía era cosa de uno solo, el cirujano, que sabía que en esos momentos dependía de él mismo, exclusivamente, que nadie era consciente de la dificultad o del sufrimiento cuando el campo se llenaba de sangre o se presentaba alguna complicación. Con la llegada de la imagen la mayoría de las cosas siguen dependiendo de él y del ayudante principal pero todo el equipo está pendiente del proceso e incluso puede colaborar en una rápida hemostasia, por ejemplo, antes que el cirujano tenga tiempo de solicitarla. Ese sentimiento profundo de soledad y de responsabilidad exclusiva, por suerte, según mi compañero, ha pasado a la historia. Como otras cosas o comportamientos dignos de ser olvidados y que el relevo generacional ha ido desterrando de los quirófanos.

También a toro pasado se puede visualizar la intervención y posteriormente, ya gravada en la retina, revisarla una y otra vez, criticarla en busca de la mayor precisión técnica. Quizás, la urología, es una especialidad que aún no ha superado esa etapa de individualismo y soledad en el quirófano que posteriormente imprime carácter e impregna la práctica diaria. La laparoscopia, que tanta utilidad ha aportado a diferentes especializaciones quirúrgicas, quizás no se ha generalizado aún suficientemente en el mundo urológico.

Sentadas estas premisas, elaborado su significado, uno empieza a entender el punto de vista del urólogo a quién el día a día le ha enseñado que lo que no haga él por el paciente que está bajo su responsabilidad no lo hará nadie. Sorprende, que las primeras consultas que se le hacen a un radiooncólogo que empieza a colaborar con un Servicio de Urología unen tanto la solicitud del compromiso personal con el paciente consultado como cierta duda en la capacidad para hacerlo. Si se consigue demostrar que a ti también te importan los pacientes, que te sientes responsables de ellos, y además consigues un aprobado en tu capacidad terapéutica se habrá abierto de manera definitiva la puerta a la colaboración.

La Oncología radioterápica como especialidad, la radioterapia como principal arma terapéutica de aquella, tiene mucho que ofrecer en el tratamiento del paciente oncológico, del paciente urooncológico. A causa de la deficiente planificación sanitaria que ha existido en el campo oncológico en nuestro país **[1]**, clásicamente las unidades de radioterapia se han centralizado en grandes centros y ciudades que han dificultado el acceso tanto de los pacientes como de los especialistas. La necesaria relación entre oncólogos radioterápicos y urólogos se hace en muchos casos imposible.

Este manual escrito por alguien que se considera, modestamente, radiourooncólogo, pretende incidir en este campo, facilitando el conocimiento de mi especialidad y sus posibilidades a un amplio colectivo de compañeros, los urólogos, caracterizados tanto por una lígera desconfianza respecto a la eficacia de los tratamientos no quirúrgicos, como por el profundo compromiso personal con sus pacientes.

.

1. ¿Qué es la Oncología Radioterápica?

1.1. Definición

La Oncología Radioterápica es una especialidad médica, con un ámbito específico de actividad quirúrgica (la braquiterapia), dedicada a los aspectos diagnósticos, cuidados clínicos y terapéuticos del enfermo oncológico, primordialmente orientada al empleo de los tratamientos con radiaciones, así como terapéuticas asociadas. La Comisión Nacional de la Especialidad incluye también en su definición que el paciente oncológico debe ser considerado en el contexto general de la enfermedad neoplásica, valorando la integración del tratamiento con radiación y tratamientos alternativos, en la secuencia diagnóstica y terapéutica del abordaje de su enfermedad. El especialista debe poseer una profunda formación clínica y conocimiento de la medicina oncológica, siendo de su competencia la indicación, planificación, control, ejecución y seguimiento del tratamiento con radiaciones y terapéuticas asociadas. Contempla que debe ser competente en el apoyo clínico paliativo del enfermo terminal en la valoración y seguimiento de los pacientes oncológicos y ha de abarcar, finalmente, objetivos de investigación y de docencia del empleo de las radiaciones y de la oncología **[2]**.

F. Buschke (1902-1983), uno de los padres de la especialidad, definía de una manera muy precisa el papel del especialista en oncología radioterápica: "Mientras el paciente está bajo nuestro cuidado tenemos una total y exclusiva responsabilidad, idéntica a la del cirujano que atiende a un paciente con cáncer. Reservamos para nosotros el derecho a una opinión diferente con respecto al diagnóstico y terapéutica conveniente y si es necesario el derecho al desacuerdo con el médico remitente..." **[3].**

La Oncología Radioterápica está reconocida como especialidad médica desde 1978 y estaba englobada por entonces dentro de la electroradiología. No es hasta 1984 que adquiere el nombre por la que se conoce en la actualidad.

La Unidad Asistencial de Oncología Radioterápica es la parte de la organización de un centro sanitario que agrupa los recursos humanos e instrumentales necesarios para dirigir y realizar todos los actos referentes al proceso radioterapéutico.

El proceso radioterapéutico es la parte de un tratamiento que hace referencia a las diversas etapas que caracterizan la irradiación de pacientes cualesquiera y se define en términos de ejecución técnica del plan de irradiación prescrito, incluidos los datos referentes a la optimización de la calidad del mismo.

1.2. Evolución histórica

Los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes se hicieron evidentes a los pocos meses del descubrimiento de los rayos X por W.C. Roentgen en 1895. Los primeros pasos de lo que se vendría a llamar radioterapia se iniciaron en el terreno dermatológico; en enfermedades benignas aprovechando su efecto antiinflamatorio y en neoplasias al observar una acción más selectiva sobre el tejido tumoral respecto al normal. Podemos situar en 1899 el año en que se publicó la primera curación de un cáncer cutáneo con radioterapia **[4]**. En la década posterior se acumulan trabajos sobre aplicaciones, indicaciones, así como la aparición de los primeros efectos secundarios.

En 1913 Coolidge describe el mecanismo de acción de un nuevo tubo de rayos X, que llevará su nombre, y que permitirá la emisión de una energía de 140 KV, primer paso a una radioterapia que permitiría

alcanzar mayor profundidad. Así la radioterapia clínica, como especialidad médica diferenciada, nace según diferentes autores en 1922 en el Congreso Internacional de Oncología de Paris **[5]**. Más adelante la aportación de Coutard en 1934, ya avanzada por Béclère y también por la escuela alemana **[6]**, del tratamiento diario, fraccionado en un tiempo determinado, constituye lo que aún hoy es una de las bases del tratamiento radioterápico **[7]**.

De manera contemporánea a los primeros trabajos sobre los rayos X, el matrimonio Curie comunicaba el descubrimiento del radio en 1898 y en la década siguiente se generalizaba su uso.

Con el tiempo las radiaciones ionizantes alcanzan un gran desarrollo disponiendo de altas energías terapéuticas (Co60 y aceleradores lineales) que progresivamente consiguen administrar mayores dosis en profundidad sin lesionar a nivel cutáneo. Junto a esto se ha experimentado un crecimiento exponencial en el conocimiento físico y biológico de las radiaciones y se ha incorporado el uso de las computadoras en la planificación clínica del tratamiento.

Además, a partir de la década de los setenta, se han producido avances considerables en el tratamiento del cáncer con una curación aproximada del 50% de los casos diagnosticados **[8]**.

Esta mejora en el tratamiento puede atribuirse al progreso en diferentes áreas:

1. Mayor formación e información sanitaria, así como la existencia tanto de nuevos métodos de cribaje, como medios diagnósticos, que han facilitado e incrementado el diagnóstico más temprano del cáncer.
2. Mejoras en las técnicas quirúrgicas, en las unidades de irradiación y en la efectividad de los citotóxicos.
3. Mayor interacción y colaboración entre los oncólogos, quirúrgicos, radioterapeutas y médicos, así como los anatomopatólogos, en el tratamiento multidisciplinario de las neoplasias.
4. Mayor conexión entre clínicos e investigadores, permitiendo una más rápida aplicación de las innovaciones en el terreno biomédico.
5. El uso de una apropiada metodología en los estudios clínicos encaminados a evaluar cualquier terapéutica, alternativa o innovadora.

Como hemos comentado anteriormente la radioterapia ha sido una de las múltiples causas que han mejorado la expectativa de vida, y la calidad, de los pacientes afectos de cáncer. El fin de la radioterapia es administrar una dosis de radiación conocida en un volumen tumoral determinado con el mínimo daño posible de los tejidos sanos circundantes, consiguiendo la erradicación neoplásica, sin efectos secundarios valorables. Una de las fases previas a este proceso y de importancia en su desarrollo es la información recibida por el paciente por parte de los profesionales que demandan la valoración del tratamiento al especialista en oncología radioterápica. Términos a desterrar como "corrientes" en lugar de rayos X de alta energía, fotones o electrones (según sea el caso), o el hecho de transmitir que la administración de la radioterapia es un proceso que no requiere ninguna preparación, son factores que provocan una distorsión en la toma de contacto entre el paciente y el médico responsable del tratamiento que debería evitarse.

2. ¿Que es la radioterapia?

2.1. Definición

Dentro del contexto señalado de la especialidad se define a la radioterapia como el tratamiento de enfermedades, principalmente malignas, mediante radiaciones y partículas electromagnéticas. La radiación puede ser administrada mediante haces externos al cuerpo llamando a este proceso irradiación externa, o mediante la introducción de fuentes radioactivas en cavidades corporales viniéndose a llamar braquiterapia o curieterapia intracavitaria o intraluminal. La fuente puede implantarse también en un tejido denominándose intersticial.

Las radiaciones ionizantes utilizadas en radioterapia tienen una energía generalmente comprendida entre unas decenas de KeV y algunas decenas de MeV y son producidas por dos tipos de mecanismos:

- La desintegración de los átomos radioactivos naturales o artificiales: electrones y especialmente fotones gamma.
- La aceleración artificial de partículas: neutrones, protones, iones pesados y especialmente fotones X y electrones.

Existen diversas formas de definir la dosis de radiación. La dosis prescrita y recibida por el paciente, define la dosis absorbida por aquel a nivel del volumen blanco o tumoral. La unidad del Sistema Internacional de dosis absorbida es el gray (Gy).

El potencial de cada haz de radiación de depositar energía se determina bajo minuciosas condiciones de medida hechas en condiciones simuladas de tratamiento. Este potencial medido se expresa también en Gy, así que el tratamiento que proviene de la unidad terapéutica puede ser expresado en Gy por minuto y ser usado para contabilizar el efecto dosimétrico de cada tratamiento.

La radioterapia se prescribe en relación a su intención, radical o paliativa, indicada a cada paciente de manera personalizada. La radioterapia radical intenta curar al paciente de su enfermedad. En estos pacientes el área de tratamiento incluye el tumor y las zonas donde existe un riesgo conocido de enfermedad microscópica. El tratamiento puede incluir diferente número de haces externos y algunas veces combinación con otro tipo de radioterapia, u otro tratamiento.

La radioterapia paliativa busca la mejoría o desaparición de síntomas relevantes en pacientes con enfermedad avanzada. En general estos tratamientos son sencillos, en comparación con los radicales, y de corta duración. Mediante la administración de dosis totales bajas se pretende también no ocasionar ningún efecto secundario al paciente. Dentro de la paliación se puede incluir la intención analgésica, descompresiva y hemostática.

Dentro de la administración radical, o con intención curativa, se incluye el tratamiento preventivo o postoperatorio, citoreductor o preoperatorio y el complementario a la cirugía cuando esta ha sido insuficiente y el postoperatorio adyuvante o profiláctico que busca evitar la recidiva.

2.2. Mecanismo de acción

Los efectos biológicos de una irradiación sobre los tejidos son consecuencia de una cadena de fenómenos desencadenados por el paso de los haces de energía. Los sucesos iniciales son ionizaciones (eyección de un electrón), o las excitaciones (paso de un electrón a un nivel de energía superior), provocados por la

interacción de las radiaciones incidentes con los átomos de las moléculas celulares. Estas modificaciones físicas comportan unas perturbaciones fisicoquímicas que producirán finalmente un efecto biológico.

2.2.1. Etapa física

Las ionizaciones y excitaciones son producidas por las partículas cargadas, en rápido movimiento, por interacción con los electrones del medio que se encuentran en su trayectoria. La radiación incidente, llamada primaria, se denomina directamente ionizante ya que de por si ya está cargada (electrones, protones, iones pesados. Se le llamará indirectamente ionizante cuando es eléctricamente neutra (fotones, neutrones); las ionizaciones son entonces producidas por las partículas cargadas que ellas movilizan en el medio: electrones llamados secundarios de los fotones y protones de los neutrones.

El mecanismo de ionización o el de excitación se produce por la fuerza de Coulomb (atracción de dos partículas de carga eléctrica de signo opuesto o repulsión de dos partículas de carga eléctrica del mismo signo).

Las interacciones de los electrones, de las partículas pesadas y de los fotones con la materia producen una serie de efectos (Compton, fotoeléctrico, y de materialización) en las que, por razones obvias, no profundizaremos. Señalaremos exclusivamente que en la radioterapia de alta energía el efecto predominante es el Compton, en el cual la energía del fotón incidente se divide entre el electrón desplazado y un fotón difuso; la proporción de energía del electrón secundario es más fuerte que la del fotón incidente.

2.2.2. Etapa fisicoquímica

Son las colisiones entre los electrones secundarios y las moléculas del medio los responsables de los efectos fisicoquímicos y químicos.

Una célula puede ser lesionada mediante una acción directa sobre las moléculas celulares. Las moléculas excitadas o ionizadas poseen un excedente de energía que puede ser expulsado por la ruptura de un enlace covalente y la escisión de la molécula en dos fragmentos. Cada uno de ellos conlleva uno de los dos electrones del enlace y se convierte en un radical libre. La presencia de un radical libre de un electrón no acoplado, llamado célibe, le confiere una gran reactividad química que es la base del efecto biológico. Los radicales libres tienen tendencia a unirse entre ellos para producir nuevas moléculas. Finalmente, cuando todas las moléculas recobran su estado estable, algunas se han modificado mediante cortes y nuevas uniones o puentes.

Existe a su vez un mecanismo por una acción indirecta sobre las mismas dianas por medio de los productos de la radiolisis del agua celular. La ionización de una molécula de agua conduce, después de una cascada de reacciones químicas a la formación de radicales libres (oxidantes o reductores), altamente reactivos; que son el origen de los efectos biológicos.

También debemos destacar las lesiones a nivel del ácido desoxiribonucleido (ADN). El ADN desempeña un papel esencial en la división celular y la síntesis de las proteínas. Las dos cadenas complementarias del ADN están constituidas por una alternancia de un azúcar, la desoxiribosa y el ácido fosfórico, y están engarzados entre ellos por unos pares de bases (sea adenina y guanina, sea citosina y timina); es la unión de estas bases lo que constituye el código genético. La molécula de ADN puede ser lesionada

directamente por los electrones o más a menudo indirectamente por los radicales libres producidos por la radiolisis del agua; se tratarán de lesiones de las bases, de los azúcares, de los puentes y sobre todo de rupturas de cadena. La célula posee unos enzimas, como el ADN polimerasa, que le permiten, bajo ciertas condiciones la reparación de las cadenas lesionadas.

Las lesiones celulares elementales son esencialmente las del ácido desoxiribonucleico del núcleo celular, mucho más frecuentes e importantes que las del ácido ribonucleico de los ribosomas del citoplasma o las de la membrana celular que se manifiestan por una modificación de la permeabilidad. Estas lesiones pueden clasificarse en:

- Letales si son irreparables y afectan funciones vitales para la célula. La muerte celular no es normalmente inmediata exceptuando en los casos de irradiaciones de varias centenas de Gy. Para dosis de algunos Gy que son las habituales en radioterapia, la célula para de dividirse después de una o una serie de mitosis; esta es la muerte diferida o apoptótica que corresponde a la pérdida de proliferación. Esto explica el retraso constante observado entre la irradiación y la regresión clínica del volumen tumoral.
- Subletales, que no son individualmente letales y son reparables; la acumulación de estas lesiones subletales en la célula puede incluso ocasionar también una muerte diferida.
- Potencialmente letales, que pueden ser letales si la división acontece rápidamente, pero que también pueden repararse si las condiciones son favorables.

2.3. Efecto biológico de la irradiación

El efecto biológico en el tejido de una dosis absorbida de irradiación varia con el tipo de radiación y también depende de factores biológicos. Otro concepto importante, el fraccionamiento, o la administración de la dosis en “partes”, permite la recuperación de las células normales mientras disminuye el número de células malignas. Así la dosis total tolerada o dosis de tolerancia depende de la dosis por fracción, de la tasa de dosis o cantidad de energía administrada por tiempo de cada fracción, de la sensibilidad de los tejidos y de la recuperación que pueda darse entre fracciones. Con un tumor y un tipo de radiación dados, el efecto biológico estará influenciado principalmente por tres factores interdependientes.

2.3.1. Dosis total administrada

La dosis que puede ser tolerada por los tejidos normales varia con el tiempo total en que se da la dosis. La dosis que puede darse en una determinada localización es limitada, con una duración máxima de 7 u 8 semanas; usando por ejemplo un fraccionamiento de 2 Gy / día hasta un total de 50-78 Gy. Un aumento de duración incluso puede ser contraproducente.

2.3.2. Tiempo total en que se administra la dosis

Para un volumen dado, el tamaño de cada fracción y el tiempo de intervalo entre fracciones altera el efecto biológico. Esto es parecido al efecto de la tasa de dosis, que es básico en braquiterapia y en la irradiación corporal total donde se utilizan diferentes tasas de dosis. Los cursos convencionales de

irradiación consisten en una dosis diaria de 5 veces a la semana, con el periodo de descanso de sábado y domingo. Existen también otros tipos de fraccionamiento que se pueden utilizar en determinadas ocasiones.

Se puede producir una falta de eficacia del tratamiento si el paciente lo interrumpe varios días sea por enfermedad, reacciones agudas, etc. Esto produce un excesivo alargamiento del tratamiento por encima de lo programado. Ocasionalmente esto puede intentarse compensar con alguna fracción adicional. Existen evidencias científicas que tantos pacientes afectos de tumores de cabeza y cuello, cervix o pulmón empeoran su probabilidad de supervivencia de manera significativa si su tratamiento se prolonga varios días más de lo establecido convencionalmente. También está bibliográficamente establecido que en algunos pocos tumores, como el de próstata, dado su lento crecimiento o tiempo de duplicación, la duración del tratamiento depende de la dosis y no del tiempo en el que se administra aquella.

Existen diversas razones por las cuales pude administrarse menor número de fracciones semanales, conociéndose como hipofraccionamiento:

- Disminución de desplazamientos en pacientes con gran afectación del estado general o con un efecto agudo por la enfermedad, como por ejemplo dolor o compresión medular.
- Poca disponibilidad de unidades de tratamiento en relación con la demanda.

Se pueden administrar una, dos o más sesiones semanales mayores de 2 Gy, fracción considerada clásica o estándar. El periodo de descanso entre fracciones permite su tolerancia, aumentando no obstante el potencial de daño tardío radioinducido. Se utiliza preferentemente en tratamientos paliativos.

Por otra parte existe el hiperfraccionamiento el cual se basa en acortar la duración del tratamiento pero dando mayor número de pequeñas fracciones, permitiendo mejorar el control local de tumores con un tiempo de duplicación celular de alrededor de 5 días. Tales regímenes pueden aumentar los efectos agudos sin alterar la probabilidad de mayor número de efectos tardíos o crónicos.

Se administran dos o tres sesiones por día con un periodo entre ellas de aproximadamente 6 horas. Esto permite la recuperación del tejido sano y además alcanzar una dosis total más alta. Existen modificaciones del hiperfraccionamiento que combinan número de fracciones, tiempo entre ellas, duración y dosis total, (hiperfraccionamiento acelerado, sobreimpresión concomitante, hiperfraccionamiento continuo acelerado), que no describiremos por razones de espacio.

2.3.3. Volumen irradiado

En referencia al volumen irradiado, cuanto menor es mayor la dosis que puede ser tolerada, dependiendo también de la dosis fracción utilizada que afecta también a los tejidos sanos.

El tipo de tejido tratado, una pobre ingesta de alimentos o de líquidos, junto a la administración de alguna medicación, especialmente quimioterapia, pude afectar también el nivel de dosis tolerada

2.4. Efecto de la radiación sobre los tumores

Las consecuencias de una irradiación sobre un tejido son diferentes según la población celular que la componga esté en equilibrio o en crecimiento.

La mayoría de los tejidos sanos pertenecen a la categoría de poblaciones tisulares en equilibrio. El número de células que nacen es igual al de las células que mueren. El tiempo de renovación, que sería

aquel al principio del cual todas las células han sido renovadas, está comprendido entre algunos días (como en el caso de la mucosa intestinal) o de algunos meses o años (como en el caso del hígado o el riñón).

Por otra parte el ejemplo tipo de poblaciones tisulares en crecimiento está constituido por los tumores. El tiempo de duplicación varía desde algunos días a varios años y depende esencialmente del porcentaje de células en curso de división. La evolución de la población después de una irradiación única es la resultante de la desaparición de las células muertas y de la multiplicación de las células sobrevivientes.

Al pretender describir el efecto de las radiaciones sobre los tumores se ha de tener en cuanta que la velocidad de crecimiento de un tumor estará en función:

- De la duración del ciclo celular, con una media de 2 a 4 días, es decir poco variable a la observada en tejidos sanos, pero muy heterogénea de una célula a otra en el seno de un mismo tumor.
- Del coeficiente de proliferación, es decir del porcentaje de células tumorales en división, que varía entre el 0,3% y el 100%.
- Del coeficiente de pérdidas celulares, que puede alcanzar el 90% y que es debido a la diferenciación celular, a la muerte de las células tumorales durante la mitosis o incluso a la migración celular fuera del tumor.

Las únicas células tumorales verdaderamente preocupantes son aquellas que son capaces de multiplicarse indefinidamente. Estas son las células clonogénicas la población de las cuales en un tumor está comprendida entre el 0,1% y el 1%; la esterilización local no puede obtenerse sino es que se consigue que la totalidad de las células clonogénicas sean incapaces de dividirse. La probabilidad de erradicar todas estas células depende de múltiples factores, siendo los más importantes:

- La dosis: Existe un crecimiento progresivo de la tasa de esterilización celular en función de la dosis dentro de una cierta gama de valores. La experiencia clínica ha demostrado que, ha menudo, algunos Gy suplementarios son suficientes para hacer pasar la tasa de esterilización de un tumor dado del 50% al 90%.
- El volumen tumoral: los tumores grandes son más difíciles de esterilizar (a parte de la hipoxia) que los pequeños y las dosis necesarias para erradicar las diseminaciones subclínicas son inferiores a las necesarias para un tumor clínicamente detectable.
- El tipo histológico: El análisis de los resultados clínicos permite distinguir unos tumores llamados radiosensibles (seminomas, limfomas malignos, etc.), unos tumores medianamente radiosensibles (por ejemplo la mayor parte de los carcinomas) y unos tumores poco sensibles (melanomas, sarcomas).
- El efecto oxígeno: El tamaño tumoral influencia tanto a la dosis total como al fraccionamiento necesario para la erradicación tumoral. Este efecto se relaciona con el número de células en la masa tumoral y en el número de células que estén bien oxigenadas. La respuesta de las células a la radiación varia con su oxigenación. Una buena oxigenación incrementa la probabilidad de dañar las células. Las células hipóxicas o mal oxigenadas son menos susceptibles al daño producido por la irradiación. No obstante, normalmente la masa tumoral tiende a una oxigenación más deficiente que el tejido normal. La magnitud de la diferencia en la respuesta es

conocida como el efecto oxígeno. El mecanismo se basa en que el oxígeno presente en las células en el momento de la irradiación aumenta el efecto de ésta combinándose con los radicales libres formando moléculas hiperoxigenadas. El porcentaje de células hipóxicas varia en los tumores del 1 al 50% dependiendo de su histología; esta proporción aumenta con el volumen tumoral. La hipoxia constituye un factor importante de radioresistencia, especialmente si se administra la dosis en una única sesión.

El fraccionamiento de la dosis favorece la reoxigenación de las células hipóxicas mediante un mecanismo de migración de éstas hacia zonas bien oxigenadas que se ve favorecida por la eliminación de las células que se encontraban en aquella localización. No obstante, la experiencia muestra que la reoxigenación se produce de manera más rápida de lo que se podría atribuir a este mecanismo por lo que se supone que existen otros factores implicados.

- Efecto del ciclo celular: El ciclo celular se divide en cuatro fases; la fase G1, que sigue a la mitosis, de duración variable, la fase de síntesis S durante la cual se produce la replicación del ADN, la fase G2 y finalmente la de mitosis M; las células que temporalmente no se dividen se dicen que están fuera del ciclo o en G0. La radiosensibilidad es máxima durante las fases G2 y M, siendo mínima en la S. La irradiación produce un enlentecimiento de la síntesis del ADN, pues se produce un alargamiento de la fase S y una disminución temporal de las células en fase G2, que conduce a un retraso en la mitosis y a una sincronización celular.

Por otra parte, no hay relación constante entre la posibilidad de curación de un tumor y la velocidad de su regresión después de la irradiación, que depende esencialmente de la tasa de proliferación celular.

3. Ámbito y proceso de la radioterapia

Según Vincent De Vita, uno de los padres de la oncología actual, la contribución de los diversos métodos terapéuticos a la supervivencia de los pacientes con de cáncer es la siguiente:

- cirugía: 50,5%
- radioterapia: 27,5%
- cirugía + radioterapia: 13,8 %
- quimioterapia: 2,8 %
- quimioterapia + otros métodos: 5,5 %

El ámbito o lugar de la radioterapia en el tratamiento del cáncer está actualmente bien definido. Si por ella sola puede curar, un determinado número de tumores malignos, encuentra también día a día nuevas indicaciones dentro de asociaciones con la cirugía y la quimioterapia. Es decir que el tratamiento del cáncer, sea del tipo que sea, no debiera en ningún caso decidirse fuera de la participación colegiada de, al menos, un cirujano oncológico, un oncólogo radioterapeuta y un oncólogo médico.

Estas cifras de De Vita, recogidas por J.P. Le Bourgeois **[9]** a principios de los noventa probablemente se habrán modificado ligeramente en esta pasada década. Su reproducción aquí se justifica para destacar tanto el poder curativo, en ciertas ocasiones, de la radioterapia, como la necesidad absoluta del trabajo en común asociando cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia. A finales de este cercano siglo XX existió "la moda" de reivindicar, en todo momento y lugar, el tratamiento multidisciplinario cuando eran muy pocos los que creían en él. Todos los especialistas necesitamos, por razón de higiene mental, considerar que nuestra herramienta terapéutica es la más importante. E incluso es algo lógico y recomendable para que la intentemos desarrollar en su máxima eficacia, pero con limitaciones. Estas limitaciones han de ser el conocimiento y el método experimental, no las afinidades o las creencias. Debemos recordar que cerca del 50 % de las enfermedades llamadas cancerosas siguen sin curarse a pesar de la combinación de los tratamientos actuales y que en algunos casos sólo la combinación más "exquisita" de aquellos tratamientos pueda comportar alguna esperanza de aumento de supervivencia o de curación definitiva en nuestros pacientes.

Seguramente este siglo XXI, con la exigencia de una medicina basada en la evidencia, junto con el necesario recambio generacional y tecnológico, irá desterrando comportamientos infantiles, ególatras y en absoluto científicos, en beneficio del paciente y en detrimento del cáncer.

3.1. El proceso de la radioterapia

3.1.1 Las unidades de tratamiento radioterápico

Actualmente existen tres tipos de unidades en los departamentos de radioterapia de nuestro país los generadores de rayos X de media y baja energía, las unidades de telecobaltoterapia y los aceleradores lineales. Respecto a los primeros no profundizaremos ya que especialmente están dedicados al tratamiento de procesos malignos cutáneos.

Los aparatos de cobaltoterapia disponen de una fuente radioactiva de cobalto 60 que es un radioelemento artificial producido en un flujo neutrónico a partir del cobalto 59 natural. Esta fuente, normalmente cilíndrica, tiene aproximadamente un tamaño de 2x2 cm, resultando sus dimensiones del equilibrio entre una actividad aceptable y una penumbra geométrica débil. La emisión gamma resultante de estas unidades resulta de la desintegración del cobalto 60.

Se ha de tener en cuenta que el periodo de radioactividad del cobalto 60 es de aproximadamente 5 años, pues en este periodo se reduce a la mitad el número inicial de átomos radioactivos por lo cual cada 5 años debe cambiarse el cilindro o "pastilla" de cobalto.

Estas unidades están constituidas por un cabezal de irradiación soportado por un brazo. Actualmente están equipados de un brazo isocéntrico que permite la irradiación con varias incidencias sin necesidad de mover al paciente. Los movimientos suplementarios de rotación de la cabeza permiten la disposición para la administración de tratamiento más complejos.

En contraposición a los aparatos de rayos X, incluso aceleradores, en los cuales la irradiación no se inicia hasta que se aplica la tensión, en las unidades de cobalto la fuente produce de manera constante rayos gamma. Un sistema de protección - abertura -permite la salida y la entrada de la fuente de su posición protegida.

El colimador permitirá la delimitación del haz y definirá la forma y superficie de los campos de irradiación. Existen también unos movimientos de la mesa de tratamiento en sentido vertical, lateral y longitudinal que son comunes con los aceleradores lineales.

Aunque en la actualidad las unidades de cobalto 60 siguen teniendo unas utilidades e indicaciones precisas en la mayoría de los departamentos de radioterapia las unidades son aceleradores lineales de electrones, obviando la descripción de aceleradores de partículas pesadas ya que no disponemos en este país de este equipamiento. Las energías utilizadas en el tratamiento oscilan entre 4Mv y un máximo de 25 Mv. A grandes rasgos podemos señalar que las energías utilizadas para tratar tumores de cabeza y cuello y mama oscilan entre 4 y 6 Mv. Para tumores en localizaciones más profundas se utilizaran mayores energías, especialmente por encima de 10 Mv para tratar tumores pulmonares o pélvicos, dependiendo de una manera muy especial del diámetro del paciente.

De la misma manera que en un tubo de rayos X, los electrones producidos por el efecto termoiónico son acelerados de manera que adquieren suficiente energía. Son utilizados entonces tal como se han producido (en forma de electrones), o bien se hacen incidir en un blanco de manera que se producen fotones de frenado o haces de rayos X. Los línacs utilizan un principio de aceleración diferente. A partir del principio de las ondas de hiperfrecuencia se emplean para la producción de energía suficiente y también para la aceleración propiamente dicha.

El funcionamiento de estas unidades se inicia con la energía proveniente de una fuente eléctrica exterior que se almacena en el modulador. El control envía una señal repetitiva que libera esta energía a intervalos regulares con una frecuencia de 50 a 200 Hz. Se producen así unos pulsos de energía en unos microsegundos que se envían hacia la fuente de radiofrecuencia (Klystron o magnetrón) y hacia el cañón de electrones. Posteriormente los electrones son reagrupados y acelerados en la energía requerida. El control automático de frecuencia permite mantener la frecuencia de resonancia de la estructura. El sistema de guía de la onda transporta la onda de hiperfrecuencia desde la fuente hacia la sección de aceleración.

Después de su aceleración, los electrones son desviados de 90 a 270º para poder alcanzar el cabezal de irradiación. Este está compuesto de una serie de elementos constituyentes:

- Un blanco de tungsteno utilizado para los tratamientos con rayos X. Los electrones son bloqueados de manera completa por este blanco produciéndose RX de frenado.
- Un colimador primario circular
- Un filtro igualador para homogeneizar el haz de RX
- Unos difusores desmontables que permiten la obtención de un campo homogéneo para los tratamientos con electrones.
- Dos cámaras de ionización de transmisión independiente que permiten una doble medida de la dosis administrada, así como la verificación de la simetría del haz.
- Un colimador secundario que delimita la medida de los campos de tratamiento que está constituido por unas mandíbulas móviles. En las unidades más recientes, estas mandíbulas son independientes y permiten la realización de campos asimétricos. Estos sistemas de colimadores multihojas realizan de manera directa la conformación de campos asimétricos.

Los rayos X de altas energías presentan principalmente dos ventajas, que la dosis absorbida no depende del tipo del tejido que la recibe y la protección de la piel y el tejido celular subcutáneo por el efecto conocido como de "build up". La piel es protegida de la zona de mayor dosis absorbida ya que ésta se produce a algunos centímetros de profundidad, aproximadamente a 1/4 de la energía en Mv (para 6 Mv será aproximadamente de 1.5 cm).

Los aceleradores están diseñados de manera que permiten la rotación del cabezal de 360º, de manera que los campos pueden ser dirigidos hacia el paciente desde cualquier ángulo del círculo. La posición del cabezal está indicada por un contador que debe estar siempre visible durante el tratamiento e incluso en la oscuridad.

El centro del círculo descrito por la rotación del cabezal es conocido como isocentro. Todos los movimientos de rotación de la máquina son alrededor de este punto.

La rotación de los colimadores debe ser de 360 grados. El eje de rotación es el eje central del haz de radiación, que intersecciona el isocentro a 100 cm de distancia del foco a la piel. Esta distancia permite suficiente espacio entre el paciente y el cabezal de tratamiento permitiendo un amplio margen para técnicas de tratamiento, a la vez que asegura que la altura del cabezal de tratamiento pueda ser alcanzada fácilmente por el técnico.

La mesa rota alrededor de un isocentro en una base giratoria y la escala que indica esta rotación se posiciona normalmente en el eje del giro de la mesa. Por convención se considera el cero cuando la mesa está en la posición normal de tratamiento.

Los láseres colocados en la pared y en el techo definen el isocentro en los cuadrantes laterales y anterior. Pueden también añadirse otros láseres a nivel posterior y sagital.

Para permitir el tratamiento de las diferentes áreas de diferentes tamaños del paciente, es básico que tanto la forma como el tamaño del haz puedan ser alterados. Al mismo tiempo el paciente debe estar protegido en toda parte del organismo donde el haz no sea necesario durante el tratamiento. Así el haz se define mediante dos juegos de colimadores: primarios y secundarios.

La colimación primaria está formada por un gran bloque de plomo o de alguna aleación pesada con una abertura cónica que permite el paso del haz hacia la colimación secundaria. La radiación en un origen puntiforme se dirige predominantemente hacia delante. Los lados de la abertura son angulados y posicionados de manera que discurren paralelos con la dirección de los rayos X en el eje del haz, produciéndose así un haz de forma cónica. Por su parte la colimación secundaria está producida por dos pares de colimadores de plomo de suficiente grosor para absorber la mayoría del haz primario. Su movimiento es normalmente simétrico alrededor del eje central del haz para permitir campos variables de tratamiento. No obstante, los modernos aceleradores tienen la posibilidad de mover los colimadores de manera asimétrica. Es importante destacar que campos demasiado grandes pueden tener en ocasiones las esquinas redondeadas causadas por la colimación primaria.

La emisión puntiforme a partir del colimador primario permite unos límites de haz muy bien definidos, incluso a una distancia foco piel de 100 cm, asegurando una dosis precisa en los límites del campo. Este hecho permite tratar áreas en proximidad con órganos críticos. La penumbra o gradiente de dosis en los límites del campo es más amplia en las unidades de telecobaltoterapia que en los aceleradores.

El área de sección del haz de radiación definirá el campo de tratamiento. El tamaño del campo en el paciente viene definido por la longitud y la anchura del campo medido en centímetros a la distancia de tratamiento. Las dimensiones del campo de tratamiento o vienen determinadas por los colimadores secundarios y están calibrados para mostrar el tamaño del campo en centímetros a 100 cm de distancia foco piel.

Históricamente el tamaño de campo de cada colimador se podía leer en el cabezal de tratamiento, haciendo que la orientación y el tamaño del campo fueran fáciles de visualizar. Actualmente además se determinan por unidades de control remoto manuales que se han visto en la necesidad de designar con una letra cada pareja de colimadores secundarios como X e Y.

En las distancias desde la fuente mayores que la distancia al isocentro, el tamaño de campo aumenta como consecuencia de la forma divergente del haz. El paciente puede ser tratado a distancias mayores mediante movimientos adecuados de la mesa o preferentemente con accesorios adecuados. El tamaño de campo indicado por la unidad de tratamiento será incorrecto pero puede calcularse fácilmente con una formula de tamaño de campo necesario, partido por la distancia de tratamiento multiplicado por 100.

Como hemos comentado anteriormente tradicionalmente los colimadores se mueven de manera simétrica al eje del haz aunque los modernos aceleradores tienen la posibilidad de mover los colimadores de manera independiente al centro del campo. Estos colimadores pueden ser asimétricos en los cuales las mandíbulas se mueven de dos en dos de manera independiente al eje central. En los llamados independientes, cada uno de los colimadores se mueve de manera independiente, pueden posicionarse en diferentes distancias del eje central creando así un campo asimétrico. Actualmente los colimadores multihojas han mejorado aún estas posibilidades.

Las unidades de radioterapia tienen dispositivos que muestran por donde se emitirá la radiación, permitiendo al paciente ser alineado correctamente para la irradiación tumoral. La luz de la unidad, situada en el cabezal, encuadrará la forma del haz de irradiación externa a administrar. A menudo se necesitan marcas en la superficie del paciente para indicar el lugar del cuerpo, en profundidad o superficie, en que debe darse la irradiación. Cada tratamiento consiste en diversas dosis o fracciones, administradas en un tiempo determinado ya preestablecido. Normalmente se administra una sesión diaria durante cinco días a la semana. Este es el fraccionamiento considerado estándar.

En la radioterapia con intención curativa es importante administrar la mayor dosis posible en el volumen tumoral, asegurando el máximo control de la enfermedad al mismo tiempo que se mantiene en el mínimo nivel la probabilidad de secuelas en los tejidos sanos circundantes. La prescripción se basa en los siguientes principios:

1. Evaluación de la extensión tumoral (determinación del TNM), mediante los medios disponibles incluyendo exploraciones complementarias.
2. Conocimiento de las características patológicas de la enfermedad, y de las posibles áreas de extensión, que pueden influir en la elección del tratamiento (inclusión o no en el campo de tratamiento de cadenas ganglionares).
3. Definición precisa de la indicación del tratamiento (curativo versus paliativo).
4. Selección de las apropiadas formas de tratamiento: irradiación sola, combinada con cirugía, quimioterapia o ambas. Esta selección tiene un impacto significativo en el volumen de tratamiento y en las dosis de irradiación.
5. Determinación de la dosis óptima y del volumen a tratar, que se realiza en concordancia a la localización anatómica, tipo histológico, estadio y otras características del tumor, así como de las estructuras sanas presentes en la región.
6. Evaluación periódica del estado general del paciente, respuesta tumoral y de los tejidos sanos en tratamiento.

El oncólogo radioterapeuta debe trabajar en estrecha colaboración con radiofísicos, técnicos especialistas en radioterapia, así como diplomados en enfermería y dosimetristas a fin de asegurar la mayor precisión y reproducción diaria en el diseño del campo de tratamiento y la mayor homogeneidad en la distribución de dosis.

La última responsabilidad tanto en la decisión del tratamiento como en la ejecución de éste recae en su persona. Ni los cálculos de ordenadores ni los cálculos de los físicos pueden corregir errores de tipo clínico, olvido de conceptos básicos físicos o en planteamientos terapéuticos.

3.2. Evaluación Clínica. Decisión terapéutica

Aunque consecutivas ya que la evaluación clínica, junto a las exploraciones complementarias y el conocimiento de los tratamientos previos, condiciona la decisión terapéutica las agrupamos en una debido al hecho que competen exclusivamente al oncólogo radioterapeuta.

El especialista debe comprobar que sea apropiada la indicación del tratamiento adecuándose al tipo de neoplasia, su estadio y el estado general del paciente. Es obligado un planteamiento clínico que evalúe adecuadamente los beneficios y los posibles riesgos.

3.3. Localización del Volumen Blanco

Desde un punto de vista celular, un tumor puede considerarse abarcado en los siguientes compartimentos: macroscópico (visible o palpable), posibles microextensiones en los tejidos adyacentes y enfermedad subclínica. Los campos de tratamiento deben cubrir adecuadamente estos tres hipotéticos compartimentos, añadiéndose un margen para compensar las mínimas imprecisiones geométricas en la reproducción diaria del proceso. Todo esto constituye el volumen de tratamiento, comparable al volumen de escisión quirúrgica con criterio oncológico.

Su definición exacta depende del conocimiento del comportamiento o historia natural de la enfermedad y del estudio anatómico de la zona a tratar. En este punto las estructuras sensibles, en las cuales la dosis ha de ser limitada, han de ser claramente localizadas.

3.4. Simulación convencional

La fase más compleja del proceso. En ella participan el técnico especialista en radioterapia, el dosimetrista, el físico y el especialista en oncología radioterápica.

Esta fase se realiza con el simulador que "simula" una unidad de tratamiento ya que comparte con ella una misma geometría. Es un aparato de rayos X de alta precisión con un intensificador de imágenes en escopia. Permite determinar las referencias anatómicas o cutáneas de los campos de tratamiento y tener constancia del volumen de tratamiento con el documento perdurable que constituye la radiografía de comprobación.

En la simulación convencional se utilizan distintos contrastes a fin de individualizar regiones a proteger como riñón, recto, etc. o a fin de localizar distintas zonas tumorales como en neoplasias de esófago. También se utilizan materiales radioopacos para referencias anatómicas como piel, cúpula vaginal, etc.

No obstante su limitación dimensional en la localización del volumen blanco, condujo a principios de los años 80 a buscar exploraciones como la TAC, que visualizaban el volumen en dos dimensiones **[10]**. Señalaremos que la simulación con TAC respecto a la convencional en neoplasias pulmonares conduce a cambios en el volumen tumoral que oscilan según los autores entre un 27 y un 60% **[11]**.

Localizado el volumen blanco, se procede a la realización del contorno a nivel del centro del campo y a la pormenorización de los parámetros necesarios para el calculo dosimétrico en radiofísica o física médica.

Son importantes los distintos sistemas de fijación e inmovilización del paciente o determinadas zonas anatómicas que pretenden conseguir lo siguiente:

a. Ayudar en el posicionamiento y facilitar la reproductibilidad diaria.
b. Asegurar la inmovilización del paciente o del área bajo tratamiento, con un mínimo nivel de incomodidad para aquel.
c. Cumplir las condiciones prescritas en el plan de tratamiento.
d. Aumentar la precisión en el tratamiento con un tiempo mínimo adicional de colocación en la unidad **[12].**

3.5. Sistema de planificación de tratamiento en 3 dimensiones (3-D)

Aunque en algunos centros se ha prescindido del simulador clásico y solo se utiliza la TAC, modificada para simulación, describiremos el proceso con la presencia de aquel dado que es lo que realizamos en nuestro Departamento actualmente y por lo tanto es lo que conocemos de primera mano.

Se inicia con un procedimiento de simulación que denominamos localización. Se diseña para encontrar la posición óptima de tratamiento, el sistema adecuado de inmovilización que posteriormente se utilizará para ese caso, y se tomarán una serie de radiografías convencionales en el simulador para definir en un principio el volumen anatómico de interés. El paciente y los sistemas de inmovilización se marcarán con puntos de referencia en relación con este volumen definido.

Posteriormente el paciente será "escaneado" mediante cortes en sección de la TAC, distanciados entre si de 0,2 a 0,5 cm, o menos frecuentemente en la resonancia magnética. Existen actualmente, sistemas que permiten la integración de ambas exploraciones. El paciente será colocado con los sistemas de inmovilización y las referencias marcada en la simulación y alineado correctamente mediante dispositivos adecuados de luz conocidos como "láseres". Todo esto facilita el registro de diferentes imágenes y permite tener una referencia con relación a los cortes o secciones de la TAC para reproducirlo posteriormente en el simulador.

Una vez que se han obtenido los cortes o secciones, las imágenes son transferidas mediante dispositivos adecuados al sistema de planificación de tratamiento. Los órganos sanos cercanos y los volúmenes tumorales o blanco son delineados en cada una de las secciones de la TAC, que puede incluir hasta 40 cortes dependiendo del caso particular. Se procede a continuación a crear planificaciones de tratamiento con una distribución en 3-D usando moldes personalizados o diseñando, con la capacidad de estos sistemas, protecciones también individualizadas que delimitaran posteriormente dispositivos multihojas adaptados al cabezal de tratamiento. Varios planes de tratamiento son comparados y optimizados usando cálculos tridimensionales. Se realizan mediante programas de ordenador que incluyen todas las posibles variables del tratamiento radioterápico. En esta fase participan dosimetristas y físicos que proceden a computerizar los datos de los campos de los campos de irradiación. Se corrigen inhomogeneidades de los tejidos, y contemplan el impacto de las modificaciones que implican en la geometría de los haces de radiación modificadores como filtros y cuñas. Representada la distribución de dosis se elige la isodosis de referencia, es decir aquella que comprenda con una dosis homogénea el volumen que ha de recibir la dosis prescrita. Existe un consenso en seguir las recomendaciones de la "International Commisión on Radiation Units and Measurements (ICRU)", en la determinación y especificación de estos parámetros físicos.

A continuación, el sistema de planificación elabora una reconstrucción radiográfica digital (DRR) de los campos de tratamiento, incluyendo las protecciones para utilizar posteriormente en la verificación de tratamiento.

3.6 Verificación del plan de tratamiento

Una vez que se ha completado la planificación, el paciente es vuelto a llevar al simulador y colocado en la posición original usada para la localización. Mediante la escopia y/o radiografías ortogonales se

busca de nuevo el isocentro inicial a fin de asegurarse que el paciente está perfectamente alineado. Usando los movimientos de la mesa, el isocentro se desplaza a la nueva posición correspondiente al isocentro del plan de tratamiento elegido y se procede a realizar de nuevo radiografías de comprobación. Posteriormente se procede a comparar las DRR con las nuevas radiografías del simulador asegurando que se reproduce adecuadamente el campo de tratamiento planificado. Si existen discrepancias entre las radiografías del simulador y las DRR, estas deben ser anotadas, cuantificadas, explicadas y sobre todo corregidas. En ocasiones incluso es necesario volver a iniciar el proceso desde el principio.

Si no se dispone de un colimador multihojas que, como hemos dicho anteriormente, puede reproducir casi cualquier forma de protección planificada en la verificación se debe proceder finalmente a la comprobación de las protecciones individualizadas diseñadas en el taller de moldes y que se adaptan, mediante bandejas especiales al cabezal de tratamiento.

3.7. Administración del tratamiento

Comprende asimismo una serie de subfases que tienen que ver tanto con los técnicos en radioterapia que administran el tratamiento como el especialista en oncología radioterápica que lo indica.

En primer lugar se procede a la colocación del paciente, reproduciendo las mismas características del momento de la simulación, posicionamiento e inmovilización. Reproducida la situación, se realizan con el aparato de radioterapia radiografías de comprobación. La radiografía de comprobación dibuja el campo de tratamiento, verificando tanto éste como el tamaño, posición del haz y localización de las protecciones. Permite detectar errores posibles de planteamiento, interpretación e incluso hacer replantear una nueva simulación por cambio considerable en el diámetro del paciente (pérdida de peso mayor del 10%), o en el volumen tumoral.

Empieza a estar disponible en la mayoría de centros modernos de radioterapia un dispositivo acoplado a la unidad de tratamiento que permite visualizar “in situ”, sin la necesidad de radiografías, la imagen del campo de tratamiento antes de tratarlo e incluso es posible programar la interrupción del tratamiento si se superan unos límites, en milímetros, de desplazamiento respecto a la planificación.

Los distintos estándares de control de calidad realizados contemplando el desplazamiento en la colocación respecto a las distintas zonas anatómicas muestran una desviación media de 3.5 mm en cabeza y cuello, 9.2 mm. en el tórax debido principalmente al movimiento de la respiración, 5.1 mm. en el abdomen, 8.4 mm. en la pelvis y 6.9 mm. en las extremidades **[13]**. Actualmente existen nuevos avances tecnológicos que han ido reduciendo estos márgenes como aceleradores que interrumpen la irradiación, en el tratamiento de tumores pulmonares, en determinados momentos de la respiración para conseguir una mayor precisión terapéutica.

Otro medio de comprobación es comparar las dosis teóricas recibidas con las medidas mediante dosimetría en vivo, empleando dosímetros colocados en la superficie del paciente. Por su complejidad y coste este último sistema se emplea en técnicas especiales como la irradiación corporal total, o la irradiación corporal cutánea con electrones.

3.8. Evaluación periódica

Se realiza una revisión semanal durante el curso de tratamiento, tanto desde un punto de vista de complemento a la información suministrada en la primera visita como de soporte psicológico en resolver dudas e inquietudes del paciente sobre la terapéutica recibida o sobre su propia enfermedad.

A partir de la tercera semana de tratamiento pueden aparecer una serie limitada de efectos secundarios, totalmente controlables con determinadas actitudes higiénicas o con medicación. En estas visitas de seguimiento, se contempla además los posibles síntomas asociados al tumor en si mismo y los procesos crónicos que acompañan a menudo al paciente, para abordarlos directamente o remitirlos al especialista oportuno si es necesario.

Estas visitas permiten además planificar con suficiente antelación las modificaciones previstas en los cambios de técnica a fin de obviar algún órgano crítico, o incluso modificar el plan terapéutico inicial según la evolución del paciente y de su enfermedad, objetivando este punto mediante escalas como el estado general (performance status) o el Karnofsky.

En esta fase, tiene un papel de colaboración el técnico en radioterapia o principalmente el diplomado en enfermería que administran diariamente las sesiones de RDT ya que puede detectar tanto ansiedades del paciente como cualquier trastorno que se aparte de la normalidad. La labor de soporte diario de estos profesionales es digna de ser mencionada. En cuanto al observar posibles problemas forma parte de uno de los numerosos campos de colaboración que existen en esta especialidad oncológica.

3.9. Seguimiento

Aunque no forma parte del proceso de administración de radioterapia, debe contemplarse dentro del mismo ya que es uno de lo medios disponibles para evaluar, de una manera prospectiva, el resultado de los tratamientos de una forma íntegra y científica. Si bien todo especialista es responsable, en mayor o menor medida, del seguimiento del paciente tratado actualmente, en España, el oncólogo radioterapeuta está legalmente obligado a efectuar este necesario control y supervisión del paciente incluso años después del tratamiento. Esto es debido principalmente a que compete al especialista en oncología radioterápica evaluar con conocimiento de causa si un síntoma o una complicación aguda o crónica puede ser secundaría o no al tratamiento. Incluso adelantarse a posibles procesos graves (fractura ósea por metástasis) o irreversibles como una compresión medular secundaria a la enfermedad.

Todo ello redunda en un fluido intercambio de información entre especialistas, colaborando en el seguimiento de los pacientes y en la petición de exploraciones complementarias. Con éste mismo ánimo de colaboración se puede contemplar la detección precoz de segundas neoplasias, hecho muy frecuente en algunas localizaciones tumorales.

4. Papel de la radioterapia en el tratamiento de tumores urológicos

4.1. Introducción

Como hemos señalado anteriormente la radioterapia es una herramienta de tratamiento de relativa importancia, sola o asociada a cirugía y/o quimioterapia, en el tratamiento radical o paliativo de un gran número de neoplasias entre ellas, como es lógico, las urológicas.

Desgraciadamente en el campo de los tumores urológicos no existe, todavía, el número de estudios aleatorizados que todos desearíamos, aunque en diferentes campos existen considerables esfuerzos en este sentido. Por esta razón, una bibliografía que podría parecer definitiva a un determinado especialista puede despertar una profunda desconfianza o incredulidad a otro. Todo dependerá, finalmente, de la capacidad analítica de cada uno, limitada como hemos comentado por el sesgo de la especialidad propia.

Por suerte o por desgracia el paciente, normalmente, no acude de manera directa al especialista en oncología radioterápica. Habitualmente es enviado por un compañero de otra especialidad para valoración de tratamiento, por ello existe la necesidad que los diferentes especialistas conozcan las indicaciones y oportunidad del tratamiento radioterápico para remitir al paciente en el momento en que la administración pueda ser realmente efectiva. Parafraseando a un experimentado urólogo de mi hospital es mejor para el paciente consultar a un especialista como si lo hicieras con un amigo que no remitirle el paciente, cuando no se sabe que hacer con él, como se haría con un enemigo.

En este apartado se intentará, de la forma más breve posible, reproducir aquello que se considera "adecuado" o estado del arte en el tratamiento radioterápico de las neoplasias urológicas según los tratados clásicos de oncología general o específicamente radioterápica. No se intentará discutir una posible supremacía del tratamiento radiante sobre el quirúrgico, o de otro tipo, si no exponer posibles alternativas terapéuticas. Dado que el cirujano, en general, y el urólogo en particular, desconfía del especialista que se limita a la revisión bibliográfica sobre un tema, aunque aquella sea exhaustiva, y se olvida de la experiencia en nuestro ámbito y de la propia en la materia, presentaremos la información sobre la radioterapia en los diferentes tipos tumorales de la siguiente forma; en primer lugar afrontaremos el tratamiento radioterápico radical de la neoplasia con una breve revisión bibliográfica internacional, a continuación enumeraremos la experiencia nacional sobre el tema y finalmente, en este primer apartado, expondremos nuestra limitada experiencia en el campo. En un segundo apartado intentaremos recoger la indicación del tratamiento paliativo en las diferentes neoplasias sin el esquema anterior, aunque intentando destacar su importantísimo papel para controlar el dolor metastásico, la compresión medular y la hematuria, entre otras complicaciones o urgencias oncológicas.

4.2. La radioterapia en el tratamiento del cáncer de próstata

Como hemos señalado en otra ocasión el uso de las radiaciones ionizantes en el tratamiento del cáncer de próstata ha seguido un desarrollo paralelo a la tecnología radioterápica. Podemos situar su uso inicial en 1910 por Paschkis y Pasteau **[14]** mediante el uso de fuentes cistoscópicas de radio. Posteriormente, todo avance científico en el campo de la radioterapia, como el ortovoltaje, la braquiterapia, las bombas de cobalto, los aceleradores lineales, la irradiación con protones y neutrones, hasta la radioterapia

conformada y la finalmente la radioterapia modulada con intensidad de dosis, se han aplicado al tratamiento del cáncer de próstata.

4.2.1. Revisión bibliográfica

4.2.1.1. Irradiación radical

La radioterapia externa "moderna" de este tumor se inició aproximadamente en 1956 en Stanford, de la mano de M.A. Bagshaw. Hasta 1990 trató aproximadamente 1200 pacientes a los que analizó su supervivencia con un seguimiento medio de 25 años **[15]**. Otro estudio que demuestra, por la duración de seguimiento, la capacidad que tiene la radioterapia de curar a algún cáncer de próstata es el de Regato y colaboradores **[16]** que tras 20 años de seguimiento de 372 estadios C encontró que 24 estaban vivos y sin evidencia de enfermedad. En los primeros años de la década de los noventa se publican numerosas series con la experiencia de distintos centros con más de cien pacientes cada uno irradiados en su mayoría antes de la era del PSA. A pesar de cierta mezcla de estadios (ya que en numerosos casos se desconocía la afectación o no de los ganglios), se empezó a describir una supervivencia específica parecida a la obtenida por la cirugía. En 1994 se publican los datos conjuntos de varios centros con un seguimiento de más de 15 años, afirmando que los pacientes con estadios T1A o T1B pueden considerarse curados con irradiación exclusiva, salvo un limitadísimo subgrupo con probable afectación ganglionar. En pacientes con un volumen tumoral intermedio, existe un continuo riesgo de mortalidad, con un 20% de desviación sobre la supervivencia esperada por la edad, que parece indicar que en algunos estadios T clínicos, la radioterapia exclusiva con dosis cercanas a 64-68 Gy, solo retrasaba la mortalidad mediante un mecanismo de citoreducción temporal. Finalmente, en los pacientes irradiados antes de la década de lo noventa, con estadios clínicos T3 Y T4 la enfermedad no es controlada en la mayoría de los casos con un 20-25% de supervivientes a los 15 años, aunque un 75% de aquellos pueden considerarse, por determinaciones de PSA, curados y libres de enfermedad.

A partir de los primeros trabajos de Wang **[17]** empieza a generalizarse el uso del PSA para monitorizar el resultado del tratamiento y se encuentra una diferencia significativa entre la supervivencia libre de recidiva clínica a los 5 años y la supervivencia libre de recidiva bioquímica en el mismo periodo de tiempo en pacientes irradiados. Además, se planteó el problema de saber qué cifra de PSA postirradiación podía considerarse como indicativa de curación de la enfermedad. En 1996 una reunión de consenso de los 8 grupos americanos con mayor experiencia en el tratamiento radioterápico del cáncer de próstata determinó que el PSA nadir óptimo para considerarlo indicativo de curación no podía limitarse a una cifra precisa y que tres aumentos consecutivos del PSA era una definición razonable de recidiva clínica. Posteriores validaciones de esta recomendación de consenso se han mostrado útiles tanto para relacionar la cifra del PSA postradioterapia con la supervivencia libre de metástasis, la supervivencia libre de enfermedad, con la supervivencia específica, y el control local de la enfermedad.

Contemporáneamente en 1993 Partin y colaboradores **[18]** presentaban el resultado de su experiencia con la cirugía radical del cáncer de próstata en los últimos 10 años, destacando el PSA postoperatorio como marcador sensible y específico de progresión tumoral y señalando también su papel pronóstico previo al tratamiento. Así, pacientes con un PSA preoperatorio mayor de 10 ng/ml presentaban un riesgo

estadístico significativo de presentar recurrencia de la enfermedad. A partir de éstas y otras variables se empiezan a establecer grupos pronósticos de riesgo **[19]**. También se utilizó el PSApre y postradioterapia para estratificar los pacientes por edades e intentar determinar si los pacientes más jóvenes en estadios iniciales mostraban alguna diferencia significativa en la supervivencia respecto a pacientes mayores de 65 años. Dos estudios no muestran diferencias significativas de resultado según la edad. **[20-21].**

La correlación del marcador pre y post tratamiento se ha utilizado finalmente para comparar diferentes terapéuticas como cirugía y radioterapia **[22**]. Probablemente el trabajo más importante en este sentido es el presentado por Keyser y colaboradores **[23]** que analizaron 1467 pacientes tratados consecutivamente en una sola institución entre 1987 y 1996, excluyéndose del estudio los pacientes sin PSA previo, sin Gleason conocido, con tratamiento neoadyuvante o adyuvante o estadios T3. Ampliado este estudio posteriormente, con un seguimiento a los 8-10 años del tratamiento no se ha encontrado ninguna diferencia significativa de resultado entre cirugía y radioterapia. Aquellos pacientes con enfermedad "de bajo riesgo", es decir con PSA menor de 10 y Gleason menor o igual a 6 tienen un excelente pronóstico con cualquier tratamiento. Pacientes con PSA inicial superior a 10 y Gleason igual o superior a 7 tienen peor resultado a largo plazo sea con cirugía o con radioterapia.

En los últimos años se han buscado diferentes estrategias para avanzar en el tratamiento radioterápico del cáncer de próstata. Podríamos destacar tres; la asociación de hormonoterapia, la radioterapia conformada y/o la modulada con intensidad de dosis y finalmente la braquiterapia.

El uso de la hormonoterapia asociada con la irradiación externa se ha investigado ya que existe una interacción entre ambas modalidades basadas en dos posibles mecanismos de acción: la interacción directa y la indirecta. La primera se produciría a partir de un enlentecimiento del ciclo celular mediado por el bloqueo androgénico, lo que implicaría una disminución de la repoblación celular durante la irradiación **[24].** También podría señalarse un incremento sinérgico de la muerte celular por apoptosis inducida por ambos tratamientos **[25].**

Existen también aportaciones derivadas de la experimentación animal, como los estudios que señalan que la dosis necesaria para erradicar el 50% del tumor descendía desde 89,4 Gy con radioterapia exclusiva a 38,2 Gy cuando se empleaba tras supresión androgénica. Y la máxima reducción de dosis se obtenía cuando se realizaba la irradiación en el momento de máxima reducción de volumen. Estos hallazgos sugieren que el empleo del tratamiento neoadyuvante ofrece una importante oportunidad para mejorar el control local e indican de forma importante un efecto aditivo como mínimo de la asociación de ambos tratamientos **[26].** Otros trabajos han estudiado la respuesta apoptótica supraaditiva entre radioterapia y la supresión androgénica. Ésta fue demostrable cuando la supresión hormonal precedía a la radioterapia en 3 días. No se encontró este efecto cuando el bloqueo hormonal se inició al mismo tiempo que la irradiación o 3-4 semanas después **[27].** Este y otros trabajos llegan también a la conclusión que la hormonoterapia neoadyuvante es preferible a la adyuvante en combinación con la irradiación **[28].**

Existen diversos estudios retrospectivos sobre el tema e incluso 6 estudios randomizados. A pesar de sustanciales diferencias en el diseño de los estudios, en los factores pronósticos previos, en el tipo y duración de la manipulación, las técnicas y las dosis totales empleadas, y en los objetivos principales del estudio considerados para el análisis, así como la duración del seguimiento, el tratamiento hormonal en combinación con la irradiación conduce de una manera uniforme a una mejoría significativa tanto en el

control local y/o bioquímico como junto a una mejoría en la supervivencia libre de recidiva bioquímica. No obstante, solo dos estudios prospectivos aleatorizados mostraron una mejoría en la supervivencia específica para el cáncer de próstata.

En resumen, estos trabajos sugieren que el verdadero impacto de este tipo de estrategia terapéutica en la supervivencia total o específica para el cáncer de próstata permanece indefinido y se espera el resultado de diversos estudios randomizados (RTOG 9202, RTOG9408, RTOG 9413, HCOG/U Penn, etc), para su exacta definición.

La radioterapia conformada en 3 dimensiones (3-D) ha sido el segundo de los avances experimentados en estos 10 últimos años en el tratamiento del cáncer de próstata. Ésta permite un incremento de la dosis administrada al tumor, reduciendo al mismo tiempo el volumen de tejido normal que es irradiado. Su finalidad es aumentar la dosis en el órgano diana para conseguir un mayor control local sin aumentar la morbilidad. Un reciente estudio randomizado compara los efectos crónicos secundarios crónicos de la irradiación conformada versus la convencional en el cáncer de próstata. Se administró una dosis total una dosis de 64 Gy con un fraccionamiento de 2Gy/día. Se trataron 225 pacientes encontrando diferencias significativas en cuanto a la proporción de proctitis y rectitis en aquellos que habían recibido tratamiento conformado respecto a los que habían sido irradiados con metodología convencional o 2-D. No se observaron diferencias significativas entre grupos con relación a la alteración urinaria **[29].** Aunque las dosis utilizadas se pueden considerar como insuficientes para controlar la inmensa mayoría de los estadios B1, B2, y C, son un punto de referencia en la escalada de dosis. En este sentido, uno de los primeros y más importantes trabajos fue el realizado con 743 pacientes **[30].** En un estudio fase I de escalada de dosis con 3-D, se aumentó ésta de 64,8 a 81 Gy, con incrementos progresivos de 5,4 Gy. Se evaluó la respuesta mediante el PSA postirradiación (inferior a 1 ng/ml) y también mediante biopsias por sextantes realizadas más de 2 años y medio después de la radioterapia. La respuesta obtenida fue dosis-dependiente, con un 90% de los pacientes que recibieron dosis iguales o superiores a 75,6 Gy que alcanzaron un PSA nadir menor de 1 ng/ml, comparado con un 76% y un 56% para aquellos tratados respectivamente con dosis de 70,2 Gy y 64,6 Gy. Posteriormente otro grupo encontró también una relación dosis respuesta a los 5 años en pacientes con PSA pretratamiento superior a 10 ng/ml tratados con dosis superiores a 76Gy **[31]**. La optimización de la radioterapia conformada en 3-D, a llevado a la llamada irradiación modulada por intensidad de dosis **[32]** mediante la administración de tratamiento con colimadores multihojas dinámicos. Con esta técnica, la dosis administrada en tejidos normales, como recto o vejiga, se han mantenido inalterables a pesar del incremento de dosis de 86,4 Gy a más de 90 Gy.

El tercer avance en el tratamiento del cáncer de próstata ha sido la braquiterapia con Yodo 125 que mediante un mejor diseño de la unión entre varias semillas ha permitido subsanar los problemas de localización y precisión en la glándula prostática en aras de una dosimetría más precisa. Si bien el seguimiento que existe con este método no supera los 15 años parece estar indicado en un subgrupo de pacientes de menor riesgo, en los cuales por otra parte tanto la irradiación externa como la cirugía obtienen excelentes resultados. Los escasos grupos con experiencia en esta técnica (indicada quizás para un 10% de la totalidad de los pacientes afectos de cáncer de próstata), señalan en su favor un mejor índice terapéutico a nivel de potencia sexual y del aparato urinario. Finalmente, una modalidad mixta sería la combinación de la braquiterapia con radioterapia conformada. El grupo con mayor experiencia trató 660

pacientes estadios T1 y T2, con un PSA pretratamiento medio de 11,7 ng/ml. Se objetivó que, alcanzando un PSA nadir menor de 0,5 ng/ml, se obtenía una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad del 83% a los 10 años **[33].**

Cabría destacar que, dado que la expectativa de vida en el varón en España es cercana a los 80 años, la irradiación podría tener un papel importante frente el tratamiento diferido hasta la progresión, defendido por la escuela del norte de europa, en pacientes ancianos. Un reciente trabajo de Soloway y colaboradores [**34]** demuestra que el tratamiento del cáncer de próstata en pacientes mayores de 75 años, con un buen estado general, con un Gleason en la biopsia igual o mayor a 6 y un PSA mayor o igual a 10, nunca debiera diferirse hasta la progresión. Se ha observado que más de un 52% de estos pacientes progresan en un periodo medio de 35 meses.

4.2.1.2. Irradiación postoperatoria

La prostatectomía radical, con la linfadenectomía previa, es un tratamiento efectivo en estadios iniciales del cáncer de próstata especialmente estadios A, B1 y B2, con una tasa de supervivencia total a los 10 años cercana al 80%. No obstante, en cerca del 50 % de los estadios clínicos B1 y B2, el tumor se extiende más allá de la próstata, definiéndose el estadio pT3· o estadio C patológico.

La progresión tumoral en pacientes con márgenes positivos está influenciada de manera negativa tanto por los márgenes como por la presencia de un Gleason alto. Incluso puede estratificarse en tres grupos pronósticos: márgenes negativos y Gleason bajo, margen positivo o Gleason alto y finalmente la presencia de ambos.

Al identificar pacientes con recidiva postprostatectomía es muy importante separar aquéllos con riesgo de desarrollar metástasis (aquéllos con afectación ganglionar o de vesículas seminales) de los que presentan exclusivamente márgenes positivos con mayor riesgo de recidiva local. Este último grupo sería el que se beneficiaría de ser tratado con radioterapia adyuvante. En las últimas décadas se ha administrado la irradiación postoperatoria en una mezcla de pacientes que incluía pacientes con recurrencia clínica, con afectación de vesículas seminales y/o con ganglios afectos. En este sentido una revisión conjunta de varias series que incluían un total de 494 pacientes **[35-38]**, solo menos de la mitad no cumplían estas características y eran candidatos ideales para la irradiación postoperatoria. Anscher y colaboradores **[39]** revisaron 319 piezas de prostatectomia y encontraron 159 (50%) con márgenes positivos. La supervivencia actuarial de 46 pacientes que recibieron irradiación fue del 98% a los 10 años, comparada con el 62 % de supervivencia en 113 pacientes que no recibieron radioterapia postoperatoria ($p = 0,02$). Meier y colaboradores **[40],** analizaron 58 pacientes con márgenes positivos. Diecinueve habían recibido radioterapia adyuvante y 39 no. Tanto la supervivencia actuarial como la supervivencia libre de metástasis fueron parecidas en ambos grupos; sólo cuando se excluyó del análisis a los pacientes con ganglios positivos la adición de la irradiación producía una mejoría en la supervivencia libre de recidiva (91% versus 46% a los 10 años, $p = 0,04$).

En la actualidad existen dos estudios aletorizados multicéntricos, uno europeo y otro americano, para determinar la indicación y la adecuada temporalidad de la radioterapia postoperatoria en el estadio C patológico que están en fase final de reclutamiento, por lo que en pocos años conoceremos el papel exacto

de la irradiación postoperatoria. Hasta ese momento sólo se dispone de estudios retrospectivos. En este sentido cabe destacar el de Valicenti y colaboradores **[41]**, que a partir de 149 pacientes prostatectomizados y con márgenes positivos, con determinación del PSA postoperatorio negativo y sin tratamiento hormonal posterior establecieron dos cohortes comparables en relación al PSA preoperatorio (superior o inferior a 10 ng/ml), Gleason (superior o inferior a 7), invasión de vesículas seminales y tipo de márgenes. Setenta y dos pacientes (36 pares) fueron incluidos en el análisis. Con una mediana de seguimiento de 40 meses destacó una reducción del 88% del riesgo de recidiva bioquímica asociada a la radioterapia postoperatoria.

Crane y colaboradores **[42**], observaron en un grupo de 48 pacientes una diferencia estadísticamente significativa en el resultado de la irradiación a los 5 años si el PSA antes de la irradiación era indetectable (p <0,001), o menor de 2,7 ng7ml 8p =0,002), versus un PSA preirradiación superior a 2,7 ng/ml. En este mismo sentido se definen Zelefsky y colaboradores **[43],** pero señalan el punto de corte en 1 ng/ml.

Valicenti y colaboradores **[44]** señalaron en un grupo de 86 pacientes que entre unas cifras de PSA postoperatorio de 0,2 y hasta 2 ng/ml había diferencias significativas en el control bioquímico con dosis de irradiación igual o superior a 64,8 Gy.

Otro subgrupo, dentro de los márgenes afectos, lo constituye la afectación de vesículas seminales que tiene un peor pronóstico, ya que a menudo se asocia con tumores de mayor tamaño, con afectación capsular, tumores mal diferenciados y afectación ganglionar, factores todos ellos asociados a recurrencias locales y a distancia. Actualmente no se conoce el papel que pueda tener la radioterapia. En espera de los estudios randomizados en marcha es importante destacar un estudio de 53 pacientes prostatectomizados y con afectación de vesículas seminales y sin afectación ganglionar **[45**]. Dieciocho de estos tenían un PSA elevado inmediatamente después de la cirugía y recibieron irradiación postoperatoria de rescate. La tasa de supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 3 años, para este grupo fue sólo del 38%. En el resto de los pacientes (35), a los 3 meses no se había detectado aún ningún aumento del PSA. En quince de estos 35 se indicó irradiación inmediata y los 20 restantes fueron observados administrando tratamiento si se observaba aumento del PSA. La tasa de supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 3 años de los 15 pacientes irradiados inmediatamente de forma adyuvante fue del 86% comparados con un 48% de los 20 pacientes que fueron observados en un principio (p = 0,01). Esto sugiere que la irradiación adyuvante inmediata en estos pacientes, cuyo PSA no es detectable postoperatoriamente, reduce la probabilidad de beneficiarse de la radioterapia postoperatoria y deberían considerarse para tratamiento sistémico y/o combinado.

El objetivo de tratar a los pacientes con aumento del PSA es prevenir las metástasis, los síntomas, o la muerte por cáncer de próstata. En este sentido, hasta el momento el trabajo más importante en estudiar la historia natural de la progresión del cáncer de próstata tras la elevación del PSA en pacientes prostatectomizados es el realizado por Pound y colaboradores **[46]**. En este estudio, un total de 1997 pacientes fueron intervenidos por un único cirujano entre 1982y 1997, y ninguno había recibido tratamiento adyuvante antes de detectar metástasis a distancia. De estos pacientes, 315 (15%) presentaron posteriormente elevación del PSA. Once de estos pacientes recibieron hormonoterapia precoz tras la recurrencia y fueron excluidos en el estudio. De los 304 restantes se incluían 82 pacientes (27%) de un grupo también de 304 pacientes que habían presentado la elevación del PSA y habían recibido

radioterapia adyuvante sin respuesta biológica (en contraposición del 73 % restante que parecía haberse curado con la cirugía y la radiación postoperatoria), ya que se consideró que eran portadores de metástasis. El 34% de los pacientes desarrolló metástasis en el periodo del estudio. La media actuarial de presentación de metástasis a partir del aumento del PSA fue de 8 años y la mediana de 5 años. En el análisis de supervivencia, el tiempo hasta la progresión bioquímica ($p< 0,001$), el Gleason ($p< 0,001$) y el tiempo de duplicación del PSA ($p<0,001$) fueron factores predictivos del tiempo de desarrollo de metástasis.

Finalmente, es conocido el papel como factor pronóstico negativo de las adenopatías positivas, no estando totalmente definido aún el papel de la radioterapia postoperatoria, complementaría a la hormonoterapia en estos pacientes, aunque varios estudios retrospectivos apuntan un beneficio en su uso.

4.2.1.3. Irradiación paliativa

Las metástasis óseas son la causa más frecuente de dolor en el paciente oncológico. Por otra parte la localización metastásica ósea es la más frecuente en el cáncer de próstata. Las metátasis óseas producen dolor por distintos mecanismos, mediante activación de los receptores nociceptivos del periostio, por crecimiento tumoral hacia tejidos y nervios adyacentes. La vértebra es la localización más frecuente de las metástasis óseas y en el caso del cáncer de próstata se localiza preferentemente en la zona lumbosacra **[47**]. En esta localización la complicación o urgencia oncológica más frecuente es la compresión medular o epidural. Según la literatura el cáncer de próstata constituye la causa del 20% de la totalidad de las compresiones medulares. En la mayoría de los casos es consecuencia de la extensión hacia la parte posterior de la metástasis del cuerpo vertebral hacia el espacio epidural. Dado que el factor pronóstico más importante de la eficacia del tratamiento es la rapidez en administrarlo, es esencial este tipo de complicación detectarla lo antes posible. El tratamiento generalmente se basa en la administración de corticoides y de radioterapia. Aunque también estaría indicada la cirugía descompresiva o de estabilización. Dadas las frecuentes localizaciones múltiples no se hallan, desgraciadamente, muy extendidas en nuestro medio.

Como hemos comentado la irradiación tiene un papel principal en el tratamiento de las metástasis óseas y de la compresión epidural. En pacientes con una sola localización, la radioterapia local es efectiva en más del 80% de los casos **[48]**. El tipo de fraccionamiento estará influenciado tanto por la expectativa de vida como por la localización de la lesión. Dosis únicas de entre 6 y 8 Gy estarán indicadas en pacientes con mal estado general y con corta expectativa de vida. Aunque existen estudios discordantes en este sentido, parece que el tratamiento fraccionado produce una mejoría más duradera, en cuanto al dolor, respecto a las dosis únicas, aunque estas últimas tienen un efecto antiálgico precoz.

En pacientes con múltiples metástasis las posibilidades de tratamiento incluyen radioterapia multifocal, radioterapia hemicorporal y finalmente tratamiento sistémico con radiofármacos, como el estroncio-89 o el samario-153. También hay datos que sugieren, que, en algunos casos, estaría indicado la combinación de más de un tipo de irradiación. También en caso de pacientes ya irradiados anteriormente la quimioterapia puede tener un efecto antiálgico a tener en cuenta.

Aunque ya conocido por todos, cabe señalar a la manipulación hormonal, medicamentosa o quirúrgica, como el tratamiento de elección en un paciente, no tratado previamente, afecto de cáncer de próstata metastásico obteniendo una mejoría cercana al 80%. Exceptuando, claro está, la compresión medular, donde es aconsejable el tratamiento radioterápico local y el sistémico hormonal.

Finalmente señalaremos que, como en la inmensa mayoría de las neoplasias, en pacientes hormonoresistentes y con lesiones óseas y/ o viscerales la quimioterapia, día a día, va aumentando sus indicaciones y efectividad.

4.2.2 Experiencia nacional

La experiencia nacional en el tratamiento radioterápico del cáncer de próstata en nuestro país es limitada por diferentes razones. En un primer lugar las series más antiguas adolecen de varios problemas que las pueden hacer difícilmente compararables; ausencia de PSA pretratamiento, de linfadenectomía de estadificación, técnicas y unidades de tratamiento no consideradas óptimas en estos momentos, etc. Solo en las dos últimas décadas la determinación precisa del PSA, de la estadificación del tratamiento y el recambio de antiguas unidades de tratamiento, junto a la generalización de la planificación en 3-D ha permitido el inicio de series prospectivas propias sobre el índice terapéutico de la irradiación en el cáncer de próstata.

De las más de 10 comunicaciones sobre cáncer de próstata presentadas en el último congreso nacional de la Asociación Española de Radioterapia y Oncología (AERO), celebrada en Barcelona el año 1999, destacaremos la presentada por el grupo del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Se revisaron de forma retrospectiva 340 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en estadios localizado, tratados con radioterapia con intención radical entre los años 1980 y 1996. A partir del año 1989, se determinó de forma rutinaria el PSA en sangre en el diagnóstico y posteriormente al tratamiento radioterápico. La determinación del PSA se constató en 194 de las historias revisadas. En 66 pacientes se realizó biopsia postradioterapia por sospecha de recidiva clínica. Trescientos veinticinco pacientes fueron evaluables, con un seguimiento medio de 6 años. Las recidivas locales fueron 38/325 (12%). Las metástasis a distancia fueron del 63/325 (19%). De estos solo 14 tenían recidiva local, mientras que de los 262 pacientes que no tuvieron metástasis sólo 24 tuvieron recidiva local. Esta diferencia, estadísticamente significativa ($p = 0,004$), es interpretada por los autores como una prueba de la importancia del control local para evitar las metástasis a distancia. A continuación, presentan la probabilidad de supervivencia a los 5 y 10 años según el estadio clínico: Estadio A2 73 % y 44%, B1 88% y 59%, B2 82% y 34%, C1 71% y 42% y C2 72% y 21%. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad fue en el estadio A2 del 70% y 40%, B1 88% y 29%, B2 63% y 12%, C1 64% y 24% y C2 46% y 9%. Cabe comentar que a pesar de las limitaciones del estudio, debido al año que se inició y al hecho de que sea retrospectivo, los resultados son destacables.

Existen múltiples trabajos de distintos centros con cerca de un centenar de pacientes, con manipulación hormonal neoadyuvante y/o planificación tridimensional pero que en general adolecen de falta de suficiente seguimiento, es decir de un seguimiento medio superior a 5 años. No obstante los resultados

preliminares en general, destacando también los de toxicidad y su tratamiento son muy alentadores y en consonancia con la literatura internacional.

4.2.3 Experiencia personal

Como se ha comentado en el inicio de este manual la experiencia personal en el tratamiento del cáncer de próstata se reduce a poco más de 7 años. En este tiempo se han irradiado de forma radical o postoperatoria unos 300 pacientes. Hasta el año 1998 con técnica de planificación en 2 dimensiones y a partir de los primeros meses de 1999 con planificación en 3-D. Como en la mayoría de las series españolas actuales el seguimiento medio es de menos de 5 años, por lo cual poco "maduro" para establecer conclusiones. No obstante, las particularidades del Hospital Clínic, con una de las primeras escuelas quirúrgicas urológicas, tanto en temporalidad como en habilidad quirúrgica, motivaron que la mediana de edad de los 50 primeros pacientes remitidos a irradiación superaba los 75 años, siendo en su mayoría, además estadios localmente avanzados (C1 y C2 clínicos) y con patología comórbida importante asociada. A partir de esta circunstancia se elaboró una base de datos de registro prospectivo que entre todas las variables de importancia pronostica se incluía la técnica radioterápica utilizada, el tamaño de los campos, el fraccionamiento, la dosis total, la evolución del PSA y la morbilidad urinaria y digestiva. Los resultados preliminares de estos 50 pacientes ancianos fueron presentados en una comunicación oral en Bruselas en diciembre del año 2000, en la que se destacaba un buen índice terapéutico con una probabilidad de supervivencia libre de recidiva bioquímica cerca del 90% a los 2 años y una toxicidad crónica (grado II, es decir de intensidad mediana) del 16%. A la vista de estos resultados iniciales se han ido remitiendo y tratando pacientes más jóvenes, estadios más iniciales y /o estadificados quirúrgicamente, y actualmente una proporción considerable de los pacientes que son remitidos a primera visita de urología u oncología radioterápica para el tratamiento radical del cáncer de próstata, en nuestro Hospital, se les informa de la existencia o posibilidad de ser tratados radicalmente con cualquiera de las dos alternativas. Dado que el estudio desapasionado, o no interesado, de la literatura no ha demostrado aún científicamente la supremacía de la cirugía o de la irradiación, a igualdad de factores pronósticos, en el tratamiento del cáncer de próstata localizado o localmente avanzado las preferencias del paciente después de la explicación de "pros" y "contras" de ambos tratamientos, a la que actualmente estamos ética y legalmente obligados, serán las que determinarán la elección definitiva.

Nuestra experiencia en relación al tratamiento postoperatorio del cáncer de próstata estadio C patológico, con márgenes afectos, insuficientes o con afectación de vesículas seminales, con unos 60 pacientes irradiados concuerda con la literatura internacional comentada anteriormente. El PSA diagnóstico y el Gleason de la pieza quirúrgica son factores pronósticos muy importantes en el momento de decidir la administración de la radioterapia como tratamiento adyuvante curativo. No debiera olvidarse que el tratamiento sistémico hormonal no es en ningún caso curativo en caso de márgenes positivos. Teniendo en cuenta por otra parte que, dado el antecedente de la intervención previa, la morbilidad asociada a la irradiación especialmente en pacientes vasculópatas y diabéticos puede ser de grado II o incluso III se debe ser muy consciente de su apropiada indicación para administrarlo. Como menor sea el PSA antes de

la irradiación (no mayor a 1 ng/ml), o cuanto más precoz sea la irradiación después de una cirugía insuficiente, anatomopatológicamente hablando, más probabilidades tendrá el paciente de ser curado.

Aunque series quirúrgicas de primeras figuras de la urología internacional como Pound o Walsh señalan una incidencia de márgenes afectos inferior al 20%, en nuestro país se sitúa entre el 30 y 50%, según los centros, debido seguramente a una menor selección por factores pronósticos y probablemente a cierto desconocimiento de las posibilidades de la irradiación conformada.

Entre los 60 pacientes comentados cabe destacar especialmente 7 de ellos. En un caso fue operado hace más de 8 años con márgenes insuficientes y tratado posteriormente con diferentes líneas hormonales que no evitaron la progresión local. Remitido a irradiación el PSA pasó de 2,6 a 1,3 ng/ml en los primeros 3 meses, no pudiendo conocer su posterior evolución dado que murió de un infarto. Dos pacientes experimentaron aumento progresivo y lento del PSA, a pesar de tener una anatomía patológica sin márgenes afectos, 4 y 5 años después de la intervención. Finalmente 4 pacientes con márgenes insuficientes, es decir con enfermedad en inmediata vecindad con los límites de la pieza y con Gleason inferior a 6, progresaron localmente, con ascensos lentos y continuados del PSA tras 3 ó 4 años después de la intervención.

En cuanto al papel de la irradiación paliativa en el cáncer de próstata, se han tratado en nuestro centro más de un centenar de pacientes, especialmente con menos de 2 localizaciones, con excelentes resultados antiálgicos, incluso con dosis únicas de 8 Gy. En pacientes con más de 2 localizaciones metastásicas, aunque con solo 1 ó 2 dolorosas, se ha combinado con estroncio con buenos resultados.

En relación a las compresiones medulares secundarías a metástasis de cáncer de próstata tratadas con irradiación nuestros resultados son positivos. Todo especialista con un mínimo de experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata puede recordar fácilmente a alguno de ellos que debido a esta complicación pasó postrado en la cama, con una paraplejía y alteración de esfínteres, sus últimos días de vida. En nuestro centro, a partir de un estudio realizado por los Departamentos de Oncología radioterápica, radiología y neurología **[49]** sobre la importancia de la resonancia magnética en detectar de manera precoz compresiones subclínicas en pacientes con metástasis vertebrales, es inusual encontrarse compresiones medulares neurológicamente establecidas. La inmensa mayoría de los urólogos de nuestro centro, realizan de manera rutinaria resonancias magnéticas en todo paciente con dolor vertebral y/o un mínimo síntoma neurológico asociado, previamente a remitirlo para irradiación. De esta manera se han detectado un gran número de compresiones subclínicas o clínicas, aptas así de ser tratadas de forma exitosa.

Finalmente recordar que el oncólogo radioterapeuta, como oncólogo, tiene una adecuada formación en el tratamiento farmacológico del dolor y en cuidados paliativos. Estas características, en general, pueden ser muy útiles para pacientes con cáncer de próstata metastásico con dolor.

4.3 La radioterapia en el tratamiento del cáncer de riñón

4.3.1 Revisión bibliográfica

La radioterapia ha sido usada, sola o como adyuvante a la cirugía del riñón a lo largo de estos últimos 50 años. Los resultados iniciales de Riches y colaboradores **[50]**, sugirieron que la combinación de la

nefrectomía con la irradiación mejoraba los resultados, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 49% comparados con el 30% con nefrectomía exclusivamente. También Rafla y colaboradores **[51**], señalaron una mejoría en las tasas de supervivencia a los 5 años con irradiación, con una disminución significativa en las tasas de recurrencia local. Bloom y colaboradores **[52**] destacaron una mejora en las tasas de supervivencia a los 3 años en pacientes irradiados postoperatoriamente por afectación de la vena renal y/o de la cápsula. No obstante, otros trabajos, de Finley [**53]** y de van der Werf-Messing **[54**], no confirmaron este sustancial beneficio en la supervivencia con la adición postoperatoria de la irradiación. A pesar de todo van der Werf-Messing describió un aumento de las tasas de operabilidad del 16% al 30%, en pacientes considerados previamente inoperables y que habían recibido irradiación preoperatoria. Coincidiendo en este sentido, con el citado trabajo de Rafla y colaboradores, que encontraba un descenso al 7% en recurrencias locales en pacientes irradiados frente al 30% en pacientes no irradiados. Un estudio randomizado de irradiación postnefrectomia no consiguió demostrar ningún beneficio con la irradiación postoperatoria **[55**] e incluso se describió una significativa toxicidad. Estudios más recientes, utilizando la planificación con la TAC, muestran una nula toxicidad del tratamiento **[56].**

Actualmente, la radioterapia no se usa como tratamiento adyuvante a la cirugía con posterioridad a la nefrectomía radical en caso de enfermedad localmente confinada, aunque tiene un papel evidente en la paliación local de la enfermedad avanzada, en el tratamiento curativo de metástasis únicas y para el control local de recurrencias en la fosa renal **[57].** Este ultimo año los "Standars, Options and Recomendations" (SOR), iniciados en 1993 como un proyecto colaborativo entre los más de 30 centros franceses monográficos de tratamiento del cáncer que buscaban aumentar la calidad del tratamiento y del resultado en tratamientos oncológicos, analizó el papel de la radioterapia en el cáncer de riñón. Los datos se obtuvieron después de una búsqueda de la literatura, y de la experiencia personal, sobre el tema publicada hasta 1999. Considerando como objetivos principales la supervivencia, los factores de riesgo de efectos secundarios, la seguridad y la calidad de vida, se llegó a las siguientes conclusiones: 1) En tumores renales localizados, la radioterapia adyuvante tiene un papel limitado; no está indicada en estadios T1 y T2 y no existen evidencias de un beneficio en relación con la supervivencia para estadios T3 N1-2. La radioterapia postoperatoria debe ser considerada en pacientes jóvenes sin factores de riesgo de desarrollar complicaciones con posterioridad a la irradiación y sin invasión loco-regional (cápsula renal, pelvis renal, vena cava o afectación ganglionar). 2) En el caso de diseminación metastásica, el comité oncológico debe decidir si la irradiación paliativa está indicada a la vista de los factores pronósticos. Una metástasis única puede ser tratada con irradiación y la radiocirugía puede estar indicada en pacientes con 1ó 2 metástais cerebrales. La dosis óptima para el tratamiento paliativo no está establecida. La irradiación seguida de inmunoterapia puede ser también tenida en cuenta si el paciente no tiene contraindicaciones a tales tratamientos **[58]**.

4.3.2 Experiencia nacional

Que nosotros conozcamos, no existe experiencia nacional destacable en el tratamiento postoperatorio o preoperatorio del cáncer de riñón.

4.3.3 Experiencia propia

Nuestra experiencia en el tratamiento preoperatorio del cáncer de riñón es nula. A nivel postoperatorio en pacientes de riesgo de recidiva local (afectación de la vena renal, de la cápsula, o gran afectación ganglionar) o con márgenes o persistencia tumoral macroscópica se reduce a apenas 5 pacientes. En los casos en los que existía persistencia macroscópica, a pesar de la combinación con tratamiento sistémico, el tratamiento no mostró ningún beneficio, aunque se realizó con anterioridad al uso de la planificación en 3-D que hubiera permitido mayor precisión y dosis. En los casos de irradiación postoperatoria por riesgo elevado de recidiva local ésta no se presentó y al ser simulados con tomografía axial computerizada la toxicidad digestiva y/o hepática fue inexistente.

Con indicación paliativa antiálgica, y siempre junto al tratamiento sistémico indicado, habremos tratados en estos 7 últimos años aproximadamente unos 50 pacientes. Las localizaciones más frecuentes, son en vértebras, huesos largos (junto al tratamiento traumatológico), huesos de la pelvis y con relativa frecuencia metástasis cerebrales. Generalmente se han requerido dosis altas y fraccionadas para conseguir una mínima paliación, que en ningún caso ha añadido efectos secundarios de consideración.

4.4 La radioterapia en el tratamiento del cáncer de testículo

4.4.1 Revisión bibliográfica

Normalmente la primera maniobra terapéutica en el tratamiento del tumor testicular, en sus diferentes variantes, es la determinación en sangre de la alfafetoproteina y la beta-HCG y posteriormente la orquiectomía radical vía inguinal.

En el caso del seminoma estadio I el tratamiento estándar y clásico ha sido la irradiación postoperatoria paraaórtica y pélvica ipsilateral hasta unas dosis recomendadas de 25Gy con un fraccionamiento igual o menor a 2 Gy. **[59**]. Con este tratamiento la tasa de recidivas es menor al 5% y normalmente fuera del campo de tratamiento. Uno de los estudios más interesantes sobre la irradiación postoperatoria del seminoma testicular de la literatura es el publicado por el centro europeo de radioterapia moderna más antiguo de nuestro continente. Amichetti y colaboradores analizaron 102 pacientes afectos de un seminoma testicular estadio I tratados en un único centro entre 1953 y 1987 **[60].** Recibieron una mediana de dosis, a nivel paraaórtico y pélvico de 33.07 Gy (rango entre 23.70 y 45.20 Gy) reflejando las modificaciones en dosis y campos acaecidas a lo largo de un periodo de tiempo tan prolongado. La supervivencia actuarial causa específica a los 30 años fue del 99% y la total del 67%. Un paciente recidivó fuera del campo de tratamiento y se rescató con tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia. Otro paciente recayó en forma de metástasis y murió 1 año después por progresión de la enfermedad. En este trabajo no se menciona la incidencia de segundos cánceres.

En otro estudio canadiense de 212 pacientes, 169 estadio I y 43 estadio II, tratados entre 1950 y 1995, con un seguimiento medio de 7,5 años si que se recoge este efecto secundario [**61].** La incidencia de segundas neoplasias (excluyendo los tumores testiculares) fue de 6/212, con una tasa actuarial del 1%, 1%

y 6% a los 5, 10 y 15 años respectivamente. Tasa actuarial de riesgo que según el Gustave Roussy pude llegar al 21% a los 20 años si incluimos los tumores testiculares en el testículo contralateral, que como se conoce no son radioinducidos **[62].**

Desde principios de la década de los noventa se fue generalizando la política de seguimiento del paciente tras la orquiectomía. Según Germá, los objetivos principales eran conocer cuantos pacientes se beneficiaban de la irradiación postorquiectomía y evitar los efectos secundarios precoces y tardíos de la irradiación como, una mayor incidencia de úlcera gastroduodenal que podía llegar al 3% (cuando se empleaban dosis mayores de 30-40Gy) **[63]**, o de segundas neoplasias radioinducidas, especialmente de pulmón, digestivo y vejiga, (también en relación a técnicas y campos de tratamiento no utilizados desde hace casi 20 años) que presentaban un incremento en la tasa de riesgo de 2.9 **[64].**

Con la política de la abstención terapéutica y el estrecho seguimiento cuando se constata una recidiva, que se sitúa en un 15-20% según la serie, el paciente puede ser tratado con quimioterapia de rescate.

Uno de los primeros trabajos que presentó la comparación, no aleatorizada y en un único centro de irradiación postorquiectomía versus seguimiento fue publicado en 1998 [**65]**. Fueron analizados 314 pacientes; 144 con tratamiento activo y 94 fueron sometidos a un estricto seguimiento. Hubo mayor número de recidivas en los pacientes con seguimiento (14/94, un 15%) que en los que habían recibido irradiación postorquiectomía (6/144, 4%). No obstante, la supervivencia fue la misma en ambos grupos de pacientes. Hubo 8 muertes relacionadas con la enfermedad y 14 no relacionadas con ella. De estas últimas 3 fueron por por enfermedad cardiorrespiratoria, 4 por otros tumores, 2 por infección y la novena por un suicidio; en cuatro pacientes la causa de la muerte fue desconocida.

Más recientemente Gospodarowicz y colaboradores, uno de los grupos con más experiencia en el tratamiento de los seminomas testiculares, presentaron su experiencia con 471 pacientes tratados entre 1981 y 1994 **[66**]. Doscientos cuarenta y cinco de estos pacientes recibieron radioterapia postoperatoria y 226 no tratamiento activo tras la orquiectomía. La supervivencia actuarial de todos los pacientes a los 5 años fue del 97% y la causa específica del 99,8%. De los 226 pacientes en seguimiento 37 tuvieron una recidiva en el periodo de seguimiento del estudio y 5 de ellos una segunda recidiva. Un paciente murió de la enfermedad. De los 245 pacientes tratados con radioterapia adyuvante, 14 presentaron una recidiva. Trece de los pacientes en seguimiento (5,7%) y 10 pacientes tratados con radioterapia (4,1%) recibieron quimioterapia como parte de su tratamiento. En el momento de presentar el resultado de este estudio 189 pacientes que solo habían realizado seguimiento no habían precisado ningún tipo de tratamiento. Para los autores la conclusión era que el uso rutinario de la irradiación postorquiectomía en seminomas testiculares estadio I debería ser reconsiderado y ofrecer a todo paciente un programa de seguimiento como una opción alternativa totalmente válida.

Esta alternativa de tratamiento, desde nuestro punto de vista, solo debe ser ofrecida a pacientes con características sociales y psicológicas que aseguren un adecuado cumplimento del seguimiento durante varios años y en centros con una correcta dotación oncológica.

Una vía alternativa de tratamiento a la radioterapia profiláctica postoperatoria con dosis de 25 Gy o al seguimiento y posterior administración de quimioterapia si hay recidiva ha sido iniciado en el Christie Hospital **[67]**. Los autores trataron 98 pacientes afectos de seminoma estadio I, administrando 20 Gy en 8 fracciones en el área paraaórtica exclusivamente. Con una mediana de seguimiento de 34 meses, ningún

paciente recidivó en el abdomen. Un paciente presentó una metástasis solitaria que fue tratada y controlada con quimioterapia. Según los autores esta forma de radioterapia es bien tolerada y presenta una tasa de recidivas muy baja. También señalan que ofrece la ventaja de ser una técnica sencilla en comparación con la irradiación convencional y evita la necesidad de un seguimiento intensivo para detectar la recidiva.

En estadios IIA y IIB también estaba clásicamente indicada la irradiación postoperatoria con los mismos campos que en el anterior estudio, aunque con ligeras modificaciones en tamaño y dosis. Un análisis de varias series de la literatura **[68**] muestra que la irradiación profiláctica supradiafragmática, mediastínica, no aporta nada más que toxicidad cardiovascular y desde hace muchos años no se considera indicada. En estos casos también estaría indicada la administración de quimioterapia. Ambos tratamientos serían equivalentes, pero con diferente perfil de toxicidades agudas y tardías. Una tercera alternativa a la radioterapia postoperatoria o al seguimiento ha sido el tratamiento activo con carboplatino **[69**].

En los estadios IIC, hay experiencias de tratamientos combinados con irradiación y quimioterapia, irradiación exclusiva o quimioterapia exclusiva. En general la elección del tratamiento inicial dependerá del tamaño y de la localización de la masa retroperitoneal. En relación con la experiencia de irradiación exclusiva en seminomas estadios estadios I y II destacaremos el trabajo de Hultenschmidt y colaboradores **[70**]. Los autores entre 1978 y 1992, trataron 230 pacientes estadiados, según la clasificación del Royal Marsden, de la siguiente manera: 188 estadio I, 24 estadio IIA, 13 estadio IIB y 5 estadio IIC. Todos los pacientes recibieron irradiación a nivel de los ganglios paraaórticos. En 154 pacientes se incluyeron los ganglios iliacos ipsilaterales y en 66 pacientes los ganglios pélvicos contralaterales. A partir de 1987, la dosis para enfermedad microscópica se redujo a 26Gy. Se realizó irradiación mediastínica en 22 pacientes. Ocho pacientes con estadio IIB y IIC fueron tratados adicionalmente con quimioterapia. La supervivencia actuarial total a los 5 y 10 años fue, respectivamente, de 97,8% y 96,5%. La supervivencia corregida, por muerte intercurrente en 8 pacientes, fue a los 10 años del 100%. En 5 pacientes hubo recurrencia de la enfermedad y en 6 pacientes se encontró un seminoma en el testículo contralateral. Para el estadio I la supervivencia libre de enfermedad fue del 96.8%, para el estadio IIA fue del 91,7% y para el estadio IIB del 76,9%. En el estadio IIC no se hallaron recurrencias. Otra serie de interés con 94 pacientes estadios I y II, con mayor seguimiento, de irradiación postoperatoria hace además mención de los efectos secundarios incluyendo la función gonadal y segundas neoplasias **[71]**. La supervivencia causa específica, libre de recidiva y de supervivencia actuarial a los 10 años fue respectivamente del 100%, 98,5%, y del 96,1% para estadios I y del 91,7%, 83,3% y 91,7% para el estadio II, respectivamente. La secuela más frecuente se localizó en el tracto digestivo con un 16% de úlceras de mediana intensidad, exceptuando un caso que precisó una gastrectomía subtotal. Aparecieron 9 segundas neoplasias (9,5%), con un intervalo medio de 13 años. Exceptuando 2 casos que fueron cánceres testiculares contralaterales, la tasa de riesgo se situó en 2,3 no alcanzando niveles de significación. En cuanto a la función gonadal, relacionándose con el número de hijos, un 79% de los pacientes que intentaron tener descendencia, con posterioridad al tratamiento de irradiación, tuvieron éxito.

Otra serie con mayor número de pacientes es la de Bamberg y colaboradores **[72].** En un estudio prospectivo multicéntrico alemán se intentó valorar el resultado de la irradiación postorquiectomía con campos y dosis menores. Se incluyeron 483 pacientes estadio I que recibieron 26 Gy a nivel

exclusivamente de la región paraaórtica. También se trataron 42 pacientes con estadio IIA y 18 IIB que recibieron irradiación a nivel de ganglios paraaórticos e iliacos altos con dosis de 30 y 36 Gy respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 55 meses hubo una tasa de recidivas del 3,7% en el estadio I y del 6,7% en estadios II. La supervivencia específica por la enfermedad fue del 99,6% en el estadio I y del 100% en el II. La toxicidad aguda se limitó a moderados efectos gastrointestinales, no apareciendo hasta la fecha ninguna otra complicación digna de mención.

En estadios III y IV en un principio no estaría indicada la irradiación, ya que el tratamiento de elección sería la quimioterapia, y existe controversia sobre su papel como "consolidación" después de la quimioterapia.

En el tumor testicular no seminomatoso el papel de la radioterapia es muy limitado. Siendo sin duda alguna el seguimiento tras la orquiectomía el tratamiento de elección en estadios I sin criterios de riesgo, ya que el 90% pueden estar ya curados [**73**]. No obstante, puede ser utilizado de manera paliativa en el tratamiento de metástasis cerebrales.

En el caso del carcinoma in situ en el testículo contralateral en pacientes que previamente han sido tratados por otro tumor testicular, y en los que se pretende conservar la libido y la función sexual sin tratamiento hormonal substitutivo, estaría indicada la irradiación con electrones, con un fraccionamiento estándar y una dosis no superior a 18-20Gy. Dado que la presencia de carcinoma in situ en pacientes previamente diagnosticados de seminoma testicular se sitúa cerca del 15% **[74]**, una dosis pequeña y localizada de irradiación en el teste afecto puede erradicar el carcinoma in situ y las células germinales, mientras que las células de Leydig se preservan. El paciente puede así evitar la orquiectomía y la suplementación hormonal. Estudios que buscan la dosis óptima señalan que en la actualidad dosis de 14-16 Gy son suficientes [**75].**

4.4.2 Experiencia nacional

Como en otras localizaciones tumorales, ya comentadas, la experiencia nacional publicada en el tratamiento del cáncer de testículo es muy limitada, influenciada quizás por las endémicas y horripilantes listas de espera que hasta hace poco han acompañado a la especialidad. No obstante, querríamos destacar un artículo, que a nuestro entender es de especial interés. Es una completa revisión sobre las controversias sobre el tratamiento del seminoma testicular estadio I **[76**], que mantiene una completa vigencia. El autor compara las razones esgrimidas por aquellos que abogan, respectivamente, por el seguimiento y aquellos que lo hacen por la radioterapia:

1/ Menos del 15-20% necesita tratamiento, evitando de esta manera tratar de manera indiscriminada al 100% de los pacientes.

2/ La quimioterapia actual es tan eficaz que todos los casos que manifiestan enfermedad son controlados.

3/ Se evita la toxicidad aguda y crónica secundaria a la radioterapia (nauseas/vómitos, úlcera péptica, infertilidad, etc.).

4/ La carcinogénesis atribuible a la radioterapia con aparición de tumores radioinducidos, es así evitada.

Los argumentos que se inclinan por el tratamiento son:

1/ La radioterapia es un tratamiento muy eficaz y fácil de administrar con apenas efectos secundarios y existe una gran experiencia en todos los centros del mundo. Los resultados son reproducibles en cualquier lugar y el seguimiento de los enfermos a muy largo plazo demuestra su seguridad.
2/ Es un tratamiento poco costoso y disponible en la mayoría de los hospitales.
3/ No existen en el seminoma marcadores biológicos que permitan detectar las recidivas precozmente obligando a un seguimiento muy estrecho de los pacientes y se observan algunas recidivas de gran volumen.
4/ No se conocen los factores histológicos pronósticos en el estadio I del seminoma, como ocurre en los tumores germinales no seminomas, para poder seleccionar el grupo de enfermos con menor riesgo más acorde para la vigilancia clínica.
5/ Los efectos atribuibles a la radioterapia son tan escasos que en algunas series no son detectables.
6/ La constatación de recidivas muy tardías en el seminoma (a veces más de 60 meses) obliga a una vigilancia clínica durante mucho tiempo.
7/ Aunque la quimioterapia controla a la totalidad de los pacientes que presentan enfermedad, su mayor toxicidad hace de esta opción un riesgo innecesario.
8/ En todas las series publicadas de vigilancia clínica, existen un número no despreciable de pacientes que abandonan los controles clínicos con el riesgo que esto supone, sin entrar a valorar las secuelas psicológicas secundarias al estrés que esta política causa en los enfermos."
Hace hincapié en la toxicidad gastrointestinal que es anecdótica en dosis estándar de 25 Gy o menores. En cuanto a los segundos tumores también es de interés reproducir parte del artículo:
"... el aumento de segundos tumores tras la radioterapia es un hecho bien conocido, siendo esta toxicidad importante en personas jóvenes y con larga expectativa de vida. Aunque está bien documentado el incremento de cánceres tras las radiaciones ionizantes (leucemias entre los supervivientes de los accidentes nucleares y tumores tiroideos en niños irradiados por enfermedades benignas), en la gran mayoría de los pacientes tratados con radioterapia no existen tumores radioinducidos. En pacientes seguidos durante mucho tiempo se detecta un incremento de segundos tumores, sin estar comprobado si es la radioterapia la causante de este problema o es la propia predisposición genética de estos enfermos a padecer segundos tumores. Por otra parte, no muestran estos tumores características histológicas diferentes, y al no existir un grupo control sin radioterapia no pueden extraerse conclusiones definitivas. En todas las publicaciones, el tumor de más frecuente aparición es el segundo cáncer testicular, con un 3% de incidencia. Aunque el riego medio relativo de tumores sólidos está ligeramente aumentado en algunas publicaciones, este incremento existe tanto en las localizaciones irradiadas como en las que no se administró radioterapia. Los tumores sólidos más descritos son: neoplasias de pulmón, gastrointestinales, de vejiga y melanomas, pero cuando el melanoma es extraído de estos análisis, este aumento deja de ser significativo ...".

4.4.3 Experiencia propia

La experiencia propia en el tratamiento radioterápico de los tumores germinales testiculares es también escasa dado que desde hace años se ha substituido en nuestro centro por el seguimiento o la

quimioterapia. Uno de los últimos casos tratados fue el de un joven con un seminoma estadio I y con un grado avanzado de esquizofrenia que por sus características se decidió en el comité urooncológico su irradiación adyuvante. A los 7 años de la irradiación la paciente continua libre de enfermedad y sin ningún efecto causado por el tratamiento.

Desde nuestro punto de vista la controversia existente en el tratamiento del seminoma testicular ha sido descrita de manera adecuada por el grupo de Gospodarowicz **[77**]; Actualmente el seminoma testicular es altamente curable por los distintos tratamientos disponibles. Hoy en día, existen fuertes evidencias que los pacientes con estadios I de la enfermedad pueden ser tratados igualmente de forma adecuada con irradiación postorquiectomía o mediante una vigilancia o seguimiento estrecho y con trata miento tras la recidiva. La decisión de como se adoptan estas estrategias de tratamiento a un caso individual es algo complejo que está en función de la preferencia médica, y de las características emocionales, sociales y económicas del paciente. La investigación en marcha en el tratamiento del estadio I se dirige a disminuir los efectos secundarios de la radioterapia modificando los planes de tratamiento o utilizando quimioterapia en lugar de la irradiación...". En nuestro centro, desde hace algunos años, la mayoría de los especialistas del comité urooncológico optaron por ofrecer al paciente un seguimiento continuado frente al tratamiento adyuvante radioterápico.

En relación al efecto carcinogénico de la radioterapia postoperatoria en el cáncer de testículo ha sido presentado en numerosas series con una incidencia ligeramente aumentada, aunque con un significado incierto. Desde nuestro punto de vista hay dos artículos muy importantes en los que suscribe nuestra opinión. El primero analizó el riego relativo de segundas neoplasias, excluidas las testiculares, en 28.843 pacientes afectos de tumores testiculares en general, tratados con radioterapia y/o quimioterapia de 16 registros europeos y americano y seguidos hasta incluso más de 20 años. Se detectaron 1406 segundas neoplasias, especialmente leucemias, pero también melanomas, neoplasias del tejido conectivo, de estómago, de colon, de recto, de páncreas, de próstata, de riñón, de vejiga y de tiroides con un aumento del riesgo relativo respecto al esperado. Estadísticamente las leucemias secundarias se asociaron a la administración tanto de radioterapia como de quimioterapia, mientras que el exceso de presentación en estómago, vejiga y, probablemente, páncreas se asoció a la radioterapia. A pesar de todo las conclusiones del autor son que el aumento de las segundas neoplasias sugiere que muchos factores pueden estar implicados y que es preciso clarificar el papel preciso del tipo de tratamiento, historia natural y otras posibles influencias [**78]**. En un estudio reciente, Travis y colaboradores **[79]**, estudiaron en 18.567 pacientes diagnosticados de cáncer testicular para determinar, de una manera científica, el riesgo de leucemia tras quimioterapia o radioterapia en el tratamiento del cáncer de testículo. La dosis de radiación a nivel de la médula ósea así como el tipo y la dosis total de la droga citotóxica usada fue comparada entre 36 pacientes que habían desarrollado leucemia y 106 pacientes control sin leucemia. Se utilizó la regresión logística condicionada para determinar el riesgo relativo de leucemia asociado con los tratamientos específicos. En las conclusiones destaca que los tratamientos usados anteriormente en el tratamiento del tumor testicular están asociados a un incremento del riesgo de leucemia, con una clara evidencia de relación dosis respuesta, tanto para radioterapia como para la quimioterapia, basada en el cisplatino. Se estima que, con los actuales campos y dosis a nivel de pelvis, existe un riesgo aumentado, no de forma significativa, de padecer una leucemia: entre 10.000 pacientes a los que se les ha dado un

tratamiento con 25 Gy y han sido seguidos durante 15 años, se puede prever un aumento de 9 leucemias; en el caso que el tratamiento halla sido quimioterapia basada en el cisplatino (dosis de 650 mg) pueden aparecer 16 casos de leucemia. El artículo concluye que la ventaja en supervivencia proporcionada tanto por la moderna radioterapia como por los regímenes de quimioterapia utilizados en el tratamiento del cáncer testicular excede en mucho el riesgo absoluto de leucemia.

Desde nuestro punto de vista el tratamiento oncológico debe buscar el máximo efecto curativo con el menor riesgo de secuelas. En el caso del tratamiento radioterápico del cáncer de testículo, la reducción de dosis y de campos ya ha demostrado una disminución del riesgo de leucemias, que aún no ha sido estudiada en segundos tumores sólidos. La utilización del seguimiento continuado es otra alternativa de mucho interés que no debe olvidarse que no puede ofrecerse a la totalidad de los pacientes o en todos los lugares.

En relación a la irradiación testicular en el caso de detectar un carcinoma in situ en pacientes previamente diagnosticados de un tumor testicular, hemos tratado hasta la actualidad dos pacientes, siguiendo la técnica descrita en la década de los 80 por Von der Masse. Con un seguimiento de 3 y 2 años, respectivamente, ambos pacientes conservan la libido y la potencia sexual. Las biopsias realizadas en el seguimiento no han mostrado en ningún caso presencia de enfermedad.

4.5 La radioterapia en el tratamiento del cáncer de vejiga

4.5.1 Revisión bibliográfica

a/ Irradiación radical

Actualmente la cistectomía se considera el tratamiento estándar del cáncer de vejiga. La radioterapia está en un segundo plano, aunque en algunos países como Inglaterra y Canadá ha sido durante varios años el tratamiento de elección. El valor exacto de la radioterapia radical es difícil de establecer debido a los cambios en las técnicas de tratamiento y a la selección de los pacientes que en conjunto ha sesgado los resultados. La tasa de supervivencia a los 5 años oscila entre el 27-59% en tumores T2, 10-38% en estadios T3 y del 0-16% en T4. Diversos factores como el estado general y el nivel de hemoglobina son también factores pronósticos **[80]**. Quizás el estudio más significativo del potencial curativo de la radioterapia en el cáncer de vejiga es un estudio poblacional publicado a finales de 1999 **[81**]. A partir de 20,906 nuevos casos de cáncer de vejiga diagnosticados en Ontario desde 1982 a 1994 se identificaron 1372 casos tratados con radioterapia radical. El 93% de los pacientes fueron tratados con aceleradores lineales y el esquema más frecuente de dosis y fraccionamiento fue de 60 Gy en 30 sesiones. La supervivencia causa específica a los 5 años fue del 41%, total del 28% y un 25% conservó la vejiga. La supervivencia causa específica mediante cistectomía de rescate en los pacientes que hubo recidiva tras la radioterapia fue del 36%. Otro estudio contemporáneo al anterior, con menos pacientes (355 casos) **[82]** encontró una supervivencia causa específica del 46% a los 5 años con una preservación de órgano en el 25% de los pacientes.

Para optimizar la acción de la irradiación, en los intentos de preservación de vejiga, se ha aplicado radioterapia hiperfraccionada, utilizando dosis menores de irradiación administradas dos veces al día. La razón de esta estrategia terapéutica es administrar dosis más frecuentes de irradiación a las células

tumorales, con menor capacidad de reparación, mientras que las normales tienen suficiente tiempo para recuperarse. Un único ensayo randomizado utilizando esta estrategia, frente a la irradiación estándar, obtuvo en 168 pacientes una mejoría en el control local y en la supervivencia **[83].**

Además de la irradiación hiperfraccionada se ha utilizado también una serie de compuestos radiosensibilizantes como el misonidazol, carbógeno y la nicotinamida que parece que se han mostrado capaces de mejorar el control local de la irradiación al actuar a nivel de la hipoxia tumoral **[84].**

La morbilidad de la radioterapia radical depende de varias variables del tratamiento y del estado general del paciente, pero un 50 % experimentarán cuadros agudos urinarios y digestivos de moderada intensidad durante el tratamiento y alrededor de un 10% pueden desarrollar toxicidad a largo plazo.

La irradiación se ha administrado a pacientes médicamente inoperables, que rechazan la cirugía o que tienen la enfermedad demasiado avanzada para ser operados.

Desde hace más de una década se estableció un régimen de preservación de la vejiga en pacientes seleccionados con tumores estadios T2-T4a que incluía una resección transuretral máxima, dos ciclos de M-VAC, seguidos por irradiación pélvica hasta una dosis de 39-45 Gy, con cisplatino concomitante. A la dosis señalada se procedía a una cistoscopia y biopsias. Si estas eran negativas se completaba la radioquimioterapia hasta una dosis aproximada de 64 Gy con campos reducidos. En conjunto distintas series comunican, con esta estrategia terapéutica, unas tasas de supervivencia comparables a la cistectomía exclusiva. Un 50% de los supervivientes conservarán así una adecuada función urinaria **[85-87]**. No obstante, en los últimos años, a partir de un estudio randomizado de la RTOG que no mostraba ventaja en la supervivencia al añadir M-VAC neoadyuvante a la radioquimioterapia tras resección transuretral completa [**88**] se ha optado por el tratamiento radioquimioterápico con posterioridad a la resección transuretral completa.

Algunos grupos han hecho especial hincapié en la necesidad que la resección sea máxima o que incluso se realice una segunda resección, dado que incluso en centros académicos muy experimentados como el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York en un 76% de pacientes quedaba enfermedad residual tras la primera resección [**89**]. Otro factor que parece de importancia en el momento de seleccionar a los pacientes para tratamiento conservador es el tanto por ciento de positividad o negatividad de la proteína p53. A mayor positividad el tumor parece más agresivo y con menos capacidad de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante [**90**].

Dunst y colaboradores **[91]** trataron consecutivamente, dentro de un protocolo prospectivo de conservación de vejiga, 245 pacientes con estadios T2-4 o estadios T1 con mal pronóstico. El tratamiento consistía en una resección transuretral lo más completa posible y radioterapia radical hasta una dosis de 56 Gy. Simultáneamente se administró 25 mg/m2 de cisplatino 5 días a la semana en la primera y 5 semana de tratamiento o 650 mg/m2 de carboplatino. La mediana de seguimiento fue de 6 años. La supervivencia global fue del 47% a los 5 años y del 26% a los 10 años. Estratificado por estadios fue del 60% para estadios T1, 64% para estadios T2, 43% para estadios T3 y del 16% para los T4 a los años. El factor más importante fue la radicabilidad de la resección transuretral. Se realizaron 53 cistectomias de rescate, todas ellas sin complicaciones y 192 pacientes (79%) mantuvieron una vejiga funcionante. Otro grupo alemán comunicó un estudio multivariado de factores pronósticos que influenciaban la supervivencia y la preservación de la vejiga tras la resección transuretral y la radioterapia y la

quimioterapia **[92]**. Se trataron dos cohortes secuenciales de pacientes con radioterapia exclusiva o con radioquimioterapia, compuestos respectivamente de 128 y 205 pacientes cada uno. Se observo un 20 % de remisiones tras la resección transuretral, 57% tras la resección más radioterapia postoperatoria y del 80% cuando al tratamiento anterior añadíamos cisplatino o carboplatino. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en un estudio multivariado (p=0,003). El impacto más importante en la respuesta inicial lo tuvo el estadio tumoral (p<0,0001) y la resección completa transuretral (p<0,0003). La supervivencia causa específica total fue del 59% y del 43% a los 5 y 10 años; el 79% de los pacientes sobrevivió con preservación de la vejiga. La supervivencia causa específica tras la irradiación exclusiva, tras la adición de cisplatino y carboplatino fue a los 5 años, respectivamente del 40%, 64% y 54%; a los 10 años fue del 31%, 48% y 27%, siendo también significativas las diferencias en un estudio univariado. Los autores, a raíz de estos resultados concluyen que la resección transuretral radical seguida de radioquimioterapia es una opción alternativa a la cistectomía en pacientes con tumor infiltrante de vejiga. Comparando con controles históricos, la adición de cisplatino o carboplatino conduce a un aumento de las remisiones completas y a una mejoría de la supervivencia. Las tasas de supervivencia son similares a las alcanzadas por la cistectomía y posiblemente incluso mejor para un subgrupo seleccionado de pacientes, como estadios T3b, T4.

La revisión más completa y ponderada sobre el tema del papel del tratamiento multimodal para la preservación de la vejiga en tumores infiltrantes de esa localización ha sido publicada recientemente por Kim y Steinberg **[93]**, y debiera ser de lectura obligada para todo especialista relacionado con este tema. Los autores destacan que los resultados de supervivencia a los 5 años, que las distintas series sitúan entre el 48 y el 63%, son superponibles a los mejores resultados de la cistectomía exclusiva. Destaca, no obstante, que este tratamiento es largo, complejo y no está exento de complicaciones se incluso de morbilidad y que requiere un seguimiento muy estrecho para tratar, normalmente con una cistectomía de rescate, cualquier tipo de recidiva o segundo tumor. Finalmente, que precisa de un alto grado de colaboración, para poderse llevar a cabo. Por todo esto no es posible realizarlo en la mayoría de los hospitales.

b) Irradiación complementaria

La irradiación postoperatoria tras la cistectomía total no está generalmente indicada salvo en casos de cirugía insuficiente como márgenes afectos, siempre que no halla presencia de reservorio ileal, o tras cistectomía parcial, también con márgenes insuficientes. Que conozcamos, existen poquísimos datos sobre esta indicación en la literatura, aunque si que está difundido su uso.

Existe una indicación de radioterapia preoperatoria, mediante el uso de braquiterapia. La braquiterapia intersticial, puede administrarse sola, en combinación con dosis bajas o moderadas de radioterapia externa o para el tratamiento de la línea de sutura en pacientes a los que se ha realizado una cistectomía parcial. Esta técnica ha sido desarrollada por la escuela radiooncológica holandesa [**94]** y actualmente se realiza en distintos centros de referencia franceses **[95]** siendo extraordinariamente infrecuente en Estados Unidos. Según los diferentes autores estaría indicada en pacientes con tumores infiltrantes transicionales T2 y T3 menores de 5 centímetros, o en T1 con criterios de mal pronóstico, y localizados preferentemente, o en mayor proporción en cúpula vesical. Aunque esta técnica solo podría tener

indicación en menos de un 10% de los pacientes afectos de cáncer de vejiga, presenta en poblaciones escogidas resultados equivalentes a la cistectomía radical o a la radioquimioterapia.

A/ Irradiación paliativa

Como en el caso de los tumores prostáticos y renales, junto al tratamiento sitémico, la irradiación estaría indicada como tratamiento paliativo antiálgico en las metástasis óseas o cerebrales. En el caso de los tumores vesicales la irradiación paliativa, utilizando hipofraccionamiento, estaría también indicada como tratamiento hemostático en el caso de hematurias por progresión tumoral local. Otra indicación posible sería en pacientes con muy mal estado general y edad muy avanzada. En una publicación reciente con 65 pacientes con tumores infiltrantes estadios T2-T4 y con una mediana de edad de 81 años, administrando 36 Gy en 6 fracciones se obtuvo una respuesta completa, evaluada por cistoscopia, en el 23 de 37 pacientes evaluados. La mediana de supervivencia fue de 35 semanas, con una supervivencia actuarial a los 2 años del 21%. No obstante 2 pacientes sufrieron toxicidad (mediada por la escala de la RTOG) grado III y IV respectivamente **[96].**

4.5.2. Experiencia nacional

La experiencia nacional en el tratamiento radioterápico, radioquimioterápico o multimodal, es de cierta relevancia. El artículo más interesante, tanto el por número de pacientes como por su seguimiento es el realizado por Villà y colaboradores **[97**]. El grupo urooncológico de la Ciutat Sanitaria Princeps d'Espanya presentan 85 pacientes, con una media de seguimiento de 43 meses, incluyendo básicamente estadios T2 y T3a seleccionados. Se utilizaron dos esquemas distintos de quimioterapia de inducción (MVAC y CMV). En 18 pacientes se administró además cisplatino añadido a la radioterapia, cada 21 días. En el 34 % de los pacientes se detectaron recidivas locoregionales que en caso de tumores superficiales solo fueron tratadas con resección transuretral con o sin BCG. Al cerrar el estudio 49 pacientes (57,6%), se encontraban sin evidencia de enfermedad y 43 conservaban una vejiga funcionante. La supervivencia actuarial libre de enfermedad a los 5 años fue del 63%. Un paciente presentó rectitis actínica grado 4 y 8 enfermos presentaron cistitis actínicas grado 3 y 2 grado 4. En un paciente se produjo el exitus debido a la quimioterapia neoadyuvante.

Villà, en este artículo, además de la presentación de los resultados apuntados anteriormente hace una completa revisión del tratamiento conservador del tumor de vejiga incluyendo los siguientes apartados; técnicas de radioterapia en combinación con la quimioterapia, factores pronósticos, citostáticos usados, ensayos con radioterapia y quimioterapia concomitante, ensayos con quimioterapia neoadyuvante y cistectomía o radioterapia radical y finalmente ensayos de combinación con quimioterapia neoadyuvante y radioquimioterapia concomitante. Para el autor no todos los pacientes con cáncer vesical serán candidatos a tratamiento conservador con un esquema combinado de radioquimioterapia. El paciente más indicado sería el mismo que podría elegirse para la radioterapia radical exclusiva o la cistectomía. El tumor debe estar circunscrito a la muscular sin afectar grasa perivesical.

Destacaremos también dos trabajos nacionales publicados recientemente en revistas inernacionales. En el primero el grupo del Hospital de Navarra presenta su experiencia en el tratamiento conservador con 50 pacientes, aplicando el esquema clásico de resección transuretral completa, quimioterapia neoadyuvante y

radioquimioterapia con cisplatino obteniendo, con una mediana de seguimiento de 73 meses, una supervivencia total del 48% a los 5 años. Para los pacientes en los que se consiguió una respuesta completa la supervivencia a los 5 años fue del 65%. En este grupo no se presentaron toxicidades severas **[98]**.

El segundo trabajo, del grupo del Hospital de la Princesa de Madrid, analizó 40 pacientes tratados con un protocolo similar al anterior en el que 36 pacientes terminaron la radioterapia y la quimioterapia siendo la supervivencia actuarial a los 4 años del 84% con un 82.6% de conservación funcionante de la vejiga. **[99].**

Finalmente haremos mención a una publicación nacional sobre el tratamiento de rescate de los tumores superficiales en pacientes tratados previamente con radioterapia. **[100]**. Para los autores entre el 40 y el 70% de los pacientes que están vivos con una preservación de la vejiga parece suficiente recomendar la administración de BCG como tratamiento exclusivo de las recidivas por tumores superficiales de alto grado, tras la irradiación.

4.5.3 Experiencia propia

La experiencia propia en el tratamiento radical del cáncer de vejiga en estos años, principalmente ha sido como tratamiento alternativo al no poder hacerse la cistectomía por causas médicas o de otro tipo. El grupo más importante de pacientes, unos 20, han sido pacientes mayores de 80 años, con mal estado general y grave patología comórbida, con tumores de gran tamaño y en los cuales la resección transuretral, en varias ocasiones realizada en dos tiempos, había sido incompleta. La tasa de supervivencia ha sido directamente proporcional a lo radical que había sido la resección transuretral. En la mayoría de los casos la radioterapia ha controlado la enfermedad durante unos 2 años (existe algún largo superviviente a los 6 años de la intervención) y no ha aportado ninguna toxicidad digna de mención, exceptuando los casos remitidos por cistectomía radical con márgenes afectos o recidiva macroscópica.

Otro grupo menor, aproximadamente 15 pacientes, está constituido por personas más jóvenes, con alguna causa que contraindicaba la intervención, con una resección transuretral radical y que fueron tratados con radioquimioterapia con 5 -fluoracilo oral. En estos pacientes el resultado de control local fue mejor y más duradero, presentando en más de un 50% metástasis a distancia.

En los últimos 2 años se han tratado unos 8 pacientes con un protocolo, establecido junto al servicio de oncología médica de nuestro Hospital, de radioquimioterapia basado en el cisplatino, con quimioterapia adyuvante en un principio y sin ella en el último año.

También hemos tratado 6 pacientes con cistectomía radical y braquiterapia con iridio 192 **[101]**. En el cual destacan que cuatro de los pacientes están vivos y con conservación de la vejiga a más de 4 años del tratamiento a pesar de que uno de ellos presentaba un tumor transicional con amplias áreas de diferenciación escamosa, otro presentaba en los bordes de la cistectomía parcial con afectación de márgenes y el tercero se trataba de un carcinoma de células pequeñas de vejiga también con márgenes afectos tras la cistectomía parcial. En este último caso el tratamiento fue complementado con radioterapia externa y con quimioterapia sistémica.

Hemos tratado más de 50 pacientes con metástasis secundarias a cáncer de vejiga, preferentemente a nivel óseo y en menor número de ocasiones a nivel del sistema nervioso central. La respuesta antiálgica no ha

sido tan importante y duradera como en el caso de las metástasis secundarias al cáncer de próstata como en general, queda reflejado en la literatura sobre el tema.
Finalmente en relación a la irradiación hemostática habremos tratado unos 30 pacientes con gran progresión tumoral local y en consecuencia con muy mal estado general. En la inmensa mayoría se controló la hematuría con un fraccionamiento de 20 Gy en 5 días.

4.6.1. El papel de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de próstata

La intervención quirúrgica del cáncer de pene puede consistir desde la escisión local, a la penectomía parcial o total El procedimiento quirúrgico ideal elimina la enfermedad y busca preservar también la función urinaria y sexual, dependiendo en primer lugar de la extensión de la enfermedad. La cirugía radical, especialmente la falectomía radical, puede ser, por otra parte, psicológicamente desvastadora.
Probablemente la penectomía total sería el tratamiento de elección si se puede conseguir márgenes de 2 cm. Algunos pacientes pueden continuar siendo sexualmente activos después de esta intervención. Según Jensen y colaboradores (Jensen M, Cancer of the penis in Denmark 1942 to 1962 (511 cases). Dan Med Bull 1977 24;66), esta proporción puede oscilar entre el 25 y el 45%.
La principal ventaja de la radioterapia es la preservación del órgano. Esto es particularmente importante en pacientes jóvenes, sexualmente activos y con lesiones pequeñas invasivas localizadas en el glande. Las modalidades de administrar irradiación incluyen la irradiación externa con megavoltage (McLean M, et al. The results of primary radiation in the management of squamous cell carcinoma of the penis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 25:263) o implantes intersticiales con iridio 192 (Mazeron JJ, et al. Instersticial radioation therapy for carcinoma of the penis using irudium 192 wires: the Henri Mondor experience (1970-1979). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984; 10: 1891-94).
Grabstald y colaboradores (Grabstald H, et al. Radiation therapy of penile cancer: six-to-ten year follow-up. Urology 1980;15:575-6), publicaron un 90% de control local en 10 pacientes con lesiones estadio I tratados con 52 Gy en 6 semanas.
En relación a la braquiterapia, usada principalmente en Europa, los estudios recientes con Iridio 192 aconsejan la administración de 60-65 Gy, en la isodosis de referencia, en concordancia con el llamado sistema de París (Delannes M, et al. Iridium-192 interticial therapy for squamous cell carcinoma of the penis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 24:479). Se considera que existen dos contraindicaciones para la braquiterapia: tumor de tamaño mayor a 4 cm e invasión del cuerpo cavernoso.
En relación a la afectación ganglionar, considerando como estandar la linfadenectomía radical, la irradiación puede realizarse en casos en los cuales, por alguna razón ineludible, no se ha podido realizar la linfadenectomía. En una serie clásica de Staubitz y colaboradores (Staubitz WJ, et al. Carcinoma of the penis. Cancer 1955; 8:371-8), 5 de 13 pacientes (38%) con afectación adenopática comprobada y que habían recibido irradiación ganglionar sobrevivieron 5 años.
Existe también una limitada experiencia en combinar radioterapia y quimioterapia en el cáncer de pene (Modig H, et al. Carcinoma of the penis: treatment by surgery or combined bleomycin and radiation therapy. Acta Oncol 1993; 32:653)

Como se ha demostrado en otras localizaciones tumorales, como cabeza y cuello, cerviz uterina, vagina, etc, en pacientes sin adenopatias clínicas, que tiene riesgo de afectación microscópica ganglionar por estadios mayores de I o tumores indiferenciados, pueden recibir irradiación electiva o profiláctica de los ganglios inguinales, con una alta probabilidad de control local y de baja morbilidad. La irradiación inguinal profiláctica, en estos casos, puede evitar un 20% de desarrollo de adenopatias positivas unos años después. En estos casos probablemente estaría indicada también la linfanectomía local. Sea de una forma o de otra, en pacientes con factores de riesgo se ha comprobado que la observación exclusiva con tratamiento ante la recidva muestra una disminución en la supervivencia a los cinco años en relación a los pacientes de las mismas características tratados profilácticamente.

4.6.2 Experiencia nacional

La experiencia nacional, hasta donde conocemos, es limitada. Destacaremos especialmente un artículo del grupo braquiterápico del Hospital de Sant Pau (Guedea F, Craven J, et al. Interstitial radiotherapy using iridium 192 wires for carcinoma of the penis. Bull Cancer Radiother 1991; 78:141). En ella los autores con 9 pacientes estadios I de la clasificación de Jackson y 5 estadios II, tratados con braquiterapia e irradiación ganglionar profilática consiguen la preservación del órgano en 12 de los 14 casos con una supervivencia a los 5 años del 89% en los estadios I y del 75% en los estadios II.

4.6.3 Experiencia propia.

La experiencia, en el caso de la braquiterapia, se reduce a 3 casos, de los cuales 2 conservan el órgano. En el caso del tercero, un paciente de 48 años con un tumor de aproximadamente 4 cm y con diferenciación sarcomatoide, fue tratado con braquiterapia a nivel del tumor primario con irradiación inguinal profiláctica. El paciente recidivó localmente a los pocos meses y fue rescatado con falectomía total, siguiendo vivo sin signos de recidiva tumoral.
En un caso de penectomía total por una lesión grande y con afectación del cuerpo cavernoso, y en ausencia de adenopatías clínicas se procedió a la irradiación ganglionar profiláctica con un fraccionamiento de 2 Gy / día hasta una dosi total de 50Gy. El paciente persiste sin recidiva 6 años después de la irradiación.

5. Morbilidad de la radioterapia en el tratamiento de los tumores urológicos

La radioterapia, exceptuando accidentes por problemas en las unidades de tratamiento, no presenta entre sus complicaciones directas e inmediatas la muerte del paciente. No obstante puede presentar una morbilidad diferida en el tiempo que puede ser importante.
Actualmente con las técnicas y unidades de tratamiento utilizadas en nuestro país la morbilidad aguda mayor o igual de grado 3, es de menos del 10%. Según nuestra experiencia en tumores urológicos la toxicidad crónica tardía mayor de grado 2 puede alcanzar a un 16% con una mediana de seguimiento de 4

años. La toxicidad grado 4, que precisa de una intervención quirúrgica para restablecer la morbilidad ocasionada, no supera el 3-5% **[102].**

Éticamente todo especialista es responsable del seguimiento del paciente que ha tratado, seguimiento que puede diferir a otro especialista conveniente formado en la materia si lo considera necesario. En el caso del especialista en oncología radioterápica desde el Real Decreto 1566/1998, sobre control de calidad en radioterapia, está obligado legalmente al seguimiento del paciente después del tratamiento para evaluación del control de la enfermedad, valorar las secuelas a largo plazo y evaluar el resultado del tratamiento en grupos de pacientes afines.

Actualmente, si bien se dispone en farmacología de un fármaco radioprotector (amifostina) no está autorizado su uso en la irradiación de tumores urológicos.

Como tratamiento de morbilidad subaguda y/o crónica se dispone de la administración intramuscular de la orgoteina (Ontosein) que administrada a días alternos durante un periodo no inferior a 4 semanas parece mejorar, por un mecanismo antiinflamatorio y de actuación a nivel de radicales libres, las lesiones radioinducidas.

Empieza a existir también una amplia experiencia en el tratamiento de todo tipo de secuelas inducidas por la radiación, y por tanto a nivel de cistitis o proctitis rádical, mediante la cámara hiperbárica que, desde nuestro punto de vista, está infrautilizada especialmente por el desconocimiento de sus posibilidades. La literatura reciente sobre su efectividad en efectos secundarios tras el tratamiento del cáncer de próstata es suficiente para indicar su uso, incluso en estadios tempranos que no respondan a la orgoteina **[103].**

Finalmente señalaremos un efecto secundario de la radioterapia, comentado anteriormente en los tumores testiculares, sobre el que puede ser de interés reflexionar, especialmente en el ámbito del tratamiento del cáncer de próstata; nos referimos a las segundas neoplasias radioinducidas. La probabilidad de segundas neoplasias radioinducidas es un tema ampliamente debatido. En algunas situaciones en las cuales la radioterapia puede ser la opción más eficaz la discusión se reduce a algo simplemente académico, ya que se ha comprobado que el beneficio supera en mucho al riesgo relativo que pueda existir. No obstante, en otras situaciones en las cuales la elección del tratamiento no es suficientemente clara, como en el cáncer de próstata, la cuantificación de las segundas neoplasias radioinducidas puede ser uno de los factores a tener en cuanta en el momento de la elección. El estudio de referencia en el tema es el publicado por Brenner y colaboradores en el año 2000 **[104],** que analizan las segundas neoplasias en 51.584 pacientes**,** afectos de cáncer de próstata tratados entre 1973 y 1993 mediante radioterapia, comparados con 70.539 que fueron tratados con cirugía. En el estudio inicial tanto el grupo de pacientes irradiados como prostatectomizados mostraron menor número de segundas neoplasias que la población general. No obstante en los casos de los pacientes menores de 60 años, existía un mayor riesgo relativo, pequeño, aunque estadísticamente significativo (P= 0,02) de segundas neoplasias en pacientes irradiados respecto a los operados. En el estudio se señala que las técnicas y las unidades utilizadas en aquel momento podrían explicar este ligero exceso de segundas neoplasias. Actualmente tanto la irradiación conformada como los modernos aceleradores podrían modificar esta tendencia.

BIBLIOGRAFIA

[1] **Albert J, Alvarez Y, Casas A, Cortés H, Craven-Bartle J, Die A et al**. Libro Blanco de la Oncología en España. Barcelona, Ed. JIMS S.A. 1988.

[2] **Oncología Radioterápica Comisión Nacional de Especialidades Médicas**. Ministerio de Sanidad. Madrid 1994.

[3] **Buschke F**. What is a radiotherapist? Radiology 1962; 21: 319-321

[4] **Freund L**. Elements of general radio-therapy for practicioners. Lancashire G, Rebman Company, 1904. H. New York.

[5] **Holmes GW, Schultz MD**. Therapeutic Radiology. Philadelphia, Lea and Febiger, 1950.

[6] **Coutard H.** Roentgentherpy of epiteliomas of the tonsillar region, hypopharinx, and larynx from 1920 to 1926. Am. J. Roentgenol 1932; 28: 313-331.

[7] **Willers H, Beck-Bornholdt P**. Origins of radiotherapy and radiobiology: fractionation and overall treatment time. 13th ESTRO Annual Meeting. Granada 1994. (abstract).

[8] **Committee for Radiation Oncology Studies**: Criteria for Radiation Oncology in Multidisciplinary Cancer Management. Report to the Director of the National Cancer Institute, National Institutes of Health. Philadelphia 1986, American College of Radiology.

[9] **Mazeron JJ, Locoche T, Maugis A**. Techniques d'Irradiation des Cancers. Ed. Voigot. Paris 1992.

[10] **Ambrose J, Hounsfield G**. Computerized transverse axial tomography. British Journal of Radiology 1973; 46: 1015-1022.

[11] **Goitein M, Wittenberg J, Mendiondo M, Doucette J, Friedberg C, Ferrucci J et al**. The value of CT scanning in radiation therapy treatment planning: a prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; 5: 1787-1798

[12] **Levitt S, Tapley N**. Technological basis of radiation therapy: practical clinical aplications. Philadelphia, Lea and Febiger, 1984.

[13] **Rabinowitz I, Broomberg J, Goitein M, Abrams M, Wittenberg J**. Accuracy of radiation field alignment in clinical practice. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11: 1857-1867.

[14] **Perez CA, Hanks GE, Leibel SA, Zietman AL, Fuks Z, Lee WR**. Localized carcinoma of the prostate (stages T1B, T1C, T2, and T3). Review of management with external beam radiation therapy. Cancer 1993: 72: 3156-3173.

[15] **Bagshaw MA, Kaplan ID, Cox RC**. Radiation therapy for localized disease. Cancer 1993; 71: 939-952

[16] **Del Regato JA, Trailins AH, Pittmann DD**. Twenty years follow-up of patients with inoperable cancer of the prostate (stage C) treated by radiotherapy: report of a national cooperative study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 26(2); 197-201.

[17] **Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM**. Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol 1979; 17: 159-163.

[18] **Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC**. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The John's Hopkins Experience after 10 years. Urologic Clinics of North America 1993; 20; 713-725.

[19] **Zagars GK, Pollack A, Kavadi VS, von Eschenbach AC**. Prostate specific antigen and radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 293-306.

[20] **Freedman GM, Hanlon AL, Lee WE, Hanks GE**. Young patients with prostate cancer have an outcome justifying their treatment with external beam irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35: 243-250.

[21] **Poen J, Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA**. Early-stage prostatic cancer in younger men: durable tumor control and favorable prognosis after external beam irradiation at age 60 years or less. Proceedings of American Society of Therapeutic Radiotherapy Oncology 1995 abs 99; 190.

[22] **D'Amico AV, Whittington R, Kaplan I, Beard C, Jiroutek M, Malkowicz SB, et al.** Equivalent biochemical failure-free survival after external beam radiation therapy or radical prostatectomy in patients with a pretreatment PSA of > 4-20 ng/ml. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 1053-1058.

[23] **Keyser D, Kupelain PA, Zippe CD, Levin HS, Klein EA**. Stage T1-2 Prostate cancer with pretreatment prostate-specific antigen level < or = 10 ng/ml: radiation therapy or surgery?. Int J Radiat Oncol Biol 1997; 38: 723-729.

[24] **van Weerden WM, van Kreuningen A, Elissen NM, Vermeij M, de Jong FH, van Steenbrugge GJ et al**. Castration-induced changes in morphology, androgen levels, and proliferative activity of human prostate cancer tissue grown in athymic nude mice. Prostate 1993: 23; 149-164.

[25] **Stephens LC, Hunter NR, Ang KK, Milas L, Meyn RE**. Development of apoptosis in irradiated murine tumors as a function of time and dose. Radiat Res 1993; 135: 75-80.

[26] **Zietman AL, Nakfoor BM, Prince EA, Gerweck LE**. The effect of androgen deprivation and radiation therapy on an androgen-sensitive murine tumor: an in vitro and in vivo study. Cancer J Sci Am 1997; 3: 31-36.

[27] **Joon DL, Hasegawa M, Sikes C, Khoo VS, Terry NH, Zagars GK et al**. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumors to androgen ablation and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38: 1071-1077.

[28] **Granfors T, Damber JE, Bergh A, Landstrom M, Lofroth PO, Widmark A**. Combined castration and fractionated radiotherapy in an experimental prostatic adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39: 1031-1036.

[29] **Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D et al**. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. Lancet 1999; 353: 267-272.

[30] **Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES**, **et al**. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41: 491-500.

[31] **Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Pinover WH, Movsas B, Epstein BE et al.** Dose escalation with 3D conformal treatment: five years outcomes, treatment optimization, and future directions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41: 501-510.

[32] **Ling CC, Burman C, Chui CS, Kutcher GJ, Leibel SA, LoSasso T et al**. Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with multileaf collimation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35: 721-30.

[33] **Critz FA**. Prostate-specific antigen nadir of 0.5 ng/ml or less defines disease freedom for surgically staged men irradiated for prostate cancer 1997; 49 (5); 668-672.

[34] **Neulander EZ, Duncan RC et al**. Deferred treatment of localized prostate cancer in the elderly: the impact of the age at the time of diagnosis on the treatment decisión. BJU Int 2000; 85: 699-704.

[35] **Hudson MA, Catalona WJ**. Effect of adjuvant radiation therapy on prostate specific antigen following radical prostatectomy. J Urol 1990; 143: 1174-1177.

[36] **Petrovich Z, Lieskovsky G, Langholz B, Luxton G, Jozsef G, Skinner DG**. Radiotherapy following radical prostatectomy in patients with adenocarci- noma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 949-954.

[37] **Freeman JA, Lieskovsky G, Cook DW, Petrovich Z, Chen S, Groshen S et al**. Radical retropubic prostatectomy and postoperative adjuvant radiation for pathological stage C (PcN0) prostate cancer from 1976 to 1989: intermediate findings. J Urol 1993; 149: 1029-1034.

[38] **Link P, Freiha FS, Stamey TA**. Adjuvant radiation therapy in patients with detectable prostate specific antigen following radical prostatectomy. J Urol 1991; 145: 532-534.

[39] **Anscher MS, Prosnitz LR**. Postoperative radiotherapy for patients with carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy with positive surgical margins, seminal vesicle involvement and/or penetration through the capsule. J Urol 1987; 138: 1407-1412.

[40] **Meier R, Mark R, St Royal L, Tran L, Colburn G, Parker R**. Postoperative radiation therapy after radical prostatectomy for prostate carcinoma. Cancer 1992; 70: 1960-1966.

[41] **Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, Strup SE, Grant Mulholland S, Dicker AP, et al**. The efficacy of early adjuvant radiation therapy for pT3N0 prostate cancer: a matched-pair analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 53-8.

[42] **Crane CH, Rich TA, Read PW, Sanfilippo NJ, Gillenwater JY, Kelly MD**. Preirradiation PSA predicts biochemical disease-free survival in patients treated with postprostatectomy external beam irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39: 681-6.

[43] **Zelefsky MJ, Aschkenasy E, Kelsen S, Leibel SA**. Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional confromal radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39: 327-33.

[44] **Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, Mulholland SG, Petersen RO, Corn BW**. Effect of higher radiation dose on biochemical control after radical prostatectomy for pT3N0 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42: 501-6.
[45] **Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, Mulholland SG, Petersen RO, Corn BW**. Pathologic seminal vesicle invasion after radical prostatectomy for patients with prostate carcinoma. Cancer 1998; 82: 1909-14.
[46] **Pound ChP, Partin AW, Eisenberg MA, Chan DW, Pearson JD, Wlash PC**. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. Jama 1999; 281: 1591-97.
[47] **Cumming J, Hacking N, Fairhurst J, Ackery D, Jenkins JD**. Distribution of bony metastases in prostatic carcinoma. Br J Urol 1990; 66: 411.
[48] **Tong D, Gillik L, et al**. The palliation of symptomatic osseus metastases: final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group.Cancer 1982; 50: 893.
[49] **Verger E, Conill C, Vila T, Pomés J, Graus F, et al.** Contribución de la resonancia magnética en el diagnóstico temprano de las metástasis epidurales. Med Clin (Bar) 1992; 99:329-31.
[50] **Riches E**. The place of radiotherapy in the management of parenchymal carcinoma of the kidney. J Urol 1966; 95:313.
[51] **Rafla S**. Renal cell carcinoma. Natural history and results of treatment. Cancer 1990; 25:26.
[52] **Bloom HJG**. Adjuvant therapy for adenocarcinoma of the kidney: present position and prospects. Br J Urol 1973; 45: 237.
[53] **Finley R**. The value of radiotherapy in the teatment of hypernefroma: a clinical trial. Br J Urol 1973; 45: 258.
[54] **van der Werf-Messing B**. Carcinoma of the kidney. Cancer 1973; 32: 1056.
[55] **Kjaer M, Frederiksen Pl, Engelholm SA**. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma: a randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987;13: 665-672.
[56] **Kao GD, Malkowicz SB, Whittington R, et al**. Locally advanced renal cell carcinoma: low complication rate and efficacy of postnephrectomy radiation therapy planned with CT. Radiology 1994;193: 725-30.
[57] **Frydenberg M, Gunderson L, Hanh G, Fieck J, Zincke H**. Preoperative external beam radiotherapy followed by cytoreductive surgery and intraoperative radiotherapy for locally advanced primary or recurrent renal malignancies. J Urol 1994; 152:15-21.
[58] **Beckendorf V, Bladou F, Farsi F, Kaemmerlen P et al**. Standards, options and recommendations for radiotherapy of kidney cancer. Cancer Radiother 2000; 4:223-33.
[59] **Lai PP, Bernstein MJ, Kim H, et al**. Radiation therapy for stage I and stage IIA testicular seminoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28:373.
[60] **Amichetti M, Fellin G, Bolner A, Busana L, Pani G, et al**. Stage I seminoma of the testis: long term results and toxicity with adjuvant radiotherapy. Tumori 1994; 80:141-5.
[61] **Bauman GS, Ventaken VM, Ago CT, et al**. Postoperative radiotherapy for stage I/II seminoma: results for 212 patients. Int J Radiat Oncol Biol. Phys 1998; 42: 313-7.
[62] **Giacchetti S, Raoul Y, Wibault P, Droz JP et al**. Treatment of stage I testis seminoma by radiotherapy: long-term results- a 30 years experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27: 3-9.
[63] **Fossa SD, Aass N, Kaahlus O**. Radiotherapy for testicular seminoma stage I: treatment results and long-term post-irradiation morbidity in 356 patients. Int J Radiat Oncol Biol. Phys 1989; 16:383-88.
[64] **Hay JH, Duncan W, Kerr GR**. Subsequent malignancies in patients irradiated in testicular tumours. Br J Radiol 1984;57: 597.
[65] **Coleman JM, Coleman RE, Turner AR, Radstone CR, Champion AE**. The management and clinical course of testicular seminoma: 15 years' experience at a single institution. Clin Oncol 1998; 10: 237-41.
[66] **Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T et al**. Long term outcome and cost in the manegement of stage I testicular seminoma. Can J Urol 2000; 7: 967-72
[67] **Read G, Johnston RJ**. Short duration radiotherapy in stage I seminoma of the testis: preliminary results of a prospective study. Clin Oncol 1993; 5(6): 364-6.
[68] **Thomas GM**. Management of metastatic seminoma: role of radiotherapy. In: Horwich A, ed. Testicular cancer: investigation and mnagement. London: Chapman and may,1991:117.
[69] **Reiter Wj, Brodowicz T, Alavi S, Zielinski CC, Kozak W et al**. Twelve-Year Experience with two courses of adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. J Clin Oncol 2001; 19:101-4.
[70] **Hultenschmidt B, Budach V, Genters K**. Results of radiotherapy for 230 patients with stage I-II seminomas. Strahlenther Onkol 1996; 172:186-92.

[71] **Akimoto T, Takahashi I, Takahashi M, et al**. Long term outcome of postorchiectomy radiation therapy for stage I and II testicular seminoma. Anticancer Res 1997; 17:3781-5.
[72] **Bamberg M, SchmidbergerH, Meisner C, Classen J, et al**. Radiotherapy for stages I and II A/B testicular seminoma. Int J Cancer 1999; 83:823-7.
[73] **Sogani PC, Perrotti M, Herr HW, Fair WR, Thaler HT, Bosl G. J** Clinical stage I testis cancer: long-term outcome of patients on surveillance. Urol 1998; 159:855-8.
[74] **Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, Horwich A, et al**. Risk factors for carcinoma in situ of the contralateral testis in patients with testicular cancer. An interim report. Eur Urol 1993; 23: 115-8.
[75] **Dieckmann KP, Skakkebaek NE**. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. Int J Cancer 1999; 83: 815-22.
[76] **de las Heras M**. Controversias actuales del seminoma testicular en estadio I. Oncología 1995; 18: 499-509.
[77] **Milosevic MF, Gospodarowicz M, Warde P**. Management of testicular carcinoma. Semin Surg Oncol 1999; 17:249-9.
[78] **Travis LB, Curtis RE, Storm H, May P, et al**. Risk of second malignant neoplasm among long-term survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst 1997; 89:1394-5.
[79] **Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Bergfeldt K, et al**. Treatment –associated leukemia following testicular cancer. J Natl Cancer Inst 2000; 92:1165-71.
[80] **Sengelov L, von der Maase H**. Radiotherapy in bladder cancer. Radiother Oncol 1999; 52: 1-14.
[81] **Hayter CRR, Paszat LF, Groome PA, et al**. A population –based study of the use and outcome of radical radiotherapy for invasive bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 45: 1239-45.
[82] **Gospodarowicz MK, Rider WD, Keen CW, et al**. Bladder cancer: Long-term follow-up results of pateints treated with radical radiation. Clin Oncol 1991; 3:155-161.
[83] **Naslum I, Nilsson B, Littbrand B**. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year follow-up of a randomized clinical trial. Acta Oncol 1994; 33:397.
[84] **Hoskin PJ, Saunders MI, Dische S. Hypoxic radiosensitizers in radical radiotherapy for patients with bladder carcinoma:** hyperbaric oxygen, misonidazole, and accelerated radiotherapy, carbogen, and nicotinamide. Cancer 1999; 86:1322-8.
[85] **Housset M, Maulard C, Chretien Y, et al**. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional –cell carcinoma of the bladder; a prospective study. J Clin Oncol 1993;11: 2150-57.
[86] **Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, et al**. Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. N Engl J Med 1993; 329: 1377-82.
[87] **Tester W, Caplan R, Heaney J, et al**. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase III trial 8802. J Clin Oncol 1996; 14: 1
[88] **Shipley WU, Kaufman DS, Heney NM, et al**. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group. J Clin Oncol 1998; 16:3576.
[89] **Herr HW**. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol 1999;162: 74-6.
[90] **Herr HW, Bajorin DF, Scher HI, Cordón-Cardo C, Reuter VE**. Can p53 help select patients with invasive bladder cancer for bladder preservation. J Urol 1999; 161; 20-3.
[91] **Dunst J, Sauer R, Schrott KM, Jun R, Wittekind C, et al.** Organ–sparing treatment of advanced bladder cancer: 10-year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30: 261-6.
[92] **Sauer R, Birkenhake S, Jun R, Wittekind C, Schrott KM, et al**. Efficacy of chemotherapy with platin derivates compared to radiotherapy alone in organ–sparing treatment of bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40: 121-7.
[93] **Kim HL, Steinberg GD**. The current status of bladder preservation in the treatment of muscle invasive bladder cancer. J Urol 2000; 164:627-632).
[94] **van der Werf-Messing BHP, Van Putten WLJ**. Carcinoma of the urinary bladder category T2,3 NX, M= treated by 40 Gy external irradiation followed by cesium 137 implant at reduced dose (50%). Int J Radiat Oncol Biol. Phys 1989; 16: 369-71.
[95] **Mazeron JJ, Crook J, Chopin D, et al**. Conservative treatment of bladder carcinoma by partial cystectomy and interstitial iridium 192. Int J Radiat Oncol Biol. Phys 1998; 15:1323-1330.
[96] **Jose CC, Price A, Norman A, Jay G, Huddart R, et al**. Hypofractionated radiotherapy for patients with carcinoma of the bladder. Clin Oncol 1999; 11:330-3.
[97] **Villà S**. Combinación de quimioterapia y radioterapia en el tratamiento conservador del carcinoma vesical infiltrante. Arch Esp de Urol 1999; 52: 614-24

[98] **Arias F, Domínguez MA, Martínez E, Illarramendi JJ**. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final reprt of a single institutional organ-sparing program. Int J Radiat Oncol Biol. Phys 2000; 47:373-8

[99] **Zapatero A, Martín de VidalesC, Marin A, Cerezo L, Arellano R, Rabadán M, Perez-Torrubia A**. Invasive bladder cancer: a single–institution experience with bladder–sparing approach. Int J Cancer 2000; 90: 287-94.

[100] **Sánchez-Martin FM, Palou J, Regalado R, Rubio J, et al**. BCG y radioterapia: la compatibilidad de 2 tratamientos conservadores para el tratamiento del cáncer de vejiga. Arch Esp Urol 1999; 52: 749-58

[101] **Casas F, Moreno F, Mallafré JM, Daniels M, et al**. El uso del iridio 192 en el cáncer de vejiga. Neoplasia 1995;12-1-3.

[102] **Casas F, Ferrer F, et al**. Carcinoma of the prostate (CP) in the elderly: therapeutic ratio of radical radiothetrapy. Radiother Oncol 2000; Estro-Mitre Congress 2000; supple;30-1.

[103] **Mayer R, Klemen H, et al.** Prostate cancer: hyperbaric oxygen for radiation –induced late effects. Radiother Oncol 2000; 57: S29**.**

[104] **Brenner DJ et al.** Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. Cancer 2000; 88:398-406.