Radioterapia Intraoperatoria (RIO)

Radioterapia intraoperatoria (electrones) en España: 20 años de implantación asistencial y contribución científica

F. A. Calvo Manuel

Introducción

La radioterapia intraoperatoria (RIO en España), con haces de electrones acelerados, tiene 20 años de implantación asistencial y producción científica. El primer paciente se trató en la Clínica Universitaria de Navarra el día 14 de Septiembre de 1984. Se trataba de un joven (20 años) con un sarcoma de Ewing en D₇ que recibió 10 Gy, en el tiempo quirúrgico de curetaje de su afectación neoplásica hemivertebral, con un haz oblicuado de electrones de 20 MeV. La columna dorsal fue estabilizada con instrumentación y fijación ortopédica y recibió los componentes terapéuticos al uso en sarcoma de Ewing localizado (radioterapia externa fraccionada y quimioterapia adyuvante). Este paciente está vivo y libre de sarcoma activo¹. El Dr. Casas identificó un precedente histórico de procedimiento RIO en la ciudad de Barcelona, descrito por los Dres. Comas y Prió. Esta referencia histórica ha sido publicada pormenorizadamente². Es emocionante comprobar el espíritu de superación y la inteligencia intuitiva de los pioneros. La paciente tratada en Barcelona, recibió RIO fraccionada sobre un lecho post-resección de un cáncer de cervix, superó su enfermedad y se perdió su seguimiento al emigrar a Argentina.

La RIO ha tenido una expansión progresiva en los últimos 20 años en España. Han contribuido a este desarrollo la formación de especialistas conocedores de la técnica y el análisis riguroso (disciplinado y crítico) de los datos clínicos generados. La RIO ha arraigado en ambientes hospitalarios receptivos a la complejidad asistencial y radioterapia de precisión para el tratamiento oncológico: los pilares que cimientan un programa institucional de RIO son la cirugía avanzada con criterio multidisciplinar; la disponibilidad de soporte anestésico intensivo; y el sentido de control de calidad en radiofísica³.

La Clínica Universitaria de Navarra⁴ y el Hospital General Universitario Gregorio Marañón⁵ han publicado su sistemática de implantación y criterios asistenciales. Es interesante destacar la necesidad de trabajo dosimétrico pre-RIO por

parte de los especialistas en radiofísica y la conveniencia de establecer y facilitar protocolos escritos (tipo *check-list*) con los diferentes colectivos profesionales implicados en el procedimiento RIO: físicos, técnicos en radioterapia, enfermería (quirófano, anestesia y radioterapia) y médicos especialistas (radio-quirúrgico-anestésico). El registro riguroso de los parámetros clínico-terapéuticos del procedimiento es decisivo para el ulterior análisis de resultados⁵.

Implantación asistencial

Descripción metodológica de implantación y desarrollo: hospitales universitarios

La RIO con electrones se ha realizado en 8 centros hospitalarios en España. Desde el punto de vista metodológico en todos se requiere transporte del paciente para la administración del componente RIO. Existen Unidades de tratamiento con aceleradores lineales semi-dedicados (transporte inferior a 20 metros). Los aplicadores que se emplean son de manufactura comercial o encargo individualizado. Existen referencias bibliográficas adecuadas respecto a la implantación metodológica de RIO en hospitales universitarios públicos y privados, que son un referente de consulta para activar nuevos proyectos.

Actividad asistencial: operatividad

Los centros sanitarios que han realizado procedimientos de RIO en España son: Clínica Universitaria de Navarra (1984), Instituto Oncológico de Guipúzcoa (1986), Hospital San Francisco de Asís (1991), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (1995), Hospital Ruber Internacional (1997), Clínica La Luz (2004) y Hospital Ramón y Cajal (2004). Los centros con mayor actividad asistencial superan los 500 procedimientos y realizan entorno a 2 tratamientos programados semanales.

Producción científica: publicaciones

Tesis doctorales

El título académico superior, que acredita nivel investiga-

TABLA I

Tesis doctorales (1991-2002) sobre RIO			
Autor (ref)	Año	# pacientes	Tema/cáncer
Santos M ¹	1991	385	Metodología
Benito C ¹¹	1992	94	Gástrico
Martínez R ⁶	1993	48	Cervix
Abuchaibe O ⁷	1992	61	Recto
Azinovic I ⁸	2000	72	Sarcoma
Aristu JJ ⁹	2000	104	Pulmón
Díez JA ¹⁰	2002	116	Recto

dor en la universidad española, es el de Doctor. La producción científica, en términos de Tesis Doctorales defendidas, es de particular relevancia al tratarse de un sistema altamente controlado y evaluado de investigación clínica.

La base de datos del Ministerio de Educación (TESEO) identifica 7 Tesis Doctorales sobre RIO defendidas en España en el periodo 1989-2003. La Tabla I describe los datos más relevantes de estos trabajos de investigación^{1, 6-11}.

Libros y capítulos de libros

Existen 3 textos¹²⁻¹⁴ estructurados para compendiar el conocimiento en RIO, con contenidos metodológicos y de resultados clínicos. El texto más moderno (1999) es exhaustivo y actualizado en su documentación sobre el uso de RIO: más de la mitad de sus capítulos están firmados por coautores españoles¹³.

En los tratados enciclopédicos sobre tratamientos del Cáncer (Oxford Textbook of Oncology)¹⁵ y Oncología Radioterápica (Principles and Practice of Radiation Oncology)¹⁶ de los últimos 20 años han escrito capítulos de revisión y puesta al día sobre RIO autores expertos españoles. Se trata de un esfuerzo de síntesis del conocimiento de importante valor pedagógico y fuente de consulta habitual de especialistas internacionales.

Revistas internacionales (factor de impacto)

Ha existido un interés sistemático por analizar y transmitir los resultados clínicos que se generaban al madurar experiencias clínicas en estadios de enfermedad y estrategias de tratamiento homogéneos, que incluían un componente RIO. Se trata de estudios orientados tipo ensayo clínico fase I-II respecto a una técnica especial de irradiación de previsión con escalada de dosis radioterápica en el contexto de cirugía resectiva y/o quimioterapia sistémica. La Tabla II describe la producción científica en 2 periodos de 10 años consecutivos. Hay que recordar que la RIO en España se implantó a mediados de los años ochenta, periodo en que se hacía también en muchos países Europeos (Francia, Italia, Alemania, Suecia, Austria, Holanda, Noruega, etc). La consulta a bases de datos de bibliografía médica (MedLine) compara favorablemente respecto a otros grupos internacionales, la productividad científica, en términos de publicaciones seleccionadas, de los grupos españoles activos en RIO en los últimos 20 años¹⁷⁻⁴⁴.

TABLA II

Publicaciones con factor de impacto sobre RIO generadas por expertos de instituciones sanitarias españolas			
Tema	Referencias	1984-1994	1994-2004
Metodología	17, 24, 28, 30, 5, 34	4	2
Cáncer de recto	18, 31, 37, 39, 40	2	3
Sarcomas	32, 44	1	2
Cáncer ginecológico	29, 38, 42	1	2
Cáncer de pulmón	22	1	-
Cáncer gástrico	20, 25, 33	2	1
Cáncer pediátrico	19, 23, 41	2	1
Cáncer de páncreas	35, 43	-	2
Efectos tardíos	26, 36	1	1
Cáncer de vejiga	21, 27	2	-
Cáncer de cabeza y cuello	42	-	1
Total	31	16	15

** Merecen el reconocimiento de co-autores de este artículo todos y cada uno de los profesionales sanitarios españoles que han contribuido al desarrollo de esta modalidad terapéutica. La RIO es primordialmente calidad técnica, esfuerzo de coordinación y superación de la complejidad, al servicio del paciente oncológico. El trabajo de los profesionales implicados en procedimientos RIO merece la identificación como "medicina excelente" en el contexto de oncología multidisciplinar.*

Relaciones institucionales: nacionales e internacionales

Informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica. Las fuentes utilizadas fueron Medline (WebSPIRS from Silverplatter, Versión 4.1 b2), Cochrane y las bases de datos de Tesis Doctorales Españolas (TESEO). La búsqueda incluyó los años 1990 a 1999, utilizándose las siguientes palabras clave: *intraoperative radiation therapy* y *clinical trial*. Se incluyeron en el estudio todos aquellos artículos, tanto en inglés como en castellano, que proporcionarían datos primarios originales⁴⁵.

El cáncer de páncreas es la enfermedad más frecuentemente tratada con RIO, aunque para conseguir un adecuado control local del tumor es recomendable la combinación de RIO, radioterapia externa postquirúrgica y quimioterapia. La aplicación de esta tecnología en el tratamiento del cáncer pancreático no presenta complicaciones serias, permitiendo a los pacientes completar la terapia. Se registran mejorías en la supervivencia clínicamente relevantes, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativas. En los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, la tasa global de respuesta y la supervivencia sin el proceso a los 25 meses fueron de 49,6 83,3%, respectivamente. Sin embargo, la incertidumbre relativa a los efectos adversos de la RIO sobre las vísceras torácicas limita el uso de la RIO en localizaciones tumorales en el tórax alto. Al parecer, la estrategia más favorable se sustenta en la combinación de quimioterapia con ambas formas de radioterapia, intraoperatoria y externa fraccionada.

La RIO ha mejorado la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico que presentaban invasión de serosa positiva, metástasis del ganglio linfático confinado dentro del grupo n_2 , n_3 o estadios II a III del tumor. Paralelamente algunos estudios concluyen que esta técnica es inefectiva en los pacientes con tumores gástricos más avanzados. En la terapia del cáncer de recto de alto riesgo local han mejorado las tasas de control local tras la aplicación de RIO; sin embargo, la progresión sistémica se cifra en no menos del 50%, aunque puede mejorar mediante quimioterapia. El cáncer colorrectal primario localmente avanzado constituye un buen modelo para comprobar el control local promovido por la RIO, que se muestra eficaz erradicando la recidiva local.

Grupo Español de RIO

En diversas ocasiones se ha trabajado de forma cooperativa entre 2 o más hospitales con programas RIO para analizar resultados en estadios de enfermedad tratados de forma homogénea en su componente RIO y en el tratamiento integral médico-quirúrgico. El cáncer de recto localmente avanzado es el modelo de enfermedad oncológica más analizado en este sistema de consorcio científico⁴⁶⁻⁴⁸. La actividad asistencial desarrollada por centro RIO españoles permitiría diseño de estudios prospectivos. Los sarcomas son entidades que permitirían análisis cooperativos de experiencia clínica, con el particular interés que tiene el estudio de los patrones de progresión de cáncer en radioterapia de precisión intensificada, intentando establecer la topografía de la recidiva loco-regional. El Grupo Español de RIO no tiene estructura jurídico-administrativa registrada.

España en la Sociedad Internacional de Radioterapia Intraoperatoria (ISIORT)

ISIORT reunió a expertos internacionales en RIO desde 1986, en programas científicos que recogía los avances más significativos cada 2 años (Ohio 1986, Innsbruck 1988, Kyoto 1990, Munich 1992, Lyon 1994, San Francisco 1996). El congreso fundacional tuvo lugar en Pamplona (1998) donde se presentaron 117 trabajos, procedentes de 12 países (3 continentes). Los resúmenes de las contribuciones al Congreso fueron recogidos en un número monográfico de la Revista de Medicina de la Universidad de Navarra: ISIORT'98. Rev Med Univ Navarra. Vol XLIII (nº extraordinario) 1-89, 1998.

Investigación, desarrollo e innovación

El Departamento de Cirugía y Medicina Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón ha desarrollado un prototipo de planificador dosimétrico para RIO. En síntesis se trata de un equipo informático que permite realizar cirugía virtual en imagen anatómica radiológica (TAC y RM) e introducir la reconstrucción dosimétrica de haces de electrones medidos en condiciones reales sobre aplicadores RIO de diferentes tamaños, finales biselados e inclinaciones del cabezal del acelerador. Esta reconstrucción dosimétrica podría lograrse en tiempo real en la propia sala de tratamiento, con visualización de diferentes opciones de energía del haz de electrones⁴⁹.

La Clínica Universitaria de Navarra³⁶ investigó por primera vez los efectos a largo plazo en supervivientes tratados con RIO (más de 5 años de seguimiento). Identificó que el riesgo de cáncer radio-inducido en programas RIO es mínimo (este dato cuestiona las publicaciones previas en modelos caninos). Así mismo, ha desarrollado un programa de braquiterapia de alta tasa de dosis peroperatoria como alternativa técnica y asistencia a la RIO con electrones⁵⁰.

El Hospital San Jaime es el primer centro español en incorporar un acelerador lineal portátil para RIO⁵¹.

Bibliografía

1. Santos M. Estudios clínicos con radioterapia intraoperatoria. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra 1991.
2. Casas FA, Ferrer F, Calvo FA. European historical note of intraoperative radiation therapy (IORT): a case report from 1905 (letter). *Radiother Oncol* 1997; 43:323-5.
3. Calvo FA, Hoekstra HJ, Lehnert T. Intraoperative radiotherapy: 20 years of clinical experience, technological development and consolidation of results. *Eur J Surg Oncol* 26 2000; (suppl A): 51-4.
4. Calvo FA, Escudé LL. Radioterapia intraoperatoria. *Rev. Med Univ Navarra*, 1985; 29:113-22.
5. Calvo FA, Santos JA, Lozano MA, Herranz R, López MA, Jiménez R, Gálvez M, García JI, Navia J. Radioterapia intraoperatoria: Desarrollo metodológico y experiencia clínica inicial. *Oncología* 1997; 20:435-43.
6. Abuchaibe O. Radioterapia intraoperatoria en cáncer colorrectal. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra. 1992.
7. Martínez-Monge R. Radioterapia intraoperatoria en cáncer de cervix. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra. 1993.
8. Aristu JJ. Radioterapia intraoperatoria en cáncer no microcítico de pulmón tratado con quimioterapia neoadyuvante. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra. 2000.
9. Azinovic I. Radioterapia intraoperatoria en sarcomas de partes blandas retroperitoneales y de extremidades. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra. 2000.
10. Díaz JA. Quimio-irradiación preoperatorio con radioterapia intraoperatoria en cáncer de recto localmente avanzado. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. 2002.
11. Benito C. Estudio clínico comparativo de tratamiento con cirugía, radioterapia intraoperatoria y radioterapia externa postoperatoria en el carcinoma gástrico localmente avanzado. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra. 1992.
12. Calvo FA, Santos M, Brady LW. Intraoperative Radiotherapy: Clinical experiences and results. Springer Verlag, Heidelberg. 1992.
13. Gunderson LL, Willett CG, Harrison LB, Calvo FA. Intraoperative Irradiation. Humana Press, Totowa 1999.
14. Dobelbower RR, Abe M, . Intraoperative Radiation Therapy. CRC Press Boca Raton, FL. 1989.
15. Gerard JP, Calvo FA. Specialized techniques: Intraoperative radiotherapy. En: *Oxford Textbook of Oncology*. Souhami RL, Tannok I, Hohenberger P, Horiot J-C (eds). 2nd Edition. Oxford University Press, Oxford 2002, pp 227-37.
16. Calvo FA, Meiriño R, Gunderson LL, Willett CG. Intraoperative radiation therapy. En: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Pérez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (eds). Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 4th edition, pp 428-56.

17. Calvo FA, Hanks GE. International Clinical Trials in Intraoperative Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14 (suppl 1):S111-S117.
18. Calvo FA, Martín Algarra S, Azinovic I, Santos M, Escude LL, Hernández JL, Zornoza G, Voltas J. Intraoperative radiotherapy for recurrent and/or residual colorectal cancer. *Radiother Oncol* 1989; 15:133-40.
19. Calvo FA, Sierrasesumaga L, Martín I, Santos M, Voltas J, Berian JM, Cañadell J. Intraoperative radiotherapy in the multidisciplinary treatment of pediatric tumors. *Acta Oncol* 1989; 28:257-60.
20. Calvo FA, Henríquez I, Santos M, Escude LL, Ortiz De Urbina D, Hernández JL, Zornoza G, Ahenke A, Voltas J. Intraoperative and external beam radiotherapy in advanced resectable gastric cancer: technical description and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:183-9.
21. Calvo FA, Henríquez I, Santos M, Abuchaibe O, Ortiz De Urbina D, Pardo J, Valerdez S, Zudaire J, Berian JM. Intraoperative and external beam radiotherapy in invasive bladder cancer: pathological finding following cystectomy. *Am J Clin Oncol* 1989; 13:101-6.
22. Calvo FA, Ortiz de Urbina D, Abuchaibe O, Azinovic I, Aristu J, Santos M, Escude LL, Herreros J, Llorens R. Intraoperative radiotherapy during lung cancer surgery: technical description and early clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:103-9.
23. Calvo FA, Ortiz de Urbina D, Sierrasesumaga L, Abuchaibe O, Azinovic I, Antillón F, Santos M, Cañadell J. Intraoperative radiotherapy in the multidisciplinary treatment of bone sarcoma in children and adolescents. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19:478-85.
24. Gerard JP, Calvo FA, Brailon G, Dubois JB, Guillemin C, Rousel A, Saint-Aubert B, Sentenac I. Radiotherapie per-operatoire en cancérologie. *Pathol Biol* 1991; 39:881-2.
25. Calvo FA, Aristu J, Azinovic I, Santos M, Abuchaibe O, Escude L, Martínez R, Tangco E, Voltas J, Hernández JL, Pardo F, Álvarez-Cienfuegos J. Intraoperative and external radiotherapy in resected gastric cancer: final report of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24:729-36.
26. Villa VV, Calvo FA, Bilbao JI, Azinovic I, Balen E, Hernández JL, Pardo F, Cienfuegos JA. Arteriodigestive fistula: a complication associated with intraoperative and external beam radiotherapy following surgery for gastric cancer. *J Surg Oncol* 1992; 49:52-7.
27. Calvo FA, Aristu J, Abuchaibe O, Rebollo J, Fernández Hidalgo O, Zudaire J, Berian JM, Azinovic I. Intraoperative and external preoperative radiotherapy in invasive bladder cancer: effect of neoadjuvant chemotherapy in tumor downstaging. *Am J Clin Oncol* 1993; 16:61-6.
28. Brady LW, Rotman M, Calvo FA. New advances in Radiation Oncology for gynecologic cancer. *Cancer* 1993; 71:1652-9.
29. Martínez-Monge R, Jurado M, Azinovic I, Aristu JJ, Tangco E, Viera JC, Berian JM, Calvo FA. Intraoperative radiotherapy in recurrent gynecological cancer. *Radiother Oncol* 1993; 28:127-33.
30. Calvo FA, Micaily B, Brady LW. Intraoperative radiotherapy: A positive view. *Am J Clin Oncol* 1993; 16:418-23.
31. Abuchaibe O, Calvo FA, Azinovic I, Aristu J, Pardo F, Álvarez-Cienfuegos V. Intraoperative radiotherapy in locally advanced recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26:859-67.
32. Calvo FA, Azinovic I, Martínez R, Aristu J, Abuchaibe O, Pardo F, Álvarez-Cienfuegos J, Berian JM, Cañadell J. Intraoperative radiotherapy for the treatment of soft tissue sarcomas of central anatomical sites. *Radiat Oncol Invest* 1995; 3:90-6.
33. Martínez-Monge R, Calvo FA, Azinovic I, Aristu JJ, Hernández JL, Pardo F, Fernández P, García-Foncillas J, Álvarez-Cienfuegos J. Patterns of failure and long term results in high-risk esophageal gastric cancer treated with postoperative radiotherapy with or without intraoperative electron boost. *J Surg Oncol* 1997; 66:24-9.
34. Calvo FA, Hoekstra HJ, Lehnert T. Intraoperative radiotherapy: 20 years of clinical experience, technological development and consolidation of results. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (suppl A):51-4.
35. Cienfuegos JA, Calvo FA. Analysis of intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (suppl A): S13 - S15.
36. Azinovic I, Calvo FA, Puebla F, Aristu J, Martínez-Monge R. Long-term normal tissue effects of intraoperative electron radiation therapy (IOERT): late sequelae, tumor recurrence and second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:497-504.
37. Calvo FA, Gómez-Espí M, Díaz González JA, Alvarado A, Cantalapiedra R, Marcos P, Matute R, Martínez NE, Lozano MA, Herranz R. Intraoperative presacral electron boost following preoperative chemoradiation in T3-4Nx rectal cancer: initial local effects and clinical outcome analysis. *Radiother Oncol* 2002; 62:201-6.
38. Martínez-Monge R, Jurado M, Aristu JJ, Moreno M, Cambeiro M, Pérez-Ochoa A, López García G, Alcazar JL. Intraoperative electron beam radiotherapy during radical surgery for locally advanced and recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82:543-83.
39. Martínez-Monge R, Nag S, Martín EW. Three different intraoperative radiation modalities (electron beam, high-dose-rate brachytherapy, and iodine-125 brachytherapy) in the adjuvant treatment of patients with recurrent colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1999; 86:236-47.
40. Nag S, Martínez-Monge R, Martín EW. Intraoperative electron beam radiotherapy in recurrent colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 1999; 72:66-71.
41. Nag S, Retter E, Martínez-Monge R, Bauer CJ, Klopfenstein K, Ruyman FB. Feasibility of intraoperative electron beam radiation therapy in the treatment of locally advanced pediatric malignancies. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32:382-4.
42. Jurado M, Martínez-Monge R, García-Foncillas J, Azinovic I, Aristu J, López-García G, Brugarolas A. Pilot study of concurrent cisplatin, 5-fluorouracil, and external beam radiotherapy prior to radical surgery +/- intraoperative electron beam radiotherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 74:30-7.
43. Aristu J, Canon R, Pardo F, Martínez-Monge R, Martín-Algarra S, Ordoñez JM, Villafranca E, Moreno M, Cambeiro M, Azinovic I. Surgical resection after preoperative chemoradiotherapy benefits selected patients with unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2003; 26:30-6.
44. Azinovic I, Martínez-Monge R, Javier AJ, Salgado E, Villafranca E, Fernández HO, Amillo S, San Julian M, Villas C, Manuel AJ, Calvo FA. Intraoperative radiotherapy electron boost followed by moderate doses of external beam radiotherapy in resected soft tissue sarcomas of the extremities. *Radiother Oncol* 2003; 67:331-7.
45. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nº 22. Radio-terapia Intraoperatoria. Agencia de Evaluación de Tecnologías

- Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1999.
46. Azinovic I, Calvo FA, Santos M, Aristu J, Martínez-Monge R, Ortiz De Urbina D. Intense Local therapy in primary rectal cancer: multi-institutional results with preoperative chemo-radiation therapy plus IORT. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 3:196-199.
 47. Azinovic I, Calvo FA, Santos M, Aristu J, Martínez-Monge R, Ortiz De Urbina D. IORT in primary rectal cancer (T3-4Nx): multi-institutional experience with conventional treatment sequence. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 31:193-5.
 48. Díaz-González JA. Topografía de la recidiva pélvica con radioterapia intraoperatoria en cáncer de recto. Simposio. XII Congreso de la Asociación Española de Radioterapia y Oncología. *Rev Oncología* 2003; 5 (sup.4).
 49. Desco M, López J, Calvo FA, Santos A, Santos JA, Del Pozo F, García Barreno P. Simulated surgery on computed tomography and magnetic resonance images: an aid for intraoperative radiotherapy. *Comp Aid Surg* 1997; 2:333-9.
 50. Martínez-Monge R. Comunicación personal.
 51. Azinovic I. Comunicación personal.