
Papel de la radioterapia en el siglo XXI

Role of radiotherapy in the XXI century

M. A. Domínguez, M. Rico, M.T. Vila

RESUMEN

En los últimos veinte años el extraordinario auge de la informática ha permitido desarrollos tecnológicos trascendentales al servicio de la precisión en los tratamientos radioterápicos: en la obtención de imágenes en tres dimensiones, en los sistemas de planificación y en las unidades de irradiación. De manera que en menos de dos décadas se ha pasado de la radioterapia en dos dimensiones (RT 2D) a la radioterapia conformada en 3D (RTC3D) y a la modulación de la intensidad de la radiación para la máxima conformación (IMRT).

La alta precisión en la entrega de la radiación ajusta la dosis prescrita al volumen blanco preservando mejor los tejidos sanos adyacentes. De manera que se puede aspirar a mejorar el índice terapéutico en dos sentidos, bien disminuyendo la toxicidad tardía cuando esta es un problema de suficiente entidad o escalando la dosis en el volumen blanco para aumentar el control tumoral sin provocar más la toxicidad.

Un último componente en llegar a la radioterapia del presente resulta de importancia capital: la imagen guiada, que permite dirigir los haces de irradiación adaptándolos a los posibles cambios de posición del volumen blanco antes o durante el tratamiento.

Palabras clave. Radioterapia con intensidad modulada (IMRT). Radioterapia conformada 3D (RTC3D). Radioterapia guiada por la imagen (IG-RT). IG-IMRT. Braquiterapia.

ABSTRACT

In the last twenty years the extraordinary rise of information technology has made possible key technological developments at the service of precision in radiotherapy treatments: in obtaining three-dimensional images, in systems planning and in radiation units. Thus in less than two decades there progress has been made from radiotherapy in two dimensions (RT 2D) to 3D conformal radiotherapy (3DCRT) and to modulation of intensity modulated radiotherapy for maximum conformation (IMRT).

High precision in radiation delivery adjusts the prescribed dosage to the white volume, better preserving the adjacent healthy tissue. It is thus possible to aspire to improving the therapeutic index in two respects, either reducing late toxicity when this is a problem of sufficient scale, or scaling the dosage in the white volume in order to increase tumour control without provoking further toxicity.

A final component in reaching the present state of radiotherapy is of capital importance: the guided image which makes it possible to direct the beams of radiation, adapting them to the possible changes of position of the white volume before or during treatment.

Key words. Intensity Modulated radiotherapy (IMRT). 3D conformal radiotherapy (3DCRT). Image-guided radiotherapy (IG-RT). IG-IMRT. Brachytherapy.

An. Sist. Sanit. Navar. 2009; 32 (Supl. 2): 5-12

Servicio de Oncología Radioterápica.
Hospital de Navarra. Pamplona.

Correspondencia

Miguel Ángel Domínguez Domínguez
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital de Navarra
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno. 848428487
E-mail: mdomingd@cfnavarra.es;
madinguez1@ono.com

INTRODUCCIÓN

En 1895 el físico alemán Wilhelm Röntgen (1845-1923) descubrió los rayos X en Würzburg. Un año después Henry Becquerel (1852-1908) hizo lo propio con la radiactividad natural y en 1898 Marie Curie (1867-1934) descubrió el radio. Tres hitos históricos, relacionados con el arranque del empleo de las radiaciones ionizantes para el tratamiento de los tumores malignos, antes de finalizar el siglo XIX.

En los años pioneros que siguieron a estos hechos, remontándonos hasta once décadas, la radioterapia dependía de radiaciones de baja energía con capacidad de penetración muy limitada, no existían ni conceptos dosimétricos mínimamente seguros ni procedimientos fiables para delimitar la localización tumoral y los conocimientos que sustentaban el plan de tratamiento o las deducciones pronósticas eran cuando menos inciertos, más frágiles cuanto más alejados del siglo XXI nos situemos^{1,2}.

En las primeras décadas, los hallazgos que progresivamente han ido engrosando el conjunto de conocimientos científicos que sostienen el empleo terapéutico de las radiaciones ionizantes se sucedieron al azar. Frente a esta evolución casual en los comienzos y a la lentitud del desarrollo a partir de los años cincuenta y hasta finales de los ochenta, en los últimos años las soluciones a las dificultades inherentes a la necesidad de depositar la radiación con precisión en el tumor, preservando al mismo tiempo los tejidos sanos adyacentes, se han sucedido aceleradamente, con la misma velocidad que se detectan necesidades no cubiertas todavía y amenazas potenciales.

EVOLUCIÓN DE LA RADIOTERAPIA

Muchos elementos desconocidos fueron objeto de estudio intensivo en los primeros sesenta años de radioterapia, resultando que a mediados del siglo pasado disponíamos ya de sistemas para la dosimetría, de herramientas para la planificación a mano del tratamiento en dos dimensiones

(2D), de haces de megavoltaje básicos, procedentes de unidades de cobaltoterapia y de los primeros aceleradores lineales (AL) y de la tomografía convencional, que ampliaba la información aportada por la radiología al revelar la disposición de los tejidos en cortes transversales, permitiendo evaluar la atenuación de los haces de irradiación al atravesar un compartimento anatómico^{1,2}.

Sin embargo, el avance más trascendental precedente del diagnóstico por imágenes hay que situarlo en 1972, año señalado comúnmente como el de la incorporación de la tomografía computarizada (TC) comercial a la práctica médica³. En pocos años la TC se incorporó a la planificación de la radioterapia, significando una revolución no sólo en el campo del diagnóstico sino también en el del tratamiento.

Aunque la computarización había llegado a la planificación radioterápica en los años 60, ésta continuó siendo en 2D casi dos décadas todavía. No fue hasta disponer del TC y ya en los años 80, con su utilización sistemática para obtener información en 3D del tumor y de su relación con las estructuras adyacentes, procesable con programas informáticos específicos, cuando la radioterapia conformada tridimensional (RTC3D) comenzó a ser objeto de estudio sistemático y a estandarizarse para los tratamientos con intención curativa^{4,6}. En definitiva, se empieza a planificar el tratamiento con la misma intención con la que se administra: para distribuir la dosis de irradiación homogéneamente en un volumen blanco. La posibilidad de planificar en 3D permite diseñar haces de irradiación para obtener distribuciones de dosis con la forma del volumen blanco (conformadas).

La conformación no sigue evidentemente la ley del todo o nada. Es más bien un proceso graduable, por el que se puede llegar a una conformación optimizada o incluso máximamente optimizada cuando la forma de las isodosis de irradiación dibuja con precisión extrema el contorno del volumen blanco. Para optimizar al máximo la conformación se requieren numerosos haces incidiendo sobre el volumen seleccio-

nado, frente a los dos a cuatro haces convencionales, o sólo a algunos más para una conformación 3D menos fina. En el proceso de elección del grado de optimización debe analizarse el coste beneficio, balanceando la reproducibilidad del plan de tratamiento en cada sesión y el tiempo de duración de las mismas, entre otros factores, frente a la ganancia terapéutica con el aumento de la conformación.

Por otra parte se alcanza, también en los años 80, un desarrollo en la evolución de las computadoras y microprocesadores que los dota de la velocidad necesaria para obtener los cálculos en los planes de tratamiento prácticamente en tiempo real (exceptuando obviamente los cálculos por el método Monte-Carlo)⁷. De esta manera encajan las piezas –TC para planificación y programas informáticos en ordenadores potentes– que han posibilitado el progreso en la planificación de la RTC3D, en el tiempo en el cual la planificación inversa está dando sus primeros pasos.

Las imágenes funcionales no se incorporaron al arsenal de medios útiles para la delimitación de los volúmenes blanco en radioterapia ni tan siquiera en los últimos años del pasado siglo, a pesar de estar disponibles para el diagnóstico desde los años 60, diez años antes que la TC. Sin embargo, conscientes actualmente de que el comportamiento funcional de los tejidos resulta crucial para localizar sus márgenes, progresivamente se están utilizando cada vez más el PET y otras técnicas funcionales en la obtención de información para la planificación de los tratamientos radioterápicos, de tal manera que el estudio del comportamiento funcional de los tejidos se ha convertido en objetivo preferente de la investigación en radioterapia⁸.

Otra evolución fundamental hacia la radioterapia de alta precisión se gestó en los últimos años del siglo XX y está actualmente disponible comercialmente para la práctica clínica habitual y en pleno desarrollo. Se trata de la radioterapia con intensidad modulada (IMRT). La teoría fue expuesta primero por Brahme alrededor de 1982⁹ pero no encontró soporte técnico

para su desarrollo hasta 1992¹⁰. Desde un punto de vista práctico su desarrollo está ligado al de los colimadores multiláminas (MLC), ideados en 1965 para substituir a los bloques de colimación secundaria que colocados en la salida del haz servían para conformar la sección transversal del mismo a la forma del volumen blanco en ese plano. Con los MLC en los AL se pudo disponer automáticamente de haces irregulares para avanzar en la RTC3D y además, con el tiempo y progresando en el grado de computarización de los mismos, de la herramienta definitiva para la expansión de la IMRT¹¹.

La IMRT permite el máximo grado de conformación entre la dosis administrada (la forma de las isodosis seleccionadas) y el volumen blanco. Puede considerarse el desarrollo lógico para obtener la máxima optimización en la RTC3D: modular o ajustar la intensidad de la dosis prescrita para un volumen determinado, atendiendo también a las variables que presenta el tejido que debe atravesar cada haz de irradiación en el sentido de fluencia del mismo. Si la RTC3D esculpe las isodosis con la forma del volumen blanco en la sección perpendicular a la dirección del haz, con la IMRT se aporta el relieve al cuadro resultante.

Esta conformación en 3D para cada uno de los haces incidentes permite ajustar las dosis de irradiación a los límites cóncavos del volumen blanco, preservando tejidos sensibles que se acercan tanto a la diana del tratamiento como la pared posterior del recto a la próstata o la médula espinal a las vértebras.

Para conseguir IMRT con los AL el MLC configura en cada haz las divisiones que sean necesarias (segmentos), cada una de ellas con la forma que convenga, para conseguir los objetivos del tratamiento. Y lo hace de manera estática, *step-and-shoot*, o dinámicamente, de manera que la entrega de energía se realiza apagando y disparando una vez por cada segmento, tantas veces para un haz como segmentos contenga, en el primer caso o de manera continua en el segundo. Además la IMRT dinámica permite irradiar mientras el brazo gira, con

haces en arco, bien con arcos parciales o, actualmente, realizando arcos completos y más rápidos (Elekta VMAT y RapidArc™ de Varian).

La IMRT basada en los movimientos de los MLC incorporados en los AL es la más extensamente utilizada hoy día, desplazadas otras opciones por menos interesantes comercialmente o por menos versátiles –la del colimador de la empresa NOMOS *multi-leaf intensity-modulating collimator* (MIMiC) o las más primitivas con compensadores metálicos–. Estuvo disponible desde 1993 en algunas instituciones utilizándose en investigación y desde 1997 está aprobada para la práctica clínica. Desde el año 2000 se incorporó a la práctica radioterápica habitual y las últimas mejoras como el RapidArc™ están aprobadas por la FDA sólo desde 2008.

Pero, además, dos procedimientos alternativos, no ligados a los AL clásicos, se han desarrollado para IMRT desde 1992, de manera independiente entre sí. Se trata de la tomoterapia helicoidal¹² empleada en tratar pacientes desde 2002, y el robótico *Accuray Cyberknife* (Sunnyvale, CA)¹³. Ambos reúnen características peculiares y únicas, que destacan de forma entusiasta sus partidarios, porque resuelven con brillantez problemas antiguos en el campo que nos ocupa. Por ejemplo, la tomoterapia es ideal para la irradiación corporal total, que habitualmente se administra laboriosa y dificultosamente con los AL estándar, basados en un brazo giratorio. El *Cyberknife*, por su parte, está concebido para seguir con el haz de irradiación, por medio de un complejo dispositivo de obtención de imágenes en feedback con la emisión de radiación, los cambios de posición durante el tratamiento (intrafracción) del blanco.

De esta manera llegamos a otro aspecto crucial: la movilidad del blanco entre o intrafracciones. De entenderla, medirla y controlarla depende el siguiente paso en la optimización de la precisión en la entrega de la radiación. De alguna manera, con el progreso tecnológico que los equipos que hemos venido revisando han incorporado, se llega a garantizar la exactitud de este

proceso en un paciente inmóvil en su integridad y en sus órganos y estructuras internas. Es decir, en un paciente inexistente. El desafío para el presente y el futuro inmediato es el desarrollo de la RT guiada por la imagen y más concretamente la IMRT guiada por la imagen (IG-IMRT). Aunque quizás fuera más realista plantearlo de otra manera: la IMRT no tiene sentido si no es IG-IMRT. En efecto, la precisión en los bordes del volumen irradiado que se persigue con la IMRT, se justifica si mejora del índice terapéutico. Si para asegurar la cobertura de un blanco móvil hay que aumentar los márgenes de seguridad estamos en el camino de perder el beneficio conseguido con la precisión en la entrega.

Afortunadamente los medios técnicos para asegurar la posición del blanco antes de cada fracción y durante la administración del tratamiento van llegando a la práctica diaria y son objeto creciente de investigación. Disponemos de TAC 4D para la planificación del tratamiento, de dispositivos electrónicos en los AL para obtener imágenes planas, con megavoltaje y con kilovoltaje, y en 3D –*cone-beam* CT con megavoltaje (MVCT) y con kilovoltaje (kVCT)– y de métodos variados para medir el desplazamiento de los volúmenes blanco y de los órganos de riesgo así como para irradiar el volumen blanco donde realmente se encuentra en cada momento del tiempo que dura el tratamiento¹⁴.

En otra vertiente de la radioterapia está la braquiterapia, como la radioterapia externa iniciada desde muy antiguo, casi con el descubrimiento del radio, venido a ser el primer radioisótopo manejable para irradiar los tumores desde dentro, insertado en los tejidos o colocado en cavidades. Sobre los avances en su implementación una frase tópica, pero completamente ajustada a la realidad: la braquiterapia actual sería irreconocible por los especialistas de hace 30 años¹⁵.

Y es así porque ha sido mejorada con muchos de los componentes utilizados para optimizar la radioterapia externa que hemos venido mencionando y con otros desarrollos que le son propios. Entre los

primeros la planificación 3D guiada por la imagen y el empleo de alta tasa de dosis fraccionadamente y entre los propios las unidades de carga diferida y remota para tratamientos de alta tasa y pulsados y la planificación en tiempo real para los implantes permanentes¹⁶.

Por último, este repaso cronológico a los progresos en radioterapia no puede olvidarse de la radioterapia con partículas cargadas, protones o iones pesados. Pese a que, según los datos a diciembre de 2008 del *Particle Therapy Co-Operative Group* (PTCOG), sólo 70061 pacientes se han tratado con hadrones cargados (61.122 con protones y el resto con otros iones), frente a los millones de pacientes tratados con fotones en más de una centuria, y pese a la existencia sólo de 29 instituciones con aceleradores de partículas pesadas para tratamientos –ninguna en España– frente a las miles que cuentan con instalaciones de radioterapia con fotones, las distribuciones de dosis que se obtienen con iones son indiscutiblemente mejores que las mejores obtenidas con fotones. Y aunque los equipos de aceleración son inicialmente más costosos, posiblemente no resulten a la larga más caros si las sumas de costes se realizan adecuadamente¹⁷.

SITUACIÓN ACTUAL

Los progresos tecnológicos recogidos hasta ahora dominan en el desarrollo actual de la radioterapia y ofrecen perspectivas de futuro en estudio o inexploradas todavía. Han sido seleccionados basando la valoración de los mismos en una doble vertiente: en su posición en la práctica clínica diaria y en la carga investigacional que mueven. Por otra parte, la inevitable restricción de espacio ha hecho que otros aspectos ligados al desarrollo tecnológico y/o al estado del arte en radioterapia se hayan quedado fuera de este intento de actualizar las posibilidades de la radioterapia. Valgan como ejemplos la radioterapia intraoperatoria, la radioquimioterapia –en estos momentos de primera elección en muchos tumores sólidos o hematológicos,

en adultos o en niños– o la radioterapia con radionúclidos marcados.

El PET es una modalidad de imagen funcional excelente pero tiene limitaciones inherentes a su resolución espacial y a la falta de especificidad del radiofármaco FDG para lesiones tumorales malignas. Aunque no proporciona, por sí sólo, información anatómica suficiente para la localización exacta de las lesiones, los equipos híbridos PET/TC, disponibles desde 1991, han resuelto estas limitaciones: con una exploración única al paciente se logra la fusión de las imágenes metabólicas del PET con las imágenes morfo-anatómicas del TC.

Se han seleccionado los tumores de cabeza y cuello como un modelo especialmente interesante para detectar el valor añadido por el PET, dada la complejidad de su anatomía y la presencia de numerosas estructuras normales con intensidad de captación variable de FDG¹⁸. Datos de la literatura ponen de manifiesto un aumento del volumen tumoral detectable (GTV) hasta en un 20% de los casos si se emplea PET/TC frente TC¹⁹. Sin embargo, es necesario unificar criterios para estandarizar el manejo de las imágenes en los planificadores a la hora de contornear los límites del tumor²⁰. Especialmente interesante es la utilización del PET/TC en casos de recidivas en compartimentos ya irradiados en los que las imágenes de CT o RM pueden no resultar adecuadas para delimitar los márgenes de la tumoración con la precisión necesaria. En conjunto, son necesarios estudios clínicos diseñados expresamente para cuantificar el impacto del PET/TC en la planificación del tratamiento radioterápico y su repercusión en las tasas de control local y supervivencia.

La IMRT ha experimentado un desarrollo acelerado en la última década, con repercusión en la práctica clínica casi inmediata²¹. En los cánceres de cabeza y cuello, cuando para la irradiación con RT2D se requiere la inclusión de las glándulas parótidas, también aparece claramente beneficio en la calidad de vida y en la xerostomía²². En los carcinomas de próstata la ganancia con la escalada de dosis que permite la

IMRT se ha concretado ya en excelentes resultados en el control libre de progresión bioquímica^{23,24} mientras que en los carcinomas de mama la reducción de dosis en el miocardio, según cálculos basados en modelos probabilísticos deductivos a falta de datos definitivos con un seguimiento mayor, aportará una disminución en el daño cardíaco²⁵. En otro orden de cosas, el cáncer de mama se muestra como un buen modelo para implementar una IMRT menos compleja y costosa, con planificación directa y basada en soluciones-tipo para haces convencionales²⁶ todo probablemente sin merma para sus efectos beneficiosos.

Aunque en la mayoría de los centros la IMRT se administra a partir de AL con MLC, ambos convencionales, existen otras formas de modular la intensidad de dosis de la irradiación, con colimadores especiales instalados en los AL (por ejemplo los colimadores binarios MIMiC de NOMOS) y tiene gran importancia la evolución en los dispositivos que incorporan los equipos de IMRT para la obtención de imágenes que monitoricen el proceso de entrega de la irradiación. Otras unidades para IMRT rediseñan completamente el sistema de emisión de la radiación. Los dos más comercialmente disponibles son el Hi-Art (*Tomotherapy Inc, Madison, WI*) y el AL robótico (*Accuray, Sunnyvale, CA*), este último con sistema de seguimiento externo del blanco durante la irradiación.

Tradicionalmente este problema se ha resuelto dando un margen de seguridad al volumen blanco para contener las posiciones extremas del mismo. Igualmente se descontaban los errores sistemáticos en el posicionamiento –principalmente diferencias surgidas entre la planificación y el tratamiento– y los errores aleatorios que se generan durante el tratamiento. Estas soluciones resultan en volúmenes de irradiación significativamente agrandados en relación al volumen blanco, con el consiguiente incremento del riesgo para los tejidos sanos adyacentes, mayor cuanto más sensibles sean estos a la irradiación, o para el control tumoral, si la alternativa ha sido disminuir la dosis en el blanco para

evitar toxicidades. Se están utilizando actualmente sistemas para liberar la irradiación siempre en el mismo momento de la respiración, por tanto con el blanco en la misma ubicación, si ésta sólo depende de los movimientos respiratorios: enseñando al paciente a limitar los movimientos respiratorios; obteniendo los contornos del blanco con TC4D, que permiten determinar la situación espacio-tiempo del blanco y planificar el tratamiento con un margen “inteligente” o con técnicas de entrega de la irradiación en el mismo momento respiratorio (*gating*), utilizando la posición de marcadores luminosos superficiales detectables por el sistema para deducir el momento de la respiración, y “disparando” sólo en el tiempo seleccionado²⁷ como con el sistema de *Varian Realtime Position Management* (RPM). Otra forma, más intuitiva pero también técnicamente más complicada y más dependiente de desarrollos futuros consiste en seguir el recorrido del blanco con el haz de irradiación (*tracking*), con marcadores bien intratumorales o localizados más superficialmente²⁸⁻³⁰.

Las técnicas de alta precisión en la administración de la irradiación que venimos analizando no fructifican sin soluciones para disponer de imágenes en las unidades de tratamiento, en 2D y en 3D³¹. El decálogo para el perfeccionamiento futuro de la radioterapia se podría resumir en un mandamiento: mejores imágenes...³² para guiar los tratamientos en tiempo real.

La braquiterapia acerca las fuentes emisoras de radiación hasta los volúmenes tumorales³³ y la radiación con hadrones cargados³⁴, depositando la energía muy selectivamente en el volumen diana, gracias a las características físicas de sus haces de irradiación. Mientras que no existe ningún acelerador de partículas pesadas en España y sólo 29 instituciones en el mundo cuentan con ellos, la braquiterapia está en la cartera de servicios de miles de centros en todo el mundo y es pieza fundamental del tratamiento curativo de tumores tan prevalentes como los carcinomas de próstata, los cánceres ginecológicos o los tumores malignos de la mama.

CONSIDERACIONES FINALES

El progreso tecnológico en radioterapia en los últimos 30 años ha sido espectacular: en los medios para obtención de imágenes incorporados a las distintas etapas del proceso radioterápico, en los programas de planificación y en los equipos para entregar la radiación. Estos avances han puesto al alcance de muchos pacientes tratamientos radioterápicos de alta precisión que ofrecen perspectivas de producirse con menor toxicidad y de mejorar el control tumoral.

Mientras el futuro, incluso a medio plazo, resulta imprevisible, la posibilidad de irradiar el volumen blanco donde realmente se encuentra en cada momento del tiempo que dura el tratamiento, siguiéndolo en sus movimientos con un haz de intensidad modulada para obtener la máxima conformación, ya existe aunque debe perfeccionarse.

En la otra cara de la moneda, esta avalancha de cambios ha llegado al día a día, en muchas instituciones, sin distancia para adecuar las estructuras y el funcionamiento de los servicios implicados, que frecuentemente se ven desbordados, sin el tiempo ni las personas necesarios para hacer rendir los "talentos" que la ciencia ha puesto en nuestras manos. Rentabilizar los talentos en vez de enterrarlos: eh aquí un reto a nuestro alcance, de repercusión no menor que la de los avances que están por llegar. Más vale pájaro en mano...

BIBLIOGRAFÍA

1. LAUGHLIN JS. Development of the technology of radiation therapy. *Radiographics* 1989; 9: 1245-1266.
2. WEBB S, EVANS P. Innovative techniques in radiation therapy: Editorial, Overview, and Crystal Ball Gaze to the Future. *Seminars in Radiation Oncology* 2006; 4: 193-198.
3. WEBB S. From the Watching of Shadows-The Origins of Radiological Tomography. Bristol, IOP Publishing, 1990.
4. SCHLEGEL W, MAHR A. 3D Conformal Radiation Therapy. Heidelberg, Springer, 2002.
5. VAN DYKE J. The modern technology of radiation oncology-A compendium for medical physicists and radiation oncologists. Madison, WI, Medical Physics Publishing, 1999.
6. TAKAHASHI S. Conformation radiotherapy: Rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. *Acta Radiol Suppl* 242, 1965.
7. WEBB S. The physics of conformal radiotherapy-advances in technology. Bristol, IOP Publishing, 1997.
8. GRÉGOIRE V, BOL A, GEETS X, LEE J. Is PET-based treatment planning the new standard in modern radiotherapy? The head and neck paradigm. *Semin Rad Oncol* 2006; 16: 232-238.
9. BRAHME A, ROOS JE, LAX I. Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. *Phys Med Biol* 1982; 27: 1221-1229.
10. STERNICK ES. The theory and practice of intensity modulated radiation therapy. Madison, WI, Advanced Medical Publishing, 1997.
11. WEBB S. Contemporary IMRT-Developing physics and clinical implementation. Bristol, IOP Publishing, 2004.
12. MACKIE TR, RUCHALA K, OLIVERA G et al. Overview of helical tomotherapy. *Proceedings of the 14th International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy. ICCR, Seoul, 2004*, pp 200-203.
13. LEVIN S. Accuray: Tightly targeting tumours. *Windhover's in vivo. Bus Med Report* 2001; 19: 1-12.
14. JIANG SB. Radiotherapy of mobile tumours. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16: 233-242.
15. MOULD RF. A Century of X-rays and Radioactivity in Medicine-With Emphasis on Photographic Records of the Early Years. Bristol, IOP Publishing, 1993.
16. HOSKIN PJ, BOWNES P. Innovative technologies in radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16: 203-211.
17. SUIT H. The Gray Lecture 2001: Coming technical advances in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 798-809.
18. ARIAS DE LA VEGA F, GARCÍA-VELLOSO MJ, ASÍN G, RICO M, VILA MT, CHICATA V. Estado actual del PET en los tumores de cabeza y cuello: impacto en la planificación del tratamiento radioterápico. *An. Sist. Sanit. Navarra* 2009; 32 (Suplem 2): 73-84.
19. CONNELL CA, CORRY J, MILNER AD, HOGG A, HICKS RJ, RISCHIN D et al. Clinical impact of, and prognostic stratification by, F-18FDG-PET/CT in head and neck mucosal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007; 29: 986-995.
20. MACMANUS M, NESTLE U, ROSENZWEIG KE, CARRIO I, MESSA C, BELOHLAVEK O et al. Use of PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol* 2009; 1: 85-94.

21. MANTEROLA A, ROMERO P, ASÍN G, RICO M, SOLA A, VILA MT. Aplicación clínica de la radioterapia de intensidad modulada. *An. Sist. Sanit. Navarra* 2009; 32 (Suplem 2): 21-31.
22. VERGEER MR, DOORNAERT PA, RIETVELD DH, LEEMANS CR, SLOTMAN BJ, LANGENDIJK JA. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a non-randomized prospective study using a standardized follow up program. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1-8.
23. ZELEFSKY M, CHAN H, HUNT M, YAMADA Y, M-SHIPPIY A, AMOLS H. Long-term outcome of high-dose intensity-modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 176: 1415-1419.
24. ZELEFSKY MJ, FUKS Z, HUNT M, YAMADA Y, MARION CH, LING CC et al. High-dose intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1111-1116.
25. HURKMANS CW, CHO BC, DAMEN E, ZIIP L, MIJNHEER BJ. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radioter Oncol* 2002; 62: 163-171.
26. BECKHAM WA, POPESCU C, PATENAUDE V, WAI E, OLIVOTTO IA. Is multibeam IMRT better than standard treatment for patients with left-sided breast cancer? *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007; 69: 918-924.
27. FORD EC, MAGERAS GS, YORK E, ROSENZWEIG K, WAGMAN R, LING C et al. Evaluation of respiratory movement during gated radiotherapy using film and electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 522-531.
28. HARADA T, SHIRATO H, OGURA S, OIZUMI S, YAMAZAKI K, SHIMIZU S et al. Real-time tumor-tracking radiation therapy for lung carcinoma by the aid of insertion of a gold marker using bronchofiberscopy. *Cancer* 2002; 95: 1720-1727.
29. SHIRATO H, HARADA T, HARABAYASHI T, HIDA K, ENDO H, KITAMURA K et al. Feasibility of insertion/ implantation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 240-247.
30. IMURA M, YAMAZAKI K, SHIRATO H, ONIMARU R, FUJINO M, SHIMIZU S et al. Insertion and fixation of fiducial markers for setup and tracking of lung tumors in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20205; 63: 1442-1447.
31. ROMERO P, VILLAFRANCA E, RICO M, MANTEROLA A, VILA MT, DOMÍNGUEZ MA. Radioterapia guiada por imagen. Impacto clínico. *An. Sist. Sanit. Navarra* 2009; 32 (Suplem 2): 33-37.
32. VERELLEN D. *Estro Teaching course on IMRT and other Conformal Techniques in Practice*. Comunicación personal 2009.
33. VILLAFRANCA E, ROMERO P, SOLA A, ASÍN G, RICO M, VILA MT. Braquiterapia guiada por imagen. *An. Sist. Sanit. Navarra* 2009; 32 (Suplem 2): 51-59.
34. LOZARES S, MAÑERU F, PELLEJERO S. Radioterapia con partículas pesadas. *An. Sist. Sanit. Navarra* 2009; 32 (Suplem 2): 85-95.