

RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT)

INTENSITY MODULATION RADIATION THERAPY (IMRT)

DR. ANTONIO SOLA V. (1)

1. UNIDAD DE RADIOTERAPIA, CENTRO DE CÁNCER CLÍNICA LAS CONDES.
PROFESOR ADJUNTO, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CHILE.

Email: asola@clc.cl

RESUMEN

La radioterapia es un tratamiento efectivo en el manejo del cáncer. Es responsable de mejorar significativamente el control locorregional, la supervivencia global y la calidad de vida en múltiples tumores. Históricamente, sin embargo, sus complicaciones agudas y crónicas han reducido estos beneficios. La incorporación de la computación a la radioterapia ha permitido el desarrollo de diversas técnicas de tratamiento, incluyendo la radioterapia conformada 3D (3D-CRT) y la intensidad modulada (IMRT). Éstas permiten aumentar la dosis tumoral protegiendo los tejidos sanos, con un potencial aumento en el control del tumor y reducción de las complicaciones agudas y crónicas asociadas. Múltiples estudios prospectivos y retrospectivos han evaluado los beneficios de la IMRT en distintos tumores primarios. Hasta ahora sus principales indicaciones son cáncer de próstata y de cabeza y cuello. En otras localizaciones se han obtenido mejoras dosimétricas significativas. Se requiere mayor seguimiento para conocer los resultados clínicos tardíos de esta tecnología.

Palabras clave: Radioterapia de intensidad modulada, radioterapia conformada 3D, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama.

SUMMARY

Radiation therapy is an effective treatment in cancer management. It is responsible for significant improvements in local/regional control, overall and cause-specific survival and better quality of life in many tumors. Nevertheless, in the past, acute and chronic radiation toxicity has reduced this benefits. The introduction of computer technologies to radiotherapy has allowed the development of various planning and treatment techniques, including 3D conformal radiotherapy (3D-CRT) and intensity modulation (IMRT), permitting to escalate tumor doses while protecting healthy tissues. This can improve tumor control and reduce acute and late complication rates associated with radiotherapy. Multiple prospective and retrospective studies have evaluated the benefits of IMRT in different primary tumors. Their main indications are head and neck and prostate cancer. In other locations, a significant dosimetric improvements of IMRT have been found, but longer follow-up is required to identify long term effects.

Key words: Intensity modulation, IMRT, 3-D conformal radiotherapy, head and neck cancer, prostate cancer, breast cancer.

INTRODUCCIÓN

La radioterapia (RT) es un tratamiento esencial en el manejo actual del cáncer. Usada en forma exclusiva o complementaria a la cirugía y/o a las terapias sistémicas, su impacto en el control locorregional y subsecuentemente en la supervivencia global y por causa específica en muchos tumores primarios ha sido ampliamente demostrada en múltiples estudios aleatorizados y metanálisis. Históricamente, sin embargo, el uso de radioterapia ha implicado un riesgo real de efectos secundarios agudos y crónicos que potencialmente pueden, en casos seleccionados, traducirse en morbi-mortalidad importante y/o reducir la calidad de vida de los pacientes (1). Esto ha determinado la constante búsqueda de alternativas, incluyendo técnicas y métodos más seguros de irradiación.

DESDE LA RADIOTERAPIA 2D A LA IMRT

Durante la mayor parte del siglo XX la radioterapia era por lo general bastante simple, utilizando uno a cuatro campos de tratamiento, que podían ser laterales, antero-posteriores o bien "cajas" de cuatro campos. La simulación, cuando se efectuaba, consistía en dibujar los campos de tratamiento en una radiografía convencional o en un simulador, utilizando referencias óseas. La dosimetría se hacía en forma manual dibujando las curvas de isodosis del equipo sobre el contorno del paciente en un solo plano central bidimensional (2D), con poca consideración de la inhomogeneidad que se podía producir en el resto del volumen.

La incorporación a la medicina de las tecnologías de la información durante el último cuarto de siglo impulsó el desarrollo de nuevas formas de radioterapia, permitiendo por una parte, una mejor definición espacial de las zonas comprometidas por tumor que requieren tratamiento y de los órganos normales que necesitan ser protegidos y por otra, la creación de herramientas que hacen posible entregar dosis diferentes a estos tejidos.

El principio de esta nueva metodología es la radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT). En ésta, el diseño del plan de tratamiento se efectúa delimitando, en cortes tomográficos axiales seriados, los volúmenes correspondientes a los blancos tumorales y a los órganos normales, estableciendo los objetivos de dosis total y dosis por fracción en tumor y definiendo el número y características de los campos de tratamiento que permitan excluir a los tejidos normales de las zonas de alta dosis.

La radioterapia de intensidad modulada es una forma avanzada de 3D-CRT. Constituye uno de los avances técnicos más importantes de los últimos años, representando un cambio radical en la planificación y administración del tratamiento. Al igual que la 3D-CRT, la IMRT requiere de una planificación 3D con la delimitación en cortes axiales de los volúmenes de interés. Sin embargo en la IMRT, además de definir el objetivo de dosis total necesarias en el volumen tumoral, el médico establece las restricciones de dosis necesarias para proteger los distintos tejidos normales involucrados. De acuerdo a estas indicaciones, el computador elabora, en base a un algoritmo de cálculo por ensayo y error, un plan de irradiación que satisface los perfiles

de dosis requeridos. Este proceso de optimización es conocido como planificación inversa.

La radioterapia con intensidad modulada, como la 3D-CRT, utiliza múltiples haces de radiación conformada que confluyen sobre el objetivo tumoral desde varios ángulos de entrada. Pero a diferencia de ella, cada campo de tratamiento está formado por la suma de varios segmentos, de modo que se generan diferentes niveles de intensidad de dosis en los distintos puntos de cada campo (Figura 1). Este efecto se logra con un colimador de multiláminas, dispositivo diseñado para dar forma al haz de radiación mediante múltiples bloques motorizados. (Figura 2). Las dosis entregadas por la sumatoria de los campos crea

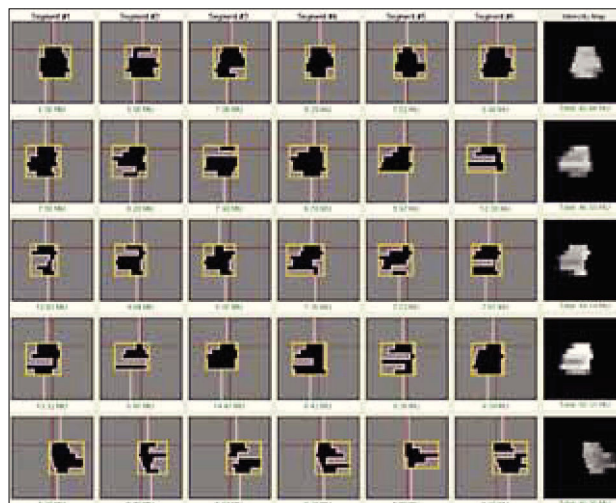


Figura 1. Campos multisegmentados de intensidad modulada. La sumatoria de los segmentos resulta en campos que presentan puntos de distinta exposición y que son complementarios entre sí para lograr los objetivos de dosis en blancos y zonas protegidas.

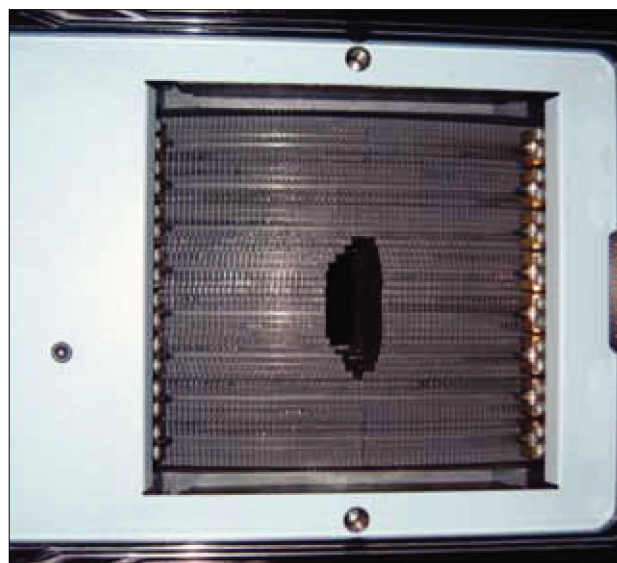


Figura 2. Colimador de multiláminas: Permite entregar campos conformados en 3D CRT y campos segmentados para IMRT.

en el paciente un volumen de tratamiento en el que los órganos y tejidos normales quedan ubicados en zonas restringidas y el tejido tumoral en las zonas de mayor exposición.

El uso de la radioterapia de intensidad modulada se ha popularizado durante los últimos 15 años adoptándose con rapidez en múltiples centros de todo el mundo a causa principalmente de sus características dosimétricas, a pesar de una comprensión a veces incompleta de sus ventajas, limitaciones e implicancias radiobiológicas y de la evidencia incipiente de sus potenciales beneficios clínicos finales.

La IMRT tiene varias ventajas dosimétricas evidentes sobre la radioterapia convencional 2D y conformada 3D. Permite reducir significativamente la cantidad de tejidos normales sometidos a altas dosis de radiación, con la potencial reducción del riesgo de complicaciones agudas y crónicas. Es capaz de producir distribuciones de dosis mucho más homogéneas y conformadas a la anatomía de los volúmenes involucrados, (Figura 3) reduciendo las zonas de penumbra en los límites del volumen blanco. Estos factores permiten el escalamiento de la dosis en el tejido tumoral y la reducción simultánea de la dosis en órganos normales, con el consiguiente aumento del rango terapéutico. Finalmente, el plan de tratamiento puede ser diseñado considerando diferentes dosis/fracción para distintos volúmenes, permitiendo lograr diferentes condiciones radiobiológicas para tejidos normales y tumorales que pueden mejorar aún más la respuesta del tumor y la preservación funcional.

El alto grado de precisión que puede lograrse con el uso de la radioterapia de intensidad modulada es el resultado de una cadena de

procedimientos optimizados que se inician con la localización del tumor en el cuerpo del paciente a través de los estudios de imágenes diagnósticas, CT, MRI, PET entre otros, y se completa con la entrega de una dosis de radiación en un curso de 30 a 40 fracciones de terapia. Entre ellos están la correcta delimitación de los volúmenes blanco y de los órganos a riesgo, la simulación de la terapia, el cálculo de las dosis, el proceso de optimización, inversa o no inversa, el correcto posicionamiento del paciente en la mesa de terapia y la verificación con imágenes previas a cada fracción de tratamiento. Cada uno de estos eslabones debe ser realizado bajo un estricto control de calidad que descarte cualquier posibilidad de error. Es necesario considerar que los tumores no son estáticos, pudiendo presentar movilidad, reducción de tamaño por respuesta al tratamiento, deformaciones y eventualmente aumento de volumen a lo largo de la terapia. También los pacientes pueden presentar cambios, debido a edema, variaciones en el peso corporal, movimientos de vísceras o diferencias en el volumen de su contenido, además de los movimientos producidos por la respiración. Estos cambios determinan el riesgo de que los tejidos normales que conforman los volúmenes de restricción puedan quedar posicionados en áreas de alta dosis durante la irradiación y que el blanco tumoral pueda salir de ella, determinando aumento en las complicaciones y mayor posibilidad de falla en el control tumoral. Estas múltiples incertezas, que constituyen las principales limitaciones de la IMRT, han conducido al desarrollado de métodos adicionales de control de calidad que aseguren su correcta realización. Estos incluyen la radioterapia guiada por imágenes (IGRT), el control respiratorio y la radioterapia 4-D. Otras limitaciones de la IMRT que deben ser consideradas son la posible inclusión de volúmenes importantes de tejidos sanos en zonas expuestas a dosis bajas de radiación, determinada por el uso de múl-

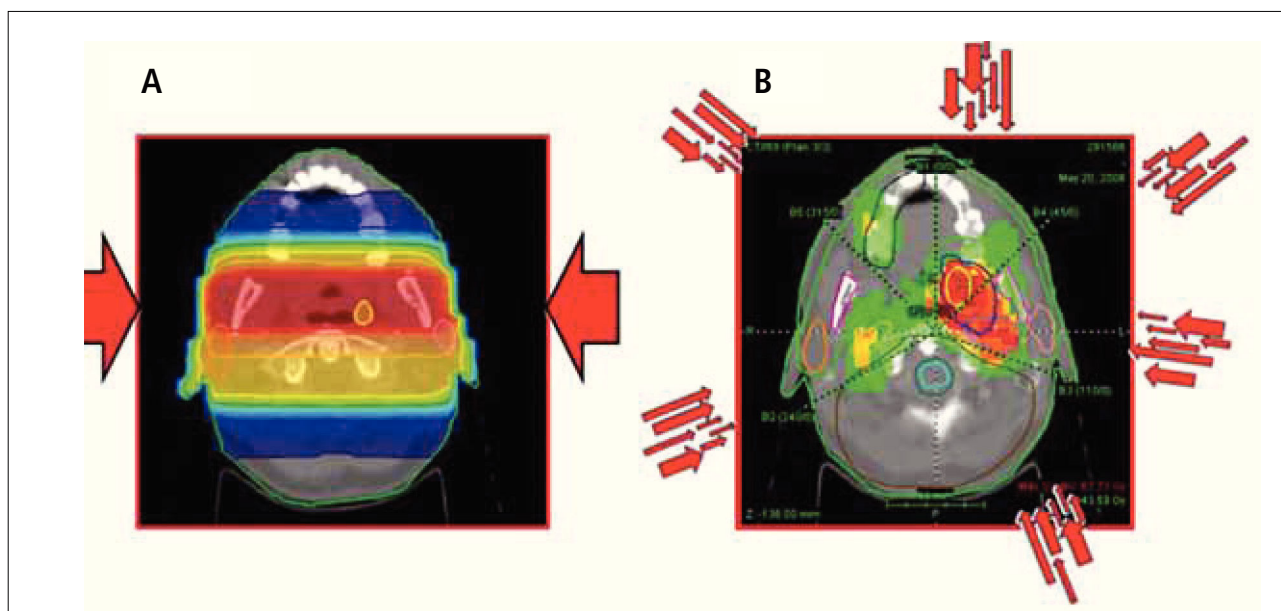


Figura 3 A. Dosimetría de un paciente de cáncer de amígdala con planificación 2-D convencional usando campos paralelos opuestos y boost convencional. B: El mismo paciente con un plan de intensidad modulada en que múltiples haces de diferentes intensidades inciden desde distintos ángulos para esculpir una distribución de dosis con protección del cerebro, tronco encefálico, mandíbulas, mucosa oral y glándulas parótidas.

Sin embargo aún persisten preguntas no respondidas y los datos disponibles sobre resultados a largo plazo son limitados.

CÁNCER PROSTÁTICO

Varias series han demostrado que existe una relación directa entre la dosis de radiación utilizada y el control local y bioquímico y la supervivencia por cáncer de próstata (11-13). También está demostrada la relación de la dosis y la incidencia de efectos laterales no deseados, en especial toxicidad rectal y vesical (14, 15). La introducción de la 3D-CRT y posteriormente de la IMRT han logrado ajustar los volúmenes de radiación a la anatomía individual de cada paciente, permitiendo el escalamiento de dosis sobre un blanco bien conformado con reducción de las dosis recibidas por recto y vejiga, lo que mejora el control local de la enfermedad y disminuye el riesgo de complicaciones agudas y crónicas (Figura 5) (16). El logro de este objetivo está condicionado a que el volumen blanco y los volúmenes de restricción sean adecuadamente localizados en cada fracción a lo largo de todo el período de terapia.

Considerando que existe variabilidad en el posicionamiento diario en la mesa de tratamiento y en la ubicación de la próstata dentro de la pelvis, se hace indispensable el uso de métodos adicionales de localización, distinto a las referencias óseas, para reducir la incerteza de posición. Entre los métodos descritos está la radioterapia guiada por imágenes (IGRT) mediante ecografía, imágenes portales con fiduciales implantados en próstata, método utilizado en nuestra unidad, (Figura 6) (17, 18) y CT incorporado (*cone-beam*) (19). Más recientemente se ha comenzado a utilizar un sistema de semillas magnéticas (*"transponders"*) capaces de retransmitir su posición a un sistema de detección en tiempo real, permitiendo identificar y eventualmente co-

regir los movimientos del blanco antes y durante la aplicación del tratamiento (20, 21).

Aún no existe evidencia definitiva de la ventaja clínica de la IMRT en el cáncer prostático. Es difícil establecer una comparación confiable entre los estudios publicados ya que éstos tienen diferencias en técnicas de radiación, fraccionamientos, definición de volumen blanco, márgenes de seguridad, restricciones de dosis y órganos en riesgo. En algunos, se considera como volumen blanco la pelvis completa (22). En otros, sólo la próstata con o sin las vesículas seminales. En la mayoría de los estudios comparativos se utilizan controles históricos, lo que resulta especialmente inadecuado al considerar el progreso experimentado por los procedimientos diagnósticos y la mayor estandarización de la histología (23) que han producido una migración de estado, o fenómeno de Will Rogers (24, 25). Finalmente, la adopción de la radioterapia guiada por imágenes para el posicionamiento de los pacientes y la observación más cuidadosa de las relaciones dosis-volumen-toxicidad y dosis-respuesta puede haber contribuido a la reducción de los efectos tóxicos en los estudios de IMRT. Existe, sin embargo, cierto consenso en que la IMRT, por sí sola o como parte de las técnicas optimizadas de radioterapia, permite el escalamiento de dosis reduciendo la incidencia de efectos tóxicos gastrointestinales y genitourinarios y el impacto en la función sexual. Por esta razón, la IMRT ha sido incluida en las guías NCCN de práctica clínica como estándar de tratamiento, considerando el uso de IGRT si se indica escalamiento de dosis.

CÁNCER DE MAMA

La cirugía conservadora asociada a radioterapia de la mama con fotones (RT) es el tratamiento estándar del cáncer de mama temprano

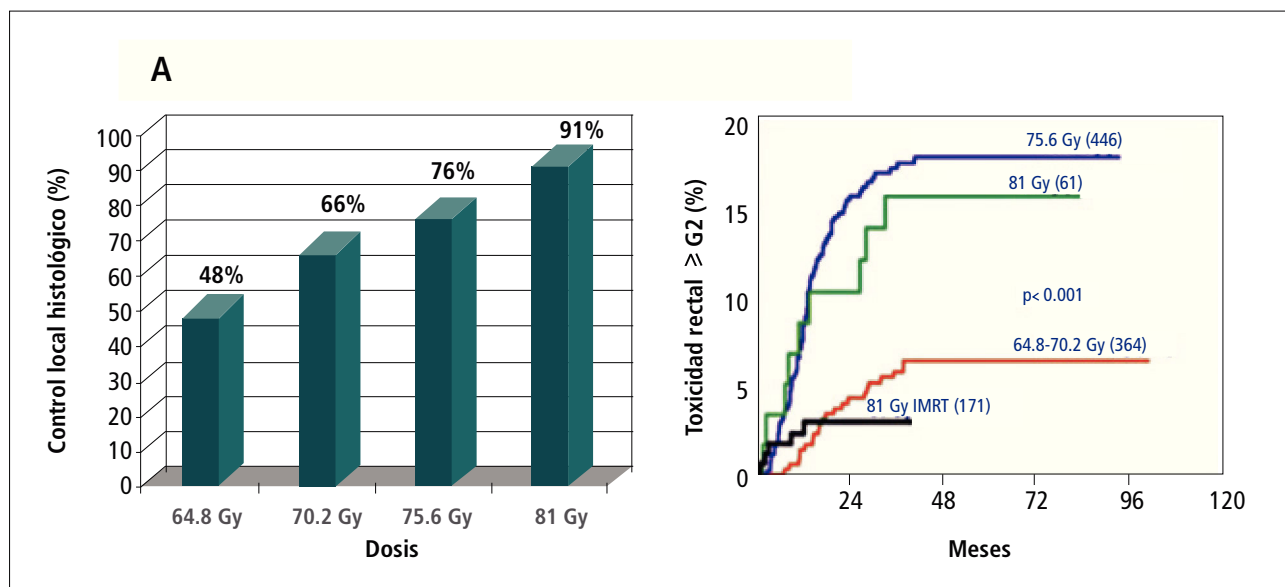


Figura 5A. Incidencia de biopsias prostáticas negativas post tratamiento según dosis en un grupo de 252 pacientes. B Probabilidad de toxicidad rectal \geq G2 según dosis y técnica de radioterapia. A 81 Gy la IMRT se asoció a la menor incidencia de toxicidad rectal tardía. (Zelevski et al. 16).

(26-28). La radioterapia reduce en 70% el riesgo de recidiva local en pacientes sometidas a cirugía conservadora independientemente de la edad, del estadio clínico y del compromiso regional, mejorando la supervivencia global y reduciendo la mortalidad por cáncer de mama (29).

La técnica convencional de irradiación de la mama utilizaba dos haces de radiación tangenciales opuestos, que incluían toda la glándula permitiendo una buena cobertura del tejido mamario. El uso de filtros de

cuña lograba mejorar la homogeneidad de la dosis en la mama. Sin embargo, esta corrección se obtenía sólo en el plano central, persistiendo, en especial en las mamas de mayor volumen (30, 31) una importante inhomogeneidad, con áreas que recibían dosis superiores al 10% sobre la dosis indicada, lo que se asociaba con la aparición de toxicidad aguda y de pobres resultados cosméticos por fibrosis y secuelas cutáneas tardías (32). La IMRT, en cambio, a través de campos segmentados, (Figura 7) efectúa las correcciones en múltiples planos, impidiendo la creación de puntos con dosis excesivas y previniendo sus complicaciones.

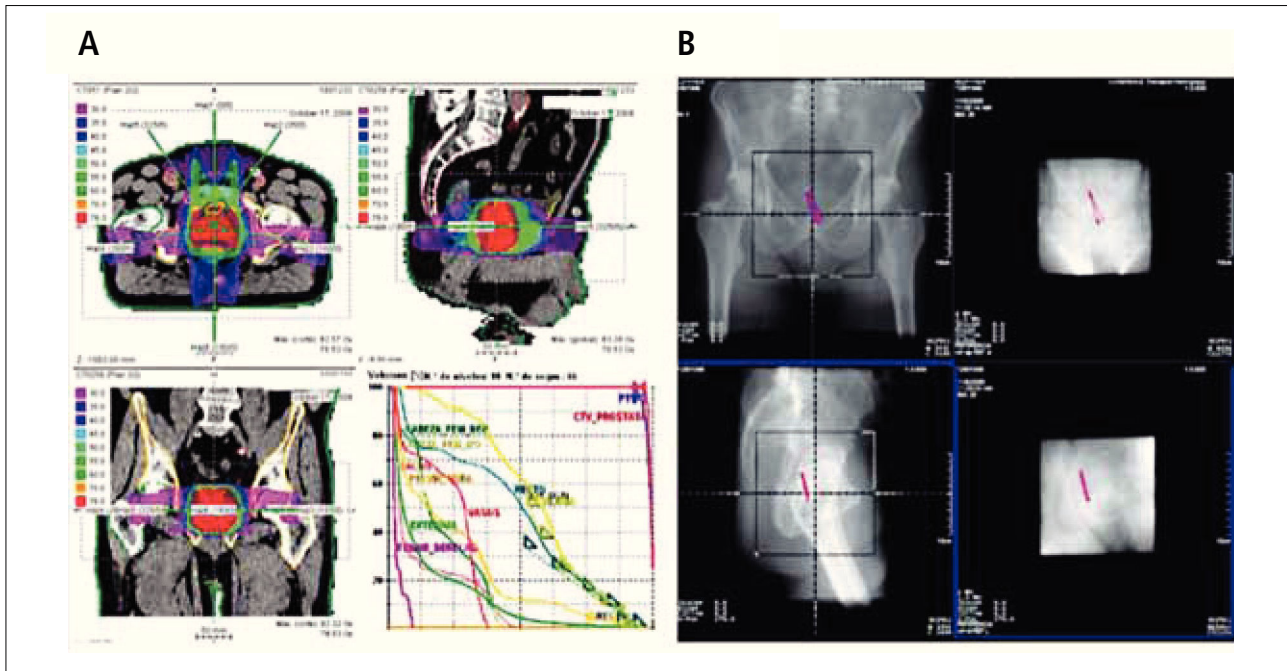


Figura 6. IMRT prostática. A: Distribución de dosis en planos axial, lateral y coronal e histograma dosis/volumen en radioterapia prostática con intensidad modulada. B: Posicionamiento guiado por imágenes portales con fiducarios implantados en próstata.

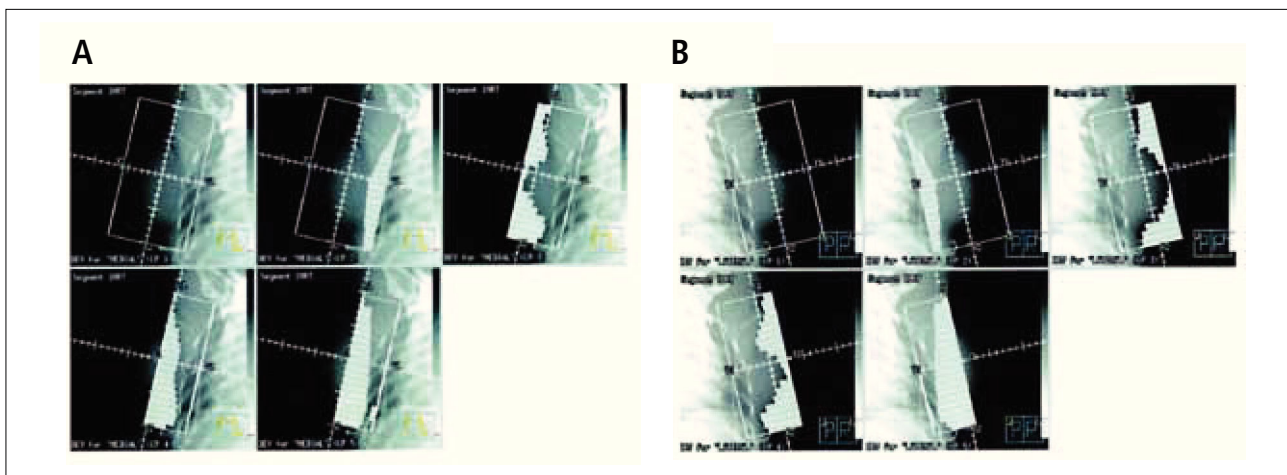


Figura 7. A: Segmentos laterales y B: segmentos mediales conformados con colimador de multilaminas utilizados para obtener volúmenes de radiación homogéneos en IMRT mamaria (Vicini et al.33).

Diversos autores han explorado la utilidad de la radioterapia con intensidad modulada en cáncer de mama, (33) considerándose que su uso es factible, aceptable y seguro, aunque el seguimiento es aún insuficiente (34). Sus potenciales beneficios incluyen mayor homogeneidad de la dosis en la mama, (35) menor toxicidad cutánea aguda, mejor cobertura de los ganglios linfáticos mamaros internos, reducción de la dosis en pulmón ipsilateral y miocardio y del volumen cardiaco comprometido (36). Entre sus posibles desventajas se incluyen la eventual irradiación con dosis bajas de mayor volumen mamario y pulmonar contralateral, habitualmente excluido en radioterapia 2-D y 3-D, mayor tiempo de exposición, mayor dosis corporal total, y las incertezas producidas por el movimiento de órganos generado por la respiración (37).

En dos ensayos aleatorios publicados se evidencia una mejoría en la homogeneidad de las dosis con una reducción de las complicaciones agudas cutáneas (38) y de la fibrosis tardía (39). Un tercer estudio reportó mejoría en la dosimetría lograda y subsecuentemente menor aparición de telangectasias (40, 41). Estos efectos parecen ser clínicamente más importantes en pacientes seleccionadas con mamas de gran volumen, en las que existe mayor riesgo de inhomogeneidad de dosis con las técnicas convencionales. En la unidad de trabajo del autor, se ha optado por una técnica simplificada de intensidad modulada que consiste en emplear campos tangenciales bisegmentados con uso de filtros de cuña y planificación no inversa, con lo que se logra un aumento significativo de la homogeneidad de la dosis en la mama, con una significativa reducción de los puntos de máxima dosis y de la fracción de tejido mamario incluido en zonas de alta dosis (Figura 8), lo que clínicamente se ha traducido en mínima toxicidad cutánea aguda. Esta técnica es costo efectiva y no requiere mayor tiempo de planificación ni de tratamiento.

El rol de la IMRT en el cáncer de mama y la tecnología asociada a su uso está en rápida evolución (42). Están pendientes los resultados clínicos a largo plazo, las técnicas óptimas a utilizar y la selección de pacientes que presentan mayor beneficio. Se concluye que la radioterapia con intensidad modulada permite reducir la toxicidad mediante una mejoría en la homogeneidad de las dosis y que la decisión de utilizar IMRT debe considerar la dosimetría obtenida en cada paciente de acuerdo a sus características anatómicas individuales (43).

CÁNCER ANAL

El uso de IMRT en cáncer anal ha permitido mayor precisión y mejor protección de los tejidos vecinos normales, como piel perineal, genitales externos y vejiga, lo que se traduce en la reducción de la toxicidad aguda (44) y de las eventuales interrupciones por mala tolerancia al tratamiento que pudiesen comprometer el control tumoral (45). También podría añadir una ventaja adicional al reducir el volumen de médula ósea pélvica irradiado, mejorando la tolerancia hematológica al tratamiento combinado y permitiendo el uso de dosis adecuadas de quimioterapia (46). La IMRT está considerada entre las recomendaciones de tratamiento en la guías clínicas NCCN para cáncer anal.

TUMORES CEREBRALES

No existe evidencia que el uso de la intensidad modulada en tumores cerebrales se asocie a mejoría significativa en control tumoral o supervivencia. En un estudio retrospectivo japonés el uso de IMRT en astrocitomas se asoció a mejor supervivencia libre de enfermedad que con RT convencional (47). La IMRT puede mejorar la conformalidad del volumen blanco y reducir los efectos secundarios al proteger estructuras críticas como oído interno, nervios ópticos, quiasma o tronco cerebral,

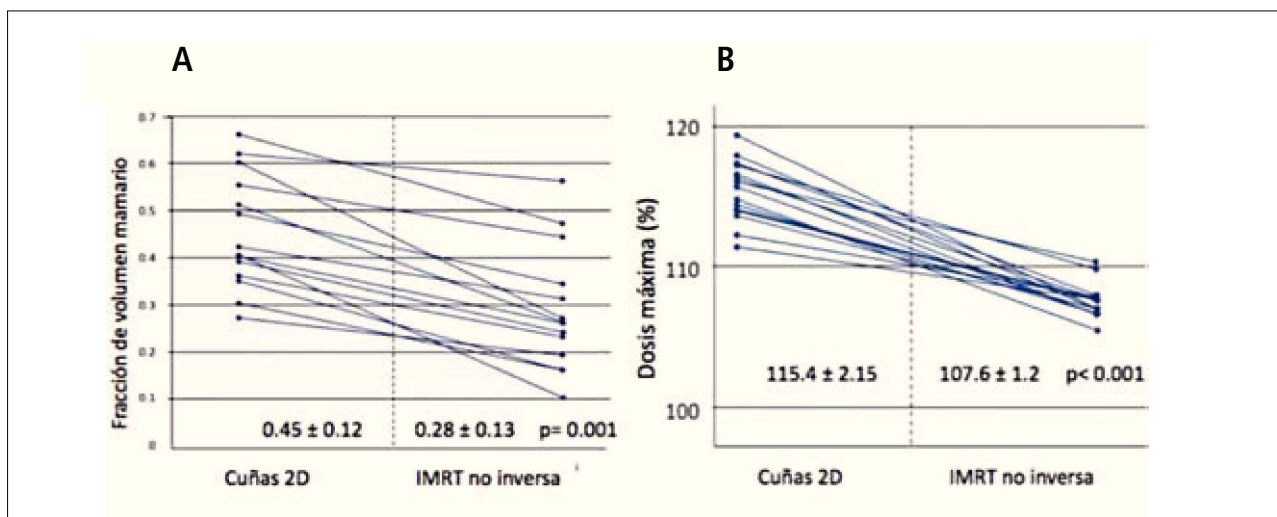


Figura 8. Inhomogeneidad en radioterapia de mama según técnica 2D con cuñas vs. IMRT con campos segmentados. A. Fracción del volumen mamario total incluido en la isodosis del 105% y B. Puntos de máxima dosis en mama (100%= dosis indicada).

sin aumentar la dosis integral ni el volumen de dosis baja en pacientes con gliomas (48).

REIRRADIACIÓN

La IMRT puede ser utilizada en pacientes que requieren un segundo curso de radioterapia en tejidos previamente irradiados. Territorios como columna, asiento frecuente de metástasis óseas, pueden ser reirradiados aplicando restricciones de dosis en médula, sin presentar toxicidad secundaria significativa. También está descrita la reirradiación de la rinofaringe y otras localizaciones en cabeza y cuello en caso de recidivas y segundos primarios, con un razonable control tumoral y riesgo aceptable de complicaciones (49, 50).

SÍNTESIS

Existe evidencia en ensayos aleatorios que la IMRT produce una reducción clínicamente importante de la toxicidad aguda secundaria a la radioterapia y mejoría en la calidad de vida (51). Aunque es probable que la toxicidad crónica también se reduzca, aún se requiere mayor seguimiento y mejor evidencia. No hay hasta ahora datos que permitan afirmar que el aumento en la exposición de los tejidos normales a dosis bajas de radiación durante el tratamiento pueda asociarse a un aumento del riesgo de complicaciones tardías. Aunque existe una ventaja en el control de tumores de próstata y cabeza y cuello, la potencial mejoría en la supervivencia global en la mayoría de los tumores necesita ser demostrada en ensayos clínicos aleatorios controlados.

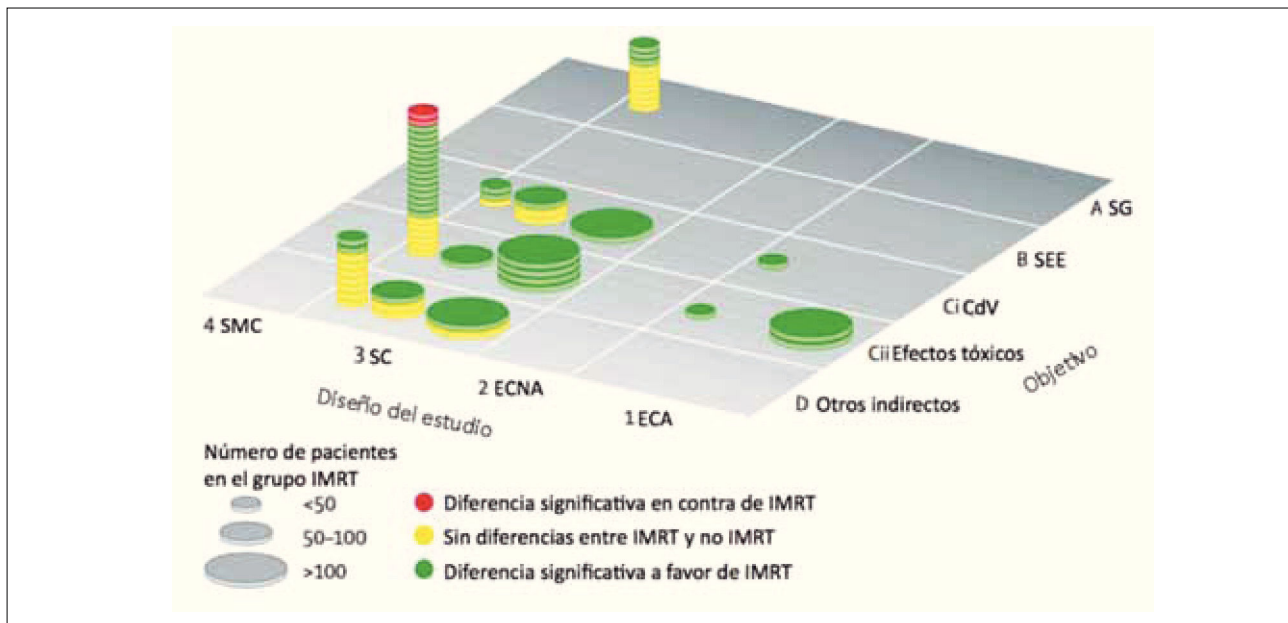


Figura 9. Evaluación de las conclusiones clínicas reportadas en 56 estudios de IMRT. SMC = series de mejores casos. SC = series de casos. ECNA = ensayo controlado no aleatorio. ECA = ensayo controlado aleatorio. SG = supervivencia global. SEE = supervivencia específica por enfermedad. CdV = calidad de vida. (modificado, Veldeman et al. 51).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Darby S, McGale P, Taylor C, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300.000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005; 6: 5575-5565.
2. Schwartz D, Lobo M, Ang K et al.: Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: Outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:1083-1091.
3. Lee N, Xia P, Quivey J et al.: Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 53:12-22.
4. Garden A, Morrison W, Wong P et al.: Disease-control rates following intensity-modulated radiation therapy for small primary oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 438-444.
5. Chao C, Deasy J, Markman J et al.: A prospective study of salivary function sparing in patients with head and neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: Initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;48:907-916.
6. Vergeer M.R., Doornaert P., Derek H. F. et al.: Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:1-8.
7. De Arruda F, Puri D, Zhung J et al.: Intensity-Modulated Radiation Therapy For The Treatment of Oropharyngeal Carcinoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:363-373.
8. Kam M, Leung S, Zee B et al.: Prospective Randomized Study of Intensity-Modulated Radiotherapy on Salivary Gland Function in Early-Stage Nasopharyngeal Carcinoma Patients. *J Clin Oncol* 2007; 25:4873-4879.
9. Nutting C, Morden J, Harrington K et al.: Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:127-136.
10. Wang S, Li J, Miyamoto C et al.: A study of middle ear function in the treatment of nasopharyngeal carcinoma with IMRT technique. *Radiother Oncol* 2009; 93:530-533.
11. Pollack A, Zagars G, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson Phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53: 1097-1105.
12. Zietman A, DeSilvio M, Slater J et al: Comparison of conventional-dose vs. high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2005; 294:1233-1239.
13. Valicenti R, Lu J, Pilepich M, et al: Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated in the Radiation Therapy Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000; 18:2740-2746.
14. Jackson A, Skwarchuk M, Zelefsky M et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:685-698.
15. Peeters S, Lebesque J, Heemsbergen W et al: Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:1151-1161.
16. Zelefsky M, Fuks Z, Hunt M et al: High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:876-881.
17. Fung A, Enke C, Ayyangar K, et al: Prostate motion and isocenter adjustment from ultrasound-based localization during delivery of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:984-992.
18. Nederveen A, Dehnad H, van der Heide U et al: Comparison of megavoltage position verification for prostate irradiation based on bony anatomy and implanted fiducials. *Radiother Oncol* 2003; 68:81-88.
19. Moseley D, White E, Wiltshire et al.: Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:942-953.
20. Willoughby T, Kupelian P, Pouliot J et al: Target localization and real-time tracking using the Calypso 4D localization system in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 528-534.
21. Kupelian P, Willoughby T, Mahadevan A et al.: Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:1088-1098.
22. Ashman J, Zelefsky M, Hunt M, Leibel S, Fuks Z.: Whole pelvic radiotherapy for prostate cancer using 3D conformal and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:765-71.
23. Chism D, Hanlon A, Troncso P, Al-Saleem T, Horwitz E, Pollack A.; The Gleason score shift: score four and seven years ago. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1241-47.
24. D'Amico A, Chen M, Oh-Ung J, et al. Changing prostate-specific antigen outcome after surgery or radiotherapy for localized prostate cancer during the prostate-specific antigen era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 436-41.
25. Thompson I, Canby-Hagino E, Lucia M.: Stage Migration and Grade Inflation in Prostate Cancer: Will Rogers Meets Garrison Keillor. *J Nat Cancer Inst* 2005; 97:1236-1237.
26. Van Dongen J, Voogd A, Fentiman I et al.: Long term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1143-1150.
27. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al.: Twenty-year followup of

- a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227–1232.
28. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233-1241.
29. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and on 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366:2087-2106.
30. Gray J, McCormick B, Cox L et al. Primary breast irradiation in large-breasted or heavy women: Analysis of cosmetic outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:347-354.
31. Das I, Cheng C, Fein D et al: Patterns of dose variability in radiation prescription of breast cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44:83-89.
32. Taylor M, Perez C, Halverson K et al. Factors influencing cosmetics results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:753-764.
33. Vicini F, Sharpe M, Kestin L et al.: Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1336-1344.
34. Croog V, Wu A, McCormick B et al.: Accelerated whole breast irradiation with intensity-modulated radiotherapy to the prone breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:88-93.
35. Kestin L, Sharpe M, Frazier R et al.: Intensity modulation to improve dose uniformity with tangential breast radiotherapy: initial clinical experience: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 48:1559-68.
36. Rudat V, Alaradi A, Mohamed A, Yahya A, Altuwaijri S.: Tangential beam IMRT versus tangential beam 3D-CRT of the chest wall in postmastectomy breast cancer patients: A dosimetric comparison. *Radiat Oncol* 2011, 6:26.
37. Jain P, Marchant T, Green M et al.: Interfraction motion and dosimetric consequences during breast intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Radiother Oncol* 2009; 90:93-99.
38. Pignol J, Olivetto I, Rakovitch E et al.: A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2085-92.
39. Donovan E, Bleakley N, Denholm E et al: Randomized trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007; 82:254-264.
40. Barnett G, Wilkinson J, Moody A et al: A randomized controlled trial of forward-planned radiotherapy (IMRT) for early breast cancer: Baseline characteristics and dosimetry results. *Radiother Oncol* 2009; 92:34-41.
41. Coles CE, Barnett G, Wilkinson JS, et al.: A Randomized controlled trial of forward-planned intensity modulated radiotherapy (IMRT) for early breast cancer: Interim results at 2-years follow-up. San Antonio Breast Cancer Meeting, San Antonio, TX, 2009.
42. Haffty B, Buchholz T, McCormick B.: Should intensity-modulated radiation therapy be the standard of care in the conservatively managed breast cancer patient? *J Clin Oncol* 2008; 26:2072-2074.
43. McCormick B, Hunt M.: Intensity-Modulated Radiation Therapy for Breast: Is It for Everyone? *Sem Radiat Oncol* 2011; 21:51-54.
44. Milano M, Jani A, Farrey K, et al.: Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: Toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:354-361.
45. Kachnic L, Winter K, Myerson R, et al.: RTOG 0529: A phase II evaluation of dose painted IMRT in combination with 5-fluorouracil and Mitomycin C for reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2009;75(3) suppl. Proc ASTRO S5 (abstract 10).
46. Mell L, Schomas D, Salama J et al. Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:1431-1437.
47. Luchi T, Hatano K, Narita Y, Kodama T, Yamaki T, Osato K.: Hypofractionated high-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:1317-24.
48. Hermanto U, Frija E, Lii M, Chang E, Mahajan A, Woo S.: Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and convencional three-dimensional conformal radiotherapy for high-grade gliomas: does IMRT increase the integral dose to normal brain? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:1135-1144.
49. Chen A, Farwell D, Luu Q, Cheng S, Donald P, Purdy J : Prospective trial of high-dose reirradiation using daily image guidance with intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* in press; doi:10.1016/j.ijrobp.2010.02.02
50. Sulman E, Schwartz D, Le T, et al.: IMRT reirradiation of head and neck cancer—Disease control and morbidity outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:399-409.
51. Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, De Meerleer G, Mareel M, De Neve W: Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical Studies. *Lancet Oncol* 2008; 9: 367-375.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.