

¿Son las nuevas tecnologías el factor determinante en el avance de la radioterapia?



Ferrán Guedea Edo

Jefe del Departamento de Oncología Radioterápica del Instituto Catalán de Oncología (ICO) (Hospitalet, Barcelona)



Manuel Vilches Pacheco

Especialista en Radiofísica Hospitalaria. Hospital Universitario San Cecilio de Granada

Si entendemos como avance en radioterapia la consecución de una mayor tasa de curaciones, menores efectos secundarios o ambas cosas al tiempo, resulta un asunto controvertido si la tecnología es la principal vía para este avance o se trata sólo de una ilusión que, mostrándose muy evidente, oculta el verdadero camino que debemos seguir. Los doctores Guedea y Vilches nos ofrecen sus puntos de vista sobre este particular; aunque no son enteramente contrapuestos, ponen el acento en cuestiones complementarias que pueden ayudarnos a plantear un asunto que, sin duda, requiere de un estudio profundo y continuado; por lo que debería ser motivo de reflexión para los profesionales de la radioterapia y de otras áreas de la medicina.

Ferrán Guedea Edo participa en esta controversia defendiendo el papel determinante de la tecnología en el progreso de la radioterapia. Es Jefe del Departamento de Oncología Radioterápica del Instituto Catalán de Oncología (ICO) (Hospitalet, Barcelona). Ocupa una plaza de profesor titular en la Universidad de Barcelona y está acreditado como catedrático de Universidad. Es Presidente Asesor de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) y Director de la Escuela Española de Oncología Radioterápica (EEOR). Es autor o co-autor de 98 artículos científicos, 16 capítulos en libros médicos o monografías y 2 libros. Además es editor y miembro del consejo asesor de algunas revistas nacionales e internacionales del ámbito oncológico. Ha recibido la medalla de oro de la Sociedad Francesa de Radioterapia (SFRO) y de la Sociedad Latinoamericana de Radioterapia (ALATRO).

Los argumentos en contra de la propuesta han sido elaborados por Manuel Vilches Pacheco que es especialista en Radiofísica Hospitalaria con más de 20 años de ejercicio continuado, todos ellos en el sistema sanitario público de Andalucía y principalmente en el área de dosimetría física y clínica en radioterapia. Tiene el título de doctor en Ciencias Físicas por la Universidad de Granada y es experto universitario en Protección Radiológica por la Universidad Complutense de Madrid. Como miembro de la SEFM ha participado en varios grupos de trabajo relacionados con la radioterapia. Ha sido traductor de las recomendaciones 50 y 62 de la ICRU, sobre prescripción, registro e informe de la radioterapia con haces externos de fotones y coautor del Protocolo nacional sobre control de calidad de aceleradores. Es miembro del Grupo de Investigación en Física Médica de la Universidad de Granada, donde desarrolla su labor investigadora, y como tal participa en tres proyectos de investigación financiados por organismos públicos.

* Pueden enviarse sugerencias sobre temas a debatir a la coordinadora de la sección: Margarita Chevalier
Email: chevalier@med.ucm.es

A favor de la propuesta: Ferrán Guedea Edo

Vivimos en un periodo de la oncología caracterizado por una revolución a tres niveles: primero en la técnica radioterápica, segundo en la biología molecular y tercero en los fármacos contra el cáncer. Otro hecho destacable en la evolución de la radioterapia es la tendencia de los últimos años para el uso de la combinación de radioterapia y quimioterapia (o nuevos fármacos más selectivos) en su gran mayoría de forma concomitante¹.

Si nos centramos en la radioterapia, el desarrollo y la evolución de las técnicas radioterápicas guiadas por imagen (como IMRT, IGRT, y SBRT) y la capacidad de conformar la dosis para adecuarla a tumores con forma irregular mediante sofisticados sistemas dosimétricos han sido muy importantes. Este imparable avance continuará en el futuro: así, ya se están introduciendo sistemas de planificación inteligentes que son capaces de identificar estructuras anatómicas de forma automática. Asimismo son muy destacables los avances del diagnóstico por la imagen (TC, RMN, PET, fusión de imágenes, estudios de proliferación e hipoxia, etc.) para determinar de una manera más precisa y exacta la localización del tumor.

Podríamos citar numerosísimos artículos que confirman que las nuevas tecnologías permiten disminuir la toxicidad, pero existe controversia sobre si estas nuevas tecnologías permiten mejorar el control local o la supervivencia. Sobre el primer punto me gustaría citar el artículo de Staffurth² sobre la evidencia científica para la IMRT. Este autor evaluó 61 estudios, de los cuales 6 eran estudios de distribución aleatoria sobre tumores de mama y tumores localmente avanzados de cabeza y cuello, todos ellos con mejores resultados en el grupo de IMRT. Los estudios no aleatorios también mostraron de manera consistente que la IMRT disminuye los efectos agudos y tardíos en muchas localizaciones. Textualmente, este artículo indica que *"Inverse-planned IMRT maintains parotid saliva production and reduces acute and late xerostomia during radiotherapy for locally advanced head and neck cancer, reduces late rectal toxicity in prostate cancer patients allowing safe dose escalation and seems to reduce toxicity in several other tumour sites"*.

Otro artículo muy importante es el de Nutting et al.³ que evaluó la IMRT frente a la radioterapia convencional en un estudio de distribución aleatoria fase III en cabeza y cuello, reportando que la IMRT reduce de forma significativa la incidencia de xerostomía y aumenta la calidad de vida a los 12 y 24 meses.

Sobre el segundo punto, es decir sobre la mejora de los resultados clínicos, quiero citar, entre otros⁴, el estudio de Liao et al.⁵ sobre la influencia de los avances tecnológicos en resultados en pacientes con tumores de pulmón no reseables. En su serie, Liao muestra que utilizando el 4DCT-IMRT han conseguido menos toxicidad y mejor supervivencia comparado con la 3D

CRT. Este es, a mi conocimiento, el único artículo que demuestra una mejor supervivencia utilizando nuevas tecnologías en radioterapia.

No solamente tenemos estos resultados alentadores en radioterapia externa. También hay numerosos ejemplos en el campo de la braquiterapia (próstata, ginecología, etc.). Por razones de espacio en este artículo de controversia me voy a centrar en un solo ejemplo: la braquiterapia de mama y en particular la irradiación parcial de mama (APBI). Aunque los resultados en estudios fase II publicados hasta la fecha son buenos en pacientes seleccionados, se sigue considerando experimental esta técnica hasta tener más datos de estudios prospectivos y de distribución aleatoria que están en curso. Sin embargo, un número creciente de ensayos fase III como los de Polgár et al.⁶ y de Vaidya et al.⁷ están avalando el uso de APBI.

Finalmente, otros artículos más centrados en los aspectos económicos de las nuevas tecnologías comienzan a ser publicados y sin duda la referencia actual es el de Sullivan⁸. En cualquier caso parece que el encarecimiento de la prestación es discreto en comparación con los nuevos fármacos.

La realidad es que las nuevas tecnologías generan también nuevos problemas a niveles tales como el biológico, el de diseño de volúmenes muy selectivos, el de carcinogénesis, y a nivel de controversias éticas y de medicina basada en la evidencia (MBE) que voy a comentar someramente en 5 puntos:

1. Un ejemplo a nivel radiobiológico es el estudio de Lohse et al.⁴ sobre la utilización de haces sin filtro. Estos autores concluyen que las altas dosis por pulso sin filtro, como los que se utilizan en algunos nuevos aceleradores, comparadas con las administradas mediante haces con filtro convencionales, producen mayor destrucción de las células tumorales. ¿Cambiarán estos resultados las características de los haces de fotones que hoy en día utilizamos?
2. A nivel de diseño de volúmenes demasiado selectivos nos podemos encontrar con que parte del volumen tumoral puede quedar excluido de la zona que se irradia por no estar detectada en las pruebas diagnósticas actuales. Así lo indica Mendenhall¹⁰ en un artículo reciente: *"New and innovative technology does not always result in improved outcomes. If we do not adjust our approach using IMRT and FDG PET in H&N, the "Next Level" attained with recent technological advances may be down rather than up"*.
3. A nivel de carcinogénesis también existe controversia al ser mayor la dosis integral que administramos a nuestros pacientes con las nuevas tecnologías. Parece que no hay un aumento de la incidencia de segundos tumores radioinducidos, pero aún este tema no está definitivamente cerrado.

4. Un nivel muy delicado de las nuevas tecnologías es el nivel ético y de conflictos de intereses. Así, la industria en ocasiones sugiere a profesionales que publique estudios en favor de sus productos en revistas que utilizan el arbitrio “por pares”¹¹. Como muy bien dice Glatstein *“Distinguishing controversy from conflict of interest: the wrong image for radiation oncology”*.
5. Finalmente quiero destacar la necesidad de utilizar la Medicina Basada en la Evidencia en el avance científico de las nuevas tecnologías. Y esto no es sencillo, ya que en localizaciones menos complejas como puede ser el tratamiento de las metástasis óseas, cuesta aplicar una MBE nivel I. Por ejemplo, Fairchild et al. publicaron un estudio que demuestra que, a pesar de la evidencia a favor de hipofraccionamiento para metástasis óseas, la mayoría de oncólogos radioterápicos continúan prescribiendo multifraccionamiento¹². Existen además muchos otros artículos que confirman la conclusión de que el hipofraccionamiento es el estándar hoy en día en tratamientos paliativos.

La oncología radioterápica ha mejorado de manera espectacular en la última década. Las ventajas de las nuevas tecnológicas son evidentes y claras. Gracias a estos avances, podemos tratar más localizaciones con menos toxicidad y probablemente con mejores resultados clínicos.

Pero hay que tener siempre presente que la MBE tiene que ser la base científica que nos permita seguir avanzando. *“A problem is our seduction by technology. The new toys have captured our collective fancy”*. Este concepto esbozado por Zietman¹³ en el 2008, y magistralmente desarrollado por Corn y Glatstein¹⁴ en el 2009 nos resume el riesgo en el que podemos caer sin una formación adecuada, sin profesionales de gran nivel y sin estudios basados en la evidencia científica con las nuevas tecnologías de radioterapia.

En contra de la propuesta: Manuel Vilches Pacheco

Basta echar un rápido vistazo a nuestro alrededor para percibir hasta qué punto la tecnología ha cambiado nuestras costumbres, aumentado nuestra productividad y mejorado nuestras condiciones de vida. La cultura humana ha sido, desde siempre, una cultura tecnológica. La radioterapia es buen ejemplo de ello, pues se trata de una de las áreas de la medicina en las que la tecnología ha tenido una contribución más destacable, y podemos afirmar sin rubor que su existencia misma depende de un puñado de hitos tecnológicos y que sus mayores avances están asociados a la aparición de nuevas herramientas y tecnologías. No es

necesario enumerarlas aquí pues han sido ya extensamente tratadas¹⁵⁻¹⁷.

En cualquier caso la pregunta no es si la tecnología mejorará el resultado de la terapia, lo cual, aunque en muchas ocasiones sea difícil medir, es una razonable intuición que sería aun más difícil rebatir. La pregunta debe ser si podemos confiar en que las mejoras tecnológicas habidas hasta ahora, y las que previsiblemente veremos nacer en los próximos años, serán suficientes para alcanzar las tasas de curación sin complicación que esperamos o deseamos que alcance la radioterapia. En mi opinión, no lo serán.

Existen muchas razones para sustentar esta opinión (al menos tantas como para sustentar la contraria). Solo expondré aquí la que considero más determinante.

La evidencia acumulada en los últimos diez años ha demostrado que, si bien las novedades tecnológicas han mejorado cuantitativamente el resultado de la terapia, esta mejora no ha sido sustancial (aunque cabe decir que tampoco han significado un encarecimiento insoportable de la prestación, apenas un 20%¹⁸).

El paradigma sobre el que se sustenta la idea de que la mejora tecnológica debe llevarnos a un mayor éxito terapéutico es que una mejora en la precisión y reproducibilidad, dosimétrica y geométrica, del tratamiento nos permitirá, por un lado, reducir la irradiación de los tejidos sanos sin comprometer la irradiación del tumor, lo que implica que las curvas de control tumoral y de complicación se separen, y por otro hacer más abruptas las pendientes de las curvas de respuesta, al reducirse la varianza asociada a la incertidumbre geométrica y dosimétrica, aumentando de esta forma la probabilidad de curación sin complicación.

No creo necesario insistir en lo que parece obvio: una mayor precisión geométrica en las distribuciones de dosis solo podrá llevarnos al éxito si tenemos la absoluta seguridad de que estamos irradiando todo el volumen clínico patológico, y esto está lejos aún de ser una realidad. Y aunque es cierto que se están realizando importantes avances en esta área mediante técnicas diagnósticas más precisas y exactas^{15,19}, ni aún cuando esa precisión diagnóstica se haga realidad y dispongamos de una precisión dosimétrica y geométrica infinita, podremos evitar que la extensión subclínica abarque parte importante de los tejidos sanos adyacentes que deberán seguir siendo irradiados, más allá incluso de lo que hoy consideramos un margen seguro y, por tanto, seguirán presentes los riesgos de efectos adversos en estos tejidos como efecto secundario inevitable de nuestros tratamientos.

En definitiva, no son estas incertidumbres geométricas y dosimétricas las causas principales de la variabilidad en nuestros tratamientos, al menos no lo son hoy, y no lo son desde hace al menos 20 años (desde la incorporación de la TC y la 3D/CRT). ¿Cuál es entonces la principal causa de variabilidad en nuestros tratamientos?, pues, paradójicamente (o no tanto),

precisamente esa variable que con más rigor mantenemos inalterada en los pacientes irradiados: la dosis prescrita. Los valores de dosis terapéutica (y su fraccionamiento), y los valores de dosis que consideramos seguros para los tejidos sanos, están lejos de poder considerarse individuados y adaptados a las particularidades de cada paciente. Dicen que no hay mayor injusticia que tratar a todo el mundo igual. Cada vez son más las pruebas que nos llevan a pensar que este es el tipo de injusticia que estamos cometiendo cuando asignamos una misma dosis prescrita a una población compuesta de individuos con respuestas a la radiación heterogéneas. La individuación de las dosis (basada en estudios de extensión más precisos, ensayos de respuesta individual de los tejidos, sanos y patológicos, y el análisis genético^{20,21}) permitiría determinar, para cada paciente, la dosis terapéutica requerida, o al menos identificar pacientes con tejidos sanos radioresistentes a los que será posible administrar dosis mayores, y pacientes especialmente radiosensibles para los que deberemos aplicar técnicas especiales o renunciar al tratamiento.

Sin la correcta adaptación de estos valores de dosis prescrita a las condiciones biológicas y fisiológicas de cada paciente, sin eliminar la variabilidad asociada a esta causa, las futuras reducciones de la variabilidad técnica no mejorarán sustancialmente nuestros resultados²².

Y no se trata de proclamarnos neoluditas, dispuestos a negar o destruir las máquinas y los avances que nos han traído hasta aquí, sino de enmarcar el asunto y señalar, con todo el acierto del que seamos capaces, dónde debemos buscar la verdadera revolución que esté por venir y que significará el salto cualitativo que todos soñamos y concentrar en esa búsqueda cuanto esfuerzo podamos. Porque, nadie lo dude, esta revolución llegará acompañada de su propio artefacto tecnológico, como no puede ser de otra forma, tratándose, como se trata, de un asunto de humanos, es decir, de monos que aprendieron a construir y utilizar herramientas.

Bibliografía

- Ringborg U, Bergqvist D, Brorsson B, Cavallin-Ståhl E, Ceberg J, Einhorn N, et al. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) systematic overview of radiotherapy for cancer including a prospective survey of radiotherapy practice in Sweden 2001--summary and conclusions. *Acta Oncol* 2003;42:357-65.
- J. S. A Review of the Clinical Evidence for Intensity-modulated Radiotherapy. *Clin Oncol* 2010;22:643-57.
- Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, 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;12:127-36.
- Lohse I, Lang S, Hrbacek J, Scheidegger S, Bodis S, Macedo NS, et al. Effect of high dose per pulse flattening filter-free beams on cancer cell survival. *Radiother Oncol* 2011;101:226-32.
- Liao ZX, Komaki RR, Thames HD Jr, Liu HH, Tucker SL, Mohan R, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:775-81.
- Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010;94:264-73.
- Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Wenz F, Massarut S, Keshtgar M, et al. Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1091-7.
- Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, Zalberg J, Meropol NJ, Amir E, et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol* 2011;12:933-80.
- Snyderman R. Personalized health care: From theory to practice. *Biotechnol J* 2011; Dec 16; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22180345>
- Mendenhall WM, Mancuso AA. Radiotherapy for head and neck cancer--is the "next level" down? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:645-6.
- Glatstein E. Distinguishing "controversy" from conflict of interest: the wrong image for radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1283-4.
- Fairchild A, Barnes E, Ghosh S, Ben-Josef E, Roos D, Hartsell W, et al. International patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: evidence-based practice? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1501-10.
- Zietman A. The future of radiation oncology: the evolution, diversification, and survival of the specialty. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:207-13.
- Corn BW, Glatstein E. The most important question. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:985-6.
- Hunter KU, Eisbruch A. Advances in imaging: target delineation. *Cancer J* 2011;17:151-4.
- Thwaites DI, Malicki J. Physics and technology in ESTRO and in Radiotherapy and Oncology: Past, present and into the 4th dimension. *Radiother Oncol* 2011;100:327-32.
- Bortfeld T, Jeraj R. The physical basis and future of radiation therapy. *Br J Radiol* 2011;84:485-98.
- Van de Werf E, Verstraete J, Lievens Y. The cost of radiotherapy in a decade of technology evolution. *Radiother Oncol* 2012;102:148-53.
- Dawson LA, Ménard C. Imaging in radiation oncology: a perspective. *Oncologist* 2010;15:338-49.
- Andreassen CN, Alsner J, Overgaard J. Does variability in normal tissue reactions after radiotherapy have a genetic basis--where and how to look for it? *Radiother Oncol* 2002;64:131-40.
- Parliament MB, Murray D. Single nucleotide polymorphisms of DNA repair genes as predictors of radioresponse. *Semin Radiat Oncol* 2010;20:232-40.
- Bentzen SM. High-tech in radiation oncology: should there be a ceiling? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:320-30.