

**Víctor Domingo Roa**

**Ldo. Veterinaria, PhD**

**Acreditado AVEPA (Oncología)**

## FUNDAMENTOS DE RADIOTERAPIA VETERINARIA

El uso de radioterapia en medicina veterinaria es tan antiguo como en medicina humana, desde que, en Austria en 1895, Alois Pommer tratara algunos animales con radiación relativo éxito. Desde principios del siglo XX hasta nuestros días, los avances en los métodos de diagnóstico, en los equipos de radiación y en el entendimiento de la radiobiología de los tejidos sanos y tumorales, han permitido que los tratamientos con radioterapia sean mucho más precisos y efectivos. Como referencia, en medicina humana aproximadamente la mitad de los pacientes tumores sólidos reciben radioterapia en algún momento durante su tratamiento.

## PRINCIPIOS DE RADIOBIOLOGÍA

Las radiaciones ionizantes provocan en la materia viva alteraciones químicas fundamentalmente por la rotura de enlaces covalentes y formación de radicales libres. Estos daños son especialmente significativos en el ADN. Una radiación ionizante puede interactuar con el ADN fundamentalmente de dos formas: Por un mecanismo directo en el que la radiación es absorbida directamente por el ADN, o de una forma indirecta en la que el agua absorbe la radiación, lo que deriva en la formación de radicales libres, que a su vez reaccionan con el ADN provocando lesiones similares a las provocadas por la acción directa. Este último fenómeno se denomina radiolisis y siendo el agua la molécula más abundante en la célula, es la acción indirecta de la radiación la más importante cuantitativamente hablando. La radiación de esta forma puede producir pérdidas de bases nitrogenadas, rupturas en los puentes de hidrógeno, roturas simples, rupturas dobles de las cadenas de ADN y las denominadas LMDS (sitios dañados de forma localmente múltiple). Estas dos últimas son las más difíciles de reparar por la célula.

Por este motivo las células con una mayor tasa de proliferación celular son más sensibles a las radiaciones ionizantes. Además de las células tumorales, existen otras células normales, como las de algunos epitelios, que son especialmente sensibles. A estos tejidos se les denomina *tejidos de respuesta aguda*. Por contrario aquellos sistemas celulares con menores tasas de proliferación se les llaman *tejidos de respuesta tardía*.

De forma muy simplificada, podríamos decir que, en cada sesión de radioterapia, una cierta cantidad de daño es absorbida por los tejidos de respuesta aguda, mientras que la radiación acumulada de todo el tratamiento es la responsable del daño en los tejidos de respuesta tardía. El objetivo de un tratamiento con radioterapia es destruir el mayor número de células tumorales minimizando el impacto en los tejidos sanos.

Este objetivo clásicamente se ha planteado fraccionando la dosis total administrada en varias sesiones de tratamiento en un tiempo determinado. Por tanto, el manejo de estas tres variables: dosis total, número de sesiones (fraccionamiento) y tiempo es fundamental en el diseño de protocolos para que resulten eficaces.

La división del tratamiento completo en fracciones es importante por varias razones. La primera por la diferente capacidad de reparación entre las células tumorales y los tejidos de respuesta aguda frente a la capacidad de reparación de los tejidos de respuesta tardía. Pequeñas dosis de radiación pueden hacer que las células de los tejidos de respuesta tardía sobrevivan a la radiación en una proporción mayor a las células tumorales.

Otro fenómeno a tener en cuenta es la denominada redistribución celular, el cual hace referencia a la diferente radiosensibilidad celular dependiendo de la fase del ciclo celular en la que se encuentren (las células en fase M y G2 son más sensibles que en fase S o G1). Después de una sesión de radiación aquellas células que estaban en fases del ciclo celular "radioresistentes" progresan a fases más sensibles.

Como consecuencia del rápido crecimiento de algunos tumores, es frecuente que desarrollen zonas hipóxicas. Este factor es importante pues la falta de oxígeno reduce el daño radioactivo en el ADN. Durante el intervalo entre fracciones los tumores se vuelven más aerobios y por tanto más radiosensibles. Esto es conocido como reoxigenación.

Otro punto clave es la duración del tratamiento, debido a la repoblación celular tumoral y a repoblación de los tejidos de respuesta rápida, como lo son las mucosas o la piel. Un tratamiento ideal de radiación sería aquel que minimizase la repoblación tumoral permitiendo la recuperación de los tejidos sanos de respuesta aguda. En el caso de los tejidos de respuesta tardía la duración del tratamiento no es tan importante como la dosis aplicada en cada fracción.

La dosis de radiación es cuantificada en una unidad llamada *Gray* (Gy), que equivale a 1 Julio/kg o a 100 rad.

Clásicamente en medicina humana se han usado tratamientos hiperfraccionados en los que se trata diariamente, 5 días a la semana, durante 5-8 semanas. En medicina veterinaria debido a la necesidad de anestésicos a los animales en cada sesión y por limitaciones geográficas, el protocolo de tratamiento más extendido ha sido el de 3-4 fracciones por semana (lunes, miércoles y viernes). Sin embargo, los avances en las

técnicas anestésicas, permiten incluso en algunas situaciones, plantear tratamientos de dos sesiones por día (dejando al menos 6 horas entre tratamiento, que es el tiempo mínimo estimado para la reparación del ADN en los tejidos sanos).

La dosis total de un tratamiento con radioterapia debería tener una baja probabilidad de provocar reacciones tardías en tejidos normales del área irradiada. Los beneficios teóricos de los protocolos que usan pequeñas dosis por fracción parecen evidentes, pues permiten administrar una dosis total mayor sin aumentar el riesgo de efectos tardíos. Por el contrario, si el tratamiento se alarga demasiado tiempo, puede permitir la repoblación tumoral afectando negativamente al control de la neoplasia.

La dosis total tolerada depende también de otros factores, como el tipo de tejidos normales de respuesta tardía en el área irradiada (el cerebro y la medula espinal son más sensibles que el músculo o el hueso) o el volumen de tejido a irradiar (grandes volúmenes de tejido normal son más susceptibles).

No existe el protocolo perfecto y todos tienen sus virtudes e inconvenientes, por este motivo es fundamental planificar los tratamientos de forma individualizada, según las circunstancias del animal y del propietario.

## EQUIPAMIENTO

Las radiaciones ionizantes pueden ser aplicadas mediante una fuente externa de radiación (teleterapia) o a través de isótopos radioactivos (intersticialmente en la braquiterapia o por vía sistémica). La teleterapia es el método más utilizado en medicina veterinaria, y se clasifican según la energía a la que se emiten la radiación. De esta forma la radiación de ortovoltage es la que se hace con energías de 150 a 300 kVp. La radiación de megavoltage es aquella que emite radiación con energías medias superiores al mil electrón-voltios (MeV), lo cual permite una excelente penetración tisular.

La radiación de megavoltage puede ser obtenida por máquinas con una fuente radioactiva (como las bombas de cobalto) o por aceleradores lineales, que generan fotones de alta energía (Imagen 1).

La interacción de la radiación de megavoltage con los tejidos es bastante predecible, lo que ha posibilitado el desarrollo de sistemas computerizados de planificación de tratamiento. Estos sistemas permiten tratar a un tumor con varios haces de fotones aplicados desde distintos ángulos, lo que permite someter a una dosis mínima al tejido sano adyacente al tumor, evitando estructuras anatómicas altamente radiosensibles y concentrando la dosis total por fracción en el área seleccionada. Por este motivo la planificación del tratamiento se suele llevar a cabo con las imágenes obtenidas de un

CT y en ocasiones con la ayuda de una resonancia magnética, como sucede en los casos de tumores del sistema nervioso central.

Algunos aceleradores lineales además de fotones, también pueden emitir electrones como fuente de radiación. Los electrones, al ser partículas con carga eléctrica, se caracterizan por tener una capacidad limitada de penetración, lo que los hace muy útiles cuando se desea irradiar un tumor superficial y salvaguardar las estructuras inmediatamente inferiores (Imagen 2).

Los avances en el planteamiento del tratamiento y en las técnicas de imagen acaecidos en la última década, han permitido el desarrollo de la denominada *terapia conformal en 3D* (3DCRT), la cual permite una mejor adaptación del campo irradiado a la forma geométrica del tumor. Esto se consigue generalmente con colimadores multiláminas o en equipos más antiguos con moldes a medida. La 3DCRT requiere dos cosas, la importación de imágenes, normalmente de un CT, dentro del sistema de planificación de tratamiento y sistemas que permitan reproducir de forma exacta la posición del animal en cada sesión de tratamiento. Los sistemas de posicionamiento usados habitualmente son los colchones de vacío, los moldes orales de resina epoxi y las máscaras termoplásticas. Es frecuente que se usen varios de estos sistemas simultáneamente (Imagen 3).

La mayor ventaja de la 3DCRT es que en ella se pueden obtener los *histogramas dosis-volumen* (DVH) gracias a unos sistemas de planificación informáticos. Los DVH son una herramienta fundamental que se utiliza para evaluar la dosis que recibirá tanto el tumor como los tejidos sanos circundantes que entran en el campo de radiación.

La *radioterapia de intensidad modulada* (IMRT) es una forma avanzada de 3DCRT, en la que las laminillas del colimador están computarizadas, permitiendo que la dosis de radiación se conforme con mayor precisión a la forma tridimensional del tumor y mediante la modulación de la intensidad del haz de fotones en cada proyección. En este tipo de radioterapia se usan un mayor número de haces no coplanares que inciden sobre el tumor y que, en ocasiones, requieren para su cálculo dosimétrico un complejo sistema algorítmico de planificación inversa. Debido a que con IMRT se puede minimizar la dosis absorbida por los tejidos sanos incluidos campo de radiación, se consigue administrar una dosis más alta de radiación sobre el tumor y con mayor precisión. La IMRT es especialmente útil en los tumores de cabeza y cuello, pues se pueden salvaguardar, entre otras, estructuras como los ojos y el cerebro (Imagen 4).

## PRINCIPALES INDICACIONES DE RADIOTERAPIA

Como norma general la radioterapia está indicada en todos aquellos tumores sólidos localizados donde la resección quirúrgica no está indicada o existe enfermedad residual. Algunos ejemplos en medicina veterinaria son:

- Tumores de la cavidad nasal, es la opción terapéutica que mejores resultados ofrece, generalmente con una supervivencia superior a los 400 días.
- Tumores orales, ya sea en terapia única o adyuvante a la cirugía aumentado los tiempos de control local.
- Tumores del sistema nervioso central, según el tipo de tumor se pueden alcanzar supervivencias de hasta casi dos años. Además, en caso de tumores hipofisarios, pueden resolverse total o parcialmente las endocrinopatías asociadas (Imagen 5).
- Carcinomas cutáneos, sarcomas de tejido blando y mastocitomas para prolongar el tiempo libre de enfermedad en caso de cirugías sin márgenes.
- Tumores óseos, en casos donde los propietarios rechazan la amputación o por motivos ortopédicos no se puede llevar a cabo cirugía. La radioterapia puede controlar el dolor de manera muy efectiva.
- Linfoma, en estadio I o mucocutáneos localizados.

## EFECTOS SECUNDARIOS

Las reacciones colaterales provocadas por la radiación se clasifican en agudas o tardías.

Los efectos secundarios tardíos pueden apreciarse en aquellos tejidos de proliferación más lenta, como el hueso, el pulmón, el corazón, los riñones y la médula espinal. Cuando estos efectos aparecen pueden llegar a ser bastante severos provocando fibrosis, necrosis o pérdida de la funcionalidad y en ocasiones son de muy difícil tratamiento. La dosis de radiación administrada por tanto estará limitada por la tolerancia de los tejidos sanos incluidos en el campo de radiación.

Los efectos secundarios de aparición aguda ocurren durante un periodo corto de tiempo siguiente a la finalización del tratamiento, aunque en ocasiones empiezan a evidenciarse durante el tratamiento. Este tipo de efectos secundarios ocurren en tejidos de alta proliferación celular, como la mucosa oral, el epitelio intestinal, las estructuras epiteliales de los ojos y la piel. Por norma general son autolimitantes y la recuperación es rápida (2-3 semanas). Sin embargo, suelen causar molestias a los animales y los propietarios deben estar informados y preparados para su aparición.

La *mucositis* es la inflamación de la mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o el esófago como resultado de irradiar la cabeza o el cuello. Aparece siempre en algún grado cuando

se irradian tumores orales. Generalmente suele observarse en la segunda semana de tratamiento y alcanza su grado máximo de severidad en la última. Los síntomas típicos son la sensibilización de la boca y la saliva espesa, lo cual puede inducir el rechazo de la comida o el agua, por lo que se suele recomendar la administración de dieta blanda, palatable y baja en sal. En condiciones normales debería desaparecer en 2 o 3 semanas tras finalizar el tratamiento.

La mucositis también puede aparecer cuando se irradia cualquier porción del aparato digestivo, por ejemplo, la colitis es frecuente cuando se irradia la vejiga o tumores colorrectales.

La *radiodermatitis* es un efecto de aparición aguda confinado en al área de tratamiento. La severidad es dosis dependiente y las manifestaciones son muy variables. La alopecia es muy frecuente y en ocasiones puede ser permanente o tardar varios meses en volver a crecer el pelo. El daño sobre los melanocitos puede causar tanto despigmentación como hiperpigmentación. La descamación seca suele acompañar a la depilación, pero no suele provocar molestias. Por el contrario, la descamación húmeda, que puede aparecer entre la tercera y la quinta semana tras iniciar el tratamiento, suele causar prurito o dolor y en ocasiones conlleva sobreinfecciones. Las recomendaciones generales para su tratamiento suelen ser mantener la higiene de la zona, evitar cubrirla, usar antisépticos desecantes (como la clorhexidina) y en ocasiones la administración de corticoides y/o antibióticos.

Los ojos son órganos muy sensibles a la radiación y los efectos adversos son dosis dependientes, por lo que siempre que sea posible deben ser evitados de los campos de tratamiento. Entre los efectos agudos pueden aparecer la blefaritis, el blefaroespasmó, la conjuntivitis o el desarrollo de queratoconjuntivitis seca. Esta última puede ser temporal o permanente. Entre los efectos tardíos podemos destacar algunas alteraciones vasculares o el desarrollo de cataratas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gordon IK, Kent MS. Veterinary radiation oncology: technology, imaging, intervention and future applications. *Cancer Therapy*. 2008 6:167-176
- LaRue SM, Custis JT. Advances in veterinary radiation therapy: targeting tumors and improving patient comfort. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2014 Sep;44(5):909-23

- LaRue SM, Gordon IK. Radiation therapy. En Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (5<sup>a</sup> Ed). St. Louis: Saunders Elsevier Inc. Cap 12; 180-197.
- Lawrence JA, Forrest LJ. Intensity-modulated radiation therapy and helical tomotherapy: its origin, benefits, and potential applications in veterinary medicine. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2007 Nov;37(6):1151-65
- McEntee MC. Veterinary radiation therapy: review and current state of the art. J Am Hosp Assoc 2006 42(2):94-109
- Thrall DE. Biologic basis of radiation therapy. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1997 Jan;27(1):21-35.



Imagen 1. Acelerador lineal, tratamiento con fotones

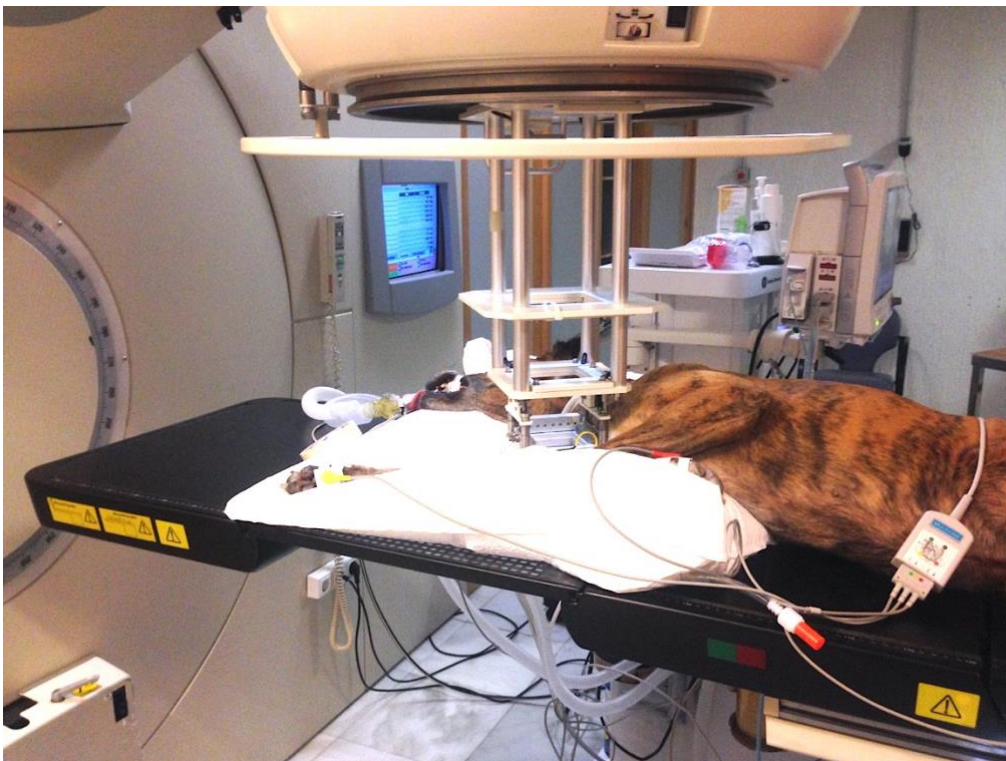


Imagen 2. Acelerador lineal, tratamiento con electrones



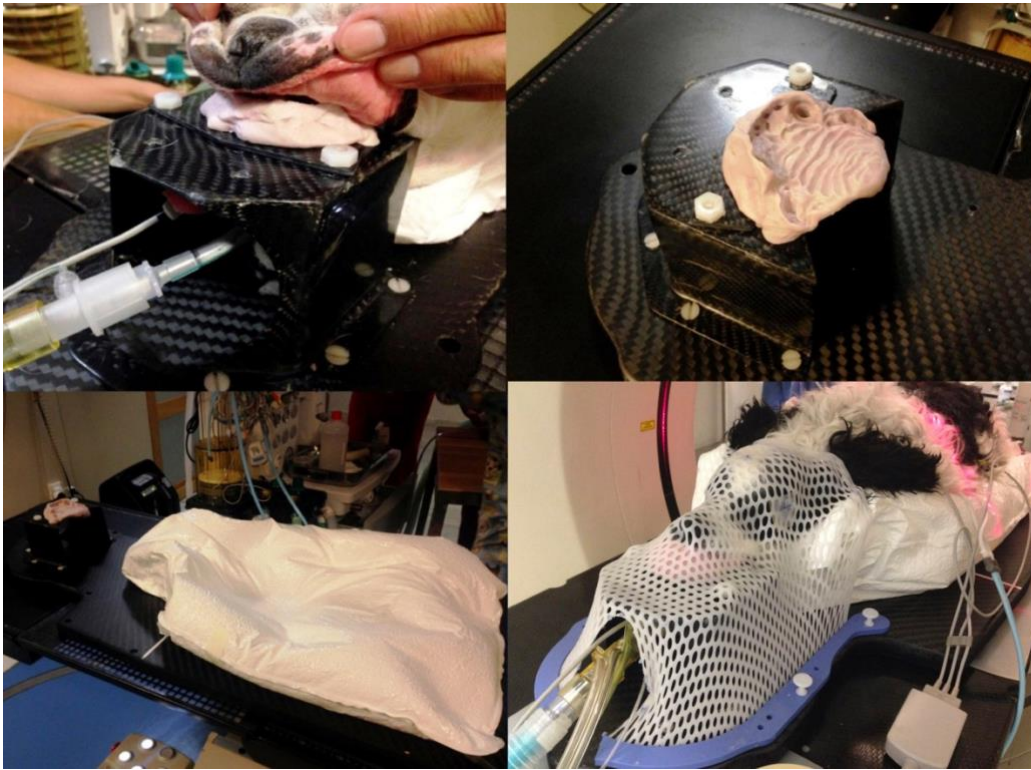


Imagen 3. Sistemas de posicionamiento (molde oral de resina, colchón de vacío y máscara termoplástica)

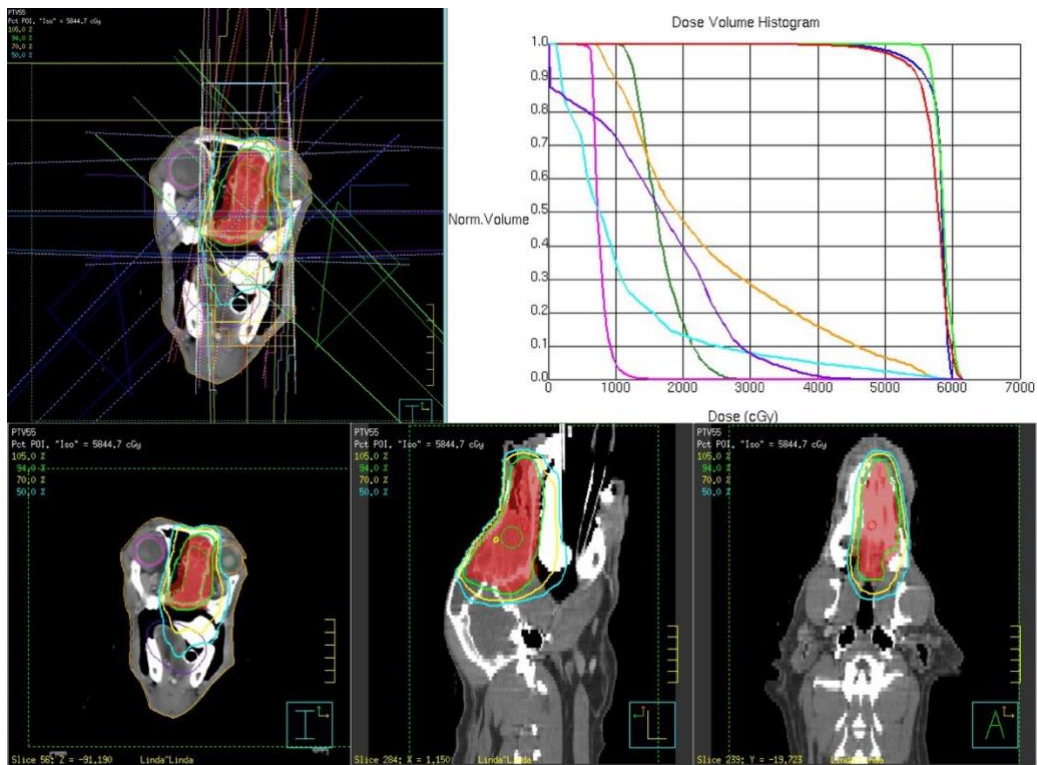


Imagen 4. Planificación y obtención del histograma de dosis-volumen (DVH) en un carcinoma nasal

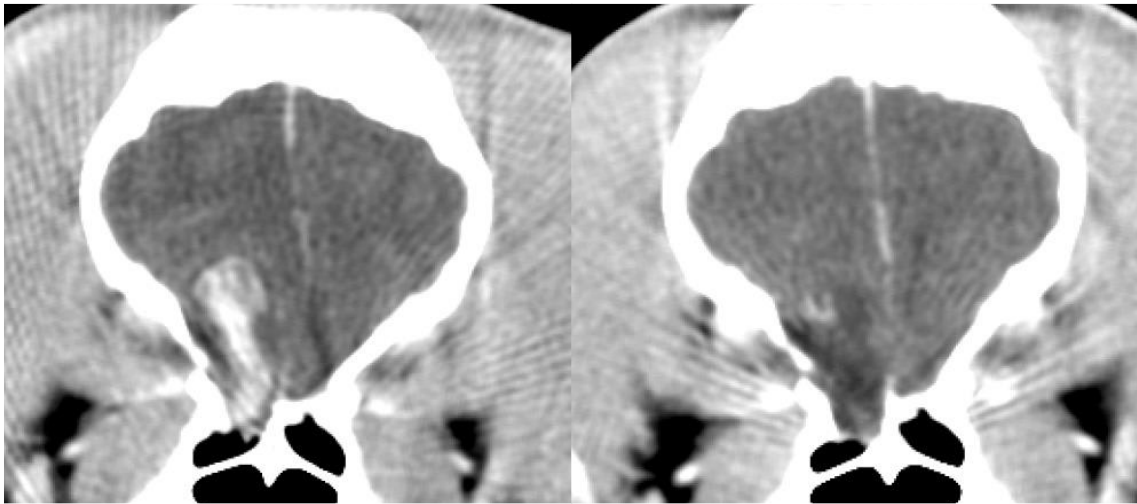


Ilustración 5. TAC pre y postratamiento de tumor intracraneal