

# **RADIOTERAPIA EN ENFERMEDADES BENIGNAS: INDICACIONES ACTUALES Y PERSPECTIVAS FUTURAS**

*Carmen Cañadillas Navero*

*Ángel Montero Luis*

*Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario HM Sanchinarro. Madrid.*

## **INTRODUCCION**

El concepto de radioterapia en enfermedades benignas hace referencia al uso de radiación ionizante de energía moderada a alta como parte del tratamiento en enfermedades no malignas, pero no necesariamente inocuas y que afectan a una gran población del mundo, disminuyendo su calidad de vida.

Su uso se ha extendido desde los años ochenta, cuando en 1898 Sokoloff y Stenbeck estudiaron por primera vez el uso de radiación ionizante para el alivio del dolor en artritis juvenil. A partir de esa fecha el uso de radioterapia en patología no maligna tuvo altibajos, ya sea por escepticismo de los radio-oncólogos o el miedo a los tumores radio inducidos, exceptuando países como Alemania y el este de Europa, hasta la actualidad donde nuevamente está resurgiendo, debido a la eficacia que demuestra estos tratamientos, así como la ganancia en calidad de vida para los pacientes que superó con mucho el mínimo riesgo potencial asociado al empleo terapéutico de radiación ionizantes.

## **FUNDAMENTOS RADIOBIOLÓGICOS**

Se han propuesto diferentes hipótesis de los mecanismos radiobiológicos que explican los efectos de la radioterapia en patología benigna y son:

### **Efecto antiinflamatorio**

Este mecanismo explica la eficacia de las dosis bajas de radioterapia en el tratamiento de la sinovitis, la osteoartritis, la tendinitis y otros procesos asociados con la inflamación de las membranas sinoviales, la hiperplasia leucocitaria y la infiltración de linfocitos. La respuesta inflamatoria después de la exposición a la radiación es un proceso estrechamente regulado que implica la interacción de los leucocitos con el endotelio capilar.

Inicialmente, los leucocitos ruedan a lo largo de la pared capilar que activa las células a través de activación de mediadores inflamatorios; eventualmente se unen y migran a través de las uniones celulares endoteliales hacia el espacio intersticial. Esta infiltración resulta en la acumulación de una serie de células inmunocompetentes que causan múltiples efectos. La activación de los macrófagos es crítica, ya que conduce a la producción de niveles patológicos de óxido nítrico (NO) y citocinas proinflamatorias, causando eritema, edema y dolor. Las células endoteliales también tienen un papel importante en la inflamación, ya que expresan una variedad de citocinas que tienen efectos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios(1)(2)

Las dosis bajas de radiación (2-6 Gy a 0,5 Gy/fracción) son especialmente eficientes en el proceso inicial de inflamación, caracterizadas por el desarrollo de vasodilatación, edema e infiltración de leucocitos. El efecto antiinflamatorio se ha relacionado con una reducción del NO, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y/o interleucina-1 $\beta$  (revisado por Arenas et al 2012).(1)(2)

Los estudios de Hildebrandt et al. demostraron que dosis por debajo de 1 Gy inhibieron la expresión de NO-sintetasa de macrófagos y redujeron la interacción célula endotelial-leucocitos. (3)(4)

### **Efecto antiproliferativo**

Este mecanismo se refiere a que la irradiación es capaz de producir un retraso en el ciclo mitótico, que es ese momento donde las células son capaces de producir una proliferación celular, cuando esto se realiza de manera acelerada, como por ejemplo en la osificación heterotópica, se produce un daño, pero si somos capaces de parar esa repoblación celular acelerada seremos capaces de evitar el daño.

Se ha utilizado para explicar el efecto de la radioterapia en la prevención de la osificación heterotópica después del reemplazo protésico o la prevención de la recurrencia de queloides o pterigión después de su extracción. Las dosis recomendadas suelen ser de alrededor de 10Gy. (2)

### **Efecto inmunomodulador**

El efecto de la radioterapia en los linfocitos circulantes desempeña un papel importante ya que se postula que la radioterapia es capaz de producir liberación de TNF que facilita la infiltración por células T, mejorando de esta forma la respuesta local.

Las dosis recomendadas no están bien establecidas, pero generalmente se administran dosis superiores a 10Gy. (2)

Es muy probable que ningún mecanismo por sí solo explique el efecto de la radioterapia en las enfermedades benignas, sino más bien una combinación de diferentes mecanismos.

Finalmente, a pesar de que la radioterapia de las enfermedades benignas emplea generalmente dosis inferiores a las utilizadas en el tratamiento de tumores malignos, la justificación debe ser particularmente clara en estos casos, el beneficio neto debe ser muy superior a los posibles riesgos, así como superior al uso de otras técnicas más agresivas.

El oncólogo radioterápico tiene idéntica responsabilidad acerca del establecimiento de la indicación, planificación, verificación, realización del tratamiento y posterior seguimiento del paciente, y que el paciente tiene que ser conocedor de los beneficios y los riesgos.

En esta revisión se han excluido intencionadamente todos aquellos tumores benignos en los que el papel de la radioterapia está claramente establecido (adenomas de hipófisis, neurinomas benignos, meningiomas clásicos, tumores desmoides entre otros) así como aquellos procesos que, por su comportamiento y su evolución, se sitúan entre un cuadro hiperproliferativo y una neoplasia (histiocitosis de células c Langerhans, enfermedad de Kimura, enfermedad de Rosai-Dorfman, etc)

## **RIESGO DE CARCINOGENESIS**

El gran temor para el uso de radioterapia en patología no maligna ha sido la aparición de tumores radioinducidos. La susceptibilidad para la carcinogénesis radioinducida sumado a que la distribución de la dosis en el cuerpo durante la radioterapia no es homogénea, hace difícil estimar adecuadamente el riesgo. El concepto de dosis efectiva administrada a los tejidos introducidos por la Comisión Internacional de protección Radiológica (ICRP) contribuye a una estimación más acertada de este riesgo. (6-10)

Según la ICRP 2007, la incidencia de cánceres debidos a la radiación ionizante aumenta linealmente y es de alrededor del 5,5 % por Sievert (11), el número estimado de cánceres radioinducidos variaría entre el 0,5 y el 40 por 1000 pacientes tratados, Cuando la irradiación se realiza en pacientes de edad más avanzada el riesgo se reduce por un factor aproximado de tres (6-10).

Por lo que se ha calculado, la dosis efectiva administrada a diferentes tejidos en enfermedades benignas (Tabla 1):

Tabla 1: Dosis efectiva de radioterapia calculada para distintas enfermedades benignas

	<b>Dosis administrada (Gy)</b>	<b>Dosis Efectiva (mSv)</b>
Gonartrosis	6	13
Espolón del calcáneo	6	5
Osificación heterotópica	7	163-293 H. / 203-303 M
Oftalmopatía de Graves	20	36-65

## **INDICACIONES CLÍNICAS DE RADIOTERAPIA FUNCIONAL EN EL SNC**

### **INTRODUCCIÓN A LA RADIOTERAPIA DE TRASTORNOS FUNCIONALES DEL SNC**

En 1951, el neurocirujano sueco Lars Leksell desarrolló la técnica de la radiocirugía estereotáxica para el tratamiento de la neuralgia del trigémino empleando un aparato de rayos X de usos odontológico en 2 pacientes distintos administrando una dosis en fracción única de 16,5 y 22Gy consiguiendo desaparición del dolor de forma mantenida incluso 20 años después.[12]. Sin embargo, Leksell no fue el primero en emplear radioterapia para el tratamiento de la neuralgia del V par, ya en 1897 Hermann Moritz Gocht empleo la radiación ionizante como tratamiento de la neuralgia con buenos resultados [12]. La idea inicial de Leksell era imitar la gangliotomía del ganglio de Gasser que se venía realizando mediante técnicas percutáneas. Junto con Borje, Larsson

promovió los primeros experimentos con radiocirugía usando altas dosis de irradiación con protones primero y fotones después, basándose en su hipótesis de que creando lesiones radionecróticas cerebrales (talamotomía ó palidotomía) de forma controlada y precisa en neuronas específicas contenidas en un volumen diana, conseguirían interferir en centros y vías responsables de los diferentes desórdenes funcionales. Los primeros resultados en relación con patología funcional se basaban en dosis de 180-200 Gy, aunque los últimos años se han usado dosis más bajas, en torno a 130-160 Gy, ya que resultan eficaces y suponen menor riesgo de complicaciones [15-18].

A partir de este momento, el desarrollo de la radiocirugía fue ya imparable, con avances tecnológicos como la GammaKnife (GK), la radiocirugía esterotáctica (SRS-Linac) con aceleradores lineales o la CyberKnife (CK). A pesar de que, en un inicio, se presentó la radiocirugía como terapia para afecciones funcionales, como temblor o dolor, malformaciones arteriovenosas y alteraciones psiquiátricas su empleo más frecuente en la actualidad es para el tratamiento de neoplasias primarias o secundarias cerebrales. Además, la carencia de una monitorización neurofisiológica y la irreversibilidad del efecto, suponían inicialmente un hándicap para el uso de esta técnica, pero los avances en técnicas de imagen y de los equipos usados hoy en día hacen que este tratamiento sea seguro y una opción para pacientes seleccionados: enfermos inoperables (anticoagulados, enfermos cardiorrespiratorios, ancianos) o resistentes a otros tratamientos (farmacológicos). Las modalidades de radiocirugía más empleadas en el tratamiento de la patología benigna funcional son:

- *Rizotomía y Gangliotomía:* técnicas de radiocirugía empleadas para el tratamiento de la neuralgia del trigémino, y otras neuralgias, que buscan inducir la desmielinización y ablación de las raíces nerviosas sensitivas para la inactivación funcional del nervio.
- *Talamotomía:* la radiocirugía talámica para el tratamiento del dolor fue uno de los primeros usos de la SRS. Es la técnica de radiocirugía más extendida para tratamiento de desórdenes funcionales. A nivel del núcleo ventral intermedio del tálamo, contralateral al lado donde exista más manifestación clínica, se emplea para el tratamiento del temblor [15,16] Las primeras series son de Duma et al. [6] que demuestran eficacia del tratamiento del temblor en un 89% de los casos. Ohye et al. [16] establecieron un volumen diana 2 mm más medial y anterior para evitar la cápsula interna y los núcleos sensoriales talámicos. Sin embargo, luego se demostró que las neuronas alrededor del área irradiada permanecen funcionales, colocando por tanto el volumen diana circunscribiendo el núcleo intermedio ventral del tálamo. Se recomiendan dosis de 130Gy y evitar que las isodosis de 10 y 15% se extiendan a estructuras adyacentes [18,19].
- *Palidotomía:* los primeros en realizar radiocirugía a nivel del globo pálido fueron Rand y Friedman [20] usando 140-165Gy y 180 Gy, respectivamente. Ninguno ellos, ni autores más modernos han conseguido tasas de éxitos altas (ratios de éxito se encuentran entre el 0-7%) y las complicaciones reportadas son casi

siempre permanentes e incapacitantes, por eso es una técnica prácticamente abandonada [20,21]

- *Irradiación holocraneal*: busca incluir dentro del volumen de irradiación todo el encéfalo afectado, como sucede en la radioterapia para la Enfermedad de Alzheimer.

## II.- NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

La neuralgia del trigémino, descrita por el neurocirujano francés N. André a finales del siglo XVIII como el tic doloroso (*tic douloureux*) como por la presencia de episodios de dolor intenso, lancinante y afectando un lado de la cara [22]. Aunque es la neuralgia más frecuente, su incidencia real es baja, en torno a 12 casos por 100.000 habitantes, más frecuentes en mujeres y en torno a la 4ª-6ª década de vida [22].

Clínicamente, la neuralgia del V par se caracteriza por la presencia de ataques paroxísticos de brusco inicio y escasa duración que afectan más frecuentemente a la segunda o tercera rama del nervio trigémino, habitualmente de unos pocos segundos a dos minutos, desencadenados por la afectación de “áreas gatillo” y que alterna periodos de remisión espontánea más o menos prolongados. Los episodios de dolor típicamente no se asocian con ningún otro déficit neurológico.

De acuerdo con la clasificación propuesta por la International Headache Society, se diferencian 2 variantes: la variante clásica (90%) sin otra etiología que la asociada a la presencia de alteraciones vasculares que originen compresión del nervio y la variante sintomática ocasionada por la existencia de lesiones o tumores ocupantes de espacio en el área del ángulo pontocerebeloso o asociada a otras enfermedades como la esclerosis múltiple [23]. Más allá de la causa original, la neuralgia del V par se caracteriza fisiopatológicamente por la existencia de fenómenos de desmielinización de las fibras sensoriales del trigémino en relación, en el 80%-90% de los casos, con la presencia de compresión vascular del nervio en la zona de entrada de la raíz (*root entry zone* (REZ)). El tratamiento de la neuralgia del V par supone un reto terapéutico aún no definitivamente resuelto. La terapia farmacológica con drogas antiepilépticas es la primera opción. La carbamazepina, el único fármaco que ha demostrado su eficacia en un ensayo aleatorizado, consigue inicialmente alivio sintomático en aproximadamente el 90% de los pacientes. Sin embargo, su eficacia tiende a decaer con el paso del tiempo [25]. La cirugía se reserva para aquellos casos resistentes al tratamiento farmacológico y cuyo dolor es intratable por otras vías. Las técnicas empleadas incluyen la descompresión microvascular o los procedimientos percutáneos (microcompresión con balón, inyecciones con glicerol, termocoagulación por radiofrecuencia). La descompresión microvascular (técnica de Jannetta) consigue alivio sintomático prolongado encerca de un 70% de los casos, pero asocia una mortalidad relacionada con el procedimiento del 0,2% y un 4% de los pacientes presentan efectos adversos graves incluyendo fístulas de LCR, ictus o hematomas [26]. Un 10% de los pacientes presentarán pérdida de audición unilateral asociada. La rizotomía percutánea mediante la inyección

de sustancias como el glicerol, mediante compresión con balón o ablación con radiofrecuencia son eficaces si bien también asocian efectos adversos principalmente en forma de pérdidas de sensibilidad que, en una proporción baja de los pacientes, puede ser grave al desarrollarse un cuadro de anestesia dolorosa [27].

El objetivo final, con independencia de la técnica, es alcanzar el nervio trigémino con altísima precisión en una única sesión y administrando una dosis suficientemente alta como para lograr la ablación de las fibras sensoriales del nervio e impedir la manifestación clínica de la neuralgia. La hipótesis más aceptada es que las altas dosis ablativas producirían una afectación de la mielina del nervio bloqueando su función. La mayoría de las evidencias sobre la eficacia de la SRS en el tratamiento sintomático de la neuralgia del V par procede del empleo de la GK. Una revisión de Sheehan et al incluyendo 1215 pacientes procedentes de 8 series clínicas evidenció una eficacia global del 75%, aunque un 13% de los pacientes desarrollaron efectos adversos (principalmente hipoestesia residual) y una tasa de recurrencia en torno al 20% a 1-2 años [28]. En los últimos años, han aumentado las evidencias también de la eficacia de la SRS-Linac. Varela-Lema et al publicaron una revisión efectuada en 11 series incluyendo 549 pacientes con TN tratados con SRS-Linac con tasas de alivio sintomático superiores al 75% y tasas de recurrencia a 1 año entre 5-29%. Al igual que lo observado tras SRS-Linac con GK, entre un 7,5%-52% de los pacientes experimentaron efectos adversos en forma de hipoestesia posterior [29].

Otras neuralgias como la del glosofaríngeo o del nervio esfenopalatino también han sido subsidiarias de tratamiento con radiocirugía. Dosis de 80 Gy en la entrada de los nervios a nivel óseo harían desaparecer el dolor, pero de forma no inmediata. No se han reportado complicaciones de estos tratamientos, aunque en algunos casos son necesarias segundas irradiaciones para obtener el resultado deseado [30].

#### **II.I.I.- Características Del Tratamiento**

##### Inmovilización:

El sistema de inmovilización que permita garantizar un posicionamiento adecuado, fiable y preciso dependerá de la unidad de tratamiento disponible. Así, en el caso de los tratamientos con GK se emplea un marco fijo estereotáxico fijado a la cabeza del paciente, mientras que en el empleo de CK se emplean máscaras faciales termoplásticas. En los tratamientos con SRS-Linac se han utilizado tanto un marco fijo como máscaras faciales.

Definición de volúmenes: Se recomienda emplear la fusión de TC y RM con secuencias T1 con o sin gadolinio y secuencias T2 CISS o FIESTA para definir el isocentro o punto blanco objetivo del tratamiento.

La dosis ablativa se prescribe a un isocentro de 4 mm de diámetro en el caso de la GK o mediante un colimador de 5-7,5 mm cuando se trata con CK o SRS-Linac sobre el nervio trigémino, sin que se recomiende aumentar la longitud de nervio trigémino irradiado ya

que no aumenta la eficacia del procedimiento, pero si puede aumentar la aparición de complicaciones.

A lo largo de la historia han existido variaciones a la hora de considerar el punto de prescripción de la dosis. Inicialmente, la dosis fue prescrita sobre el ganglio de Gasser si bien, más adelante, algunos autores han propuesto localizar el isocentro en la llamada área retrogasseriana o cisterna anterior. Finalmente, también se ha propuesto centrar el tratamiento sobre el REZ o zona de Obsersteiner-Redlich, en el punto en el cual el nervio trigémino abandona el tronco cerebral (Fig. 1a y 1b)

A efectos de alivio del dolor, la localización anterior (cisterna) o posterior (REZ) del blanco, consigue similares tasas de control del dolor (nivel II de evidencia) si bien la localización anterior se asocia con menores tasas de hipostesia secundaria (nivel II de evidencia) [31].

#### Dosis:

De acuerdo con la evidencia existente, la dosis mínima efectiva se estima en 70 Gy (nivel de evidencia II) y la dosis máxima efectiva en 90 Gy (nivel de evidencia III). Dosis por encima de 90 Gy no parecen aumentar eficacia, pero sí toxicidad. Se recomienda fracción única antes que hipofraccionamiento (nivel de evidencia II) [31].

#### Evaluación de la respuesta:

La mayoría de los estudios informaron los resultados mediante las escalas de intensidad del dolor del Barrow Neurological Institute (BNI) para la respuesta clínica (Tabla 1) y de sensibilidad post-tratamiento para evaluación de hipoestesia residual (Tabla 2) [43].

### **III.- TEMBLOR**

Clásicamente se distingue entre temblor esencial (el más frecuente) y temblor secundario (Enfermedad de Parkinson, encefalitis, accidentes cerebrovasculares, esclerosis múltiple, epilepsia...). Para su tratamiento existen fármacos como la L-DOPA, técnicas intervencionistas como la estimulación cerebral profunda o la ablación por radiofrecuencia, y la radiocirugía estereotáctica craneal mediante sistema GK. Uno u otro método se elige en base a las características del paciente, sus comorbilidades y la resistencia a fármacos que obliga a plantearse otras terapias. A favor de la estimulación profunda cerebral: en caso de necesidad, se “apagaría” la inhibición de las neuronas en la zona del implante. Además, existen formas de monitorización fisiológica intraoperatoria para que el neurocirujano localice correctamente la diana. En contra, es una técnica invasiva con importante morbilidad asociada. Por el contrario, la radiocirugía no implica craniectomía y por ello no hay riesgo de sangrado o infección, pero su efecto lesivo es irreversible, por eso es de vital importancia que se haga de forma controlada y precisa sobre el núcleo o estructura anatómica oportuna: núcleo subtalámico, globo pálido interno o núcleo ventral intermedio del tálamo, todos ellos partes imprescindibles de la vía cortico-talámica. Para ello contamos con técnicas de imagen como la resonancia magnética de 3T (secuencia T2 FSE) y la volumetría que permiten una identificación precisa de estos núcleos [33,34].

Son varios los autores que han demostrado eficacia en el control del temblor (esencial, enfermedad de Parkinson, secundario a vasculopatías o infecciones, esclerosis múltiples, epilepsia...) y que, además, el beneficio obtenido es igual o mejor al conseguido mediante otras técnicas de tratamiento [35]. Young et al. publicaron en el 2000 los resultados de una serie de 158 pacientes con temblor (102 Enfermedad de Parkinson, 52 temblor esencial y 4 por otras causas) tratados mediante radiocirugía (120-160 Gy en GK). Especialistas ajenos al estudio, realizaron una evaluación del grado de temblor antes y después del tratamiento mediante la escala unificada para enfermedad de Parkinson que refleja temblor y rigidez. El 88% de pacientes con Enfermedad de Parkinson y con temblor esencial presentaron una disminución del temblor a largo plazo estadísticamente significativa. Sólo 3 pacientes presentaron complicaciones, 2 de los cuales se mantuvieron en el tiempo [36].

Niranjan et al. [37] compararon los resultados obtenidos en pacientes con temblor tratados con talamotomía con GK, talamotomía por radiofrecuencia y estimulación profunda cerebral, en los 3 grupos la desaparición o mejoría notable del temblor estaba entre el 80-85%, por tanto, son tres técnicas equivalentes e igual de eficaces.

Se necesitan dosis por encima de los 120 Gy para conseguir el efecto radiobiológico deseado, pero el mecanismo por el cual ocurre no está claro. Por un lado, Kondziolka et al., sugieren que la irradiación que se extiende más allá de la isodosis 50% afectaría a neuronas del movimiento sin destruirlas [38]. Por otro lado, Ohye et al. [39] demostraron que es necesaria la necrosis neuronal para obtener el efecto buscado y que ésta no existe más allá de la línea de isodosis del 50%. Las dosis mayores (160Gy vs. 120Gy) provocan lesiones de mayor tamaño y existe una correlación estadísticamente significativa con una mejor respuesta. Si bien es cierto, que a partir de determinado tamaño lesional (870mm<sup>3</sup> en los estudios de Young et al), y cuando se emplean dosis mayores de 200 Gy, existe mayor riesgo de complicaciones [40,41].

La mayoría de los estudios y los mejores resultados se han obtenido en series de pacientes con temblor esencial, que es por otro lado, el tipo de temblor más prevalente en la población. En torno al 4,6% de la población mayor de 65 años presenta temblor esencial lo cual se traduce en una merma de las habilidades personales que termina afectando a la calidad de vida del individuo. Young et al en otra serie de 172 pacientes (la mayor que existe) solo con temblor esencial, realizaron radiocirugía (141-152 Gy), consiguiendo que el 81% de ellos presentara mejoría en el score para el dibujo y el 77% para la escritura. La evaluación la realizaron pre y post-tratamiento especialistas ajenos al estudio en base a la escala FTM. La ratio de complicaciones (pérdida contralateral de sensibilidad e incapacidad motora contralateral) fue de un 8.4% [30]. Kooshkabi et al, también presentaron una serie de 97 pacientes con temblor esencial, a los que se les realizó talamotomía con 130-140 Gy. El 81% de los casos mejoraba el temblor o la escritura o la acción de beber y en 66% de los casos los 3 parámetros. 4 pacientes presentaron complicaciones, 2 de ellos hemiparesia transitoria, otra disfagia y el último, parestesia facial contralateral [19]. Ohye et al, presentaron los resultados de un estudio



multicéntrico prospectivo en el que participaron 72 pacientes, los cuales presentaban temblor esencial. Aplicando 130 Gy y evaluados pre y post-tratamiento mediante la escala UPDRS, de nuevo el 81% de los pacientes presentaron una ratio de mejora en el temblor entre bueno y excelente según la escala UPDRS. No hubo complicaciones [16]. En la mayoría de las series de casos, usando una unidad GK con un colimador de 4 mm y aplicando dosis entre 130 y 160 Gy sobre el núcleo ventral intermedio del tálamo (en base a RM de alta resolución), existe alrededor de un 80% de pacientes que presentan desaparición del temblor o mejoría sustancial según las escalas estandarizadas analizadas por los propios investigadores. Las complicaciones aparecen entre el 0-16% de los pacientes, siendo las más comunes debilidad, hemiparesia y disfagia transitorias, aunque existen casos en la literatura de muerte (aspiración asociada a disfagia total) y persistencia de alteraciones neurológicas con el paso de los años. No existen datos que especifiquen si las peores complicaciones ocurrieron en pacientes que recibieron tratamiento de forma bilateral. Hay tres casos reportados de pacientes fallecidos a consecuencia directa de la radiocirugía que habían recibido de forma bilateral. Ninguno de los autores da datos sobre la calidad de vida que es a fin de cuentas lo más afectado por el temblor. Por otro lado, estos datos, descriptivos en todos los casos, no deben ser extrapolados a grupos de pacientes no semejantes a los recogidos en las series, generalmente ancianos no subsidiarios de otras terapias [26].

#### **IV.- EPILEPSIA**

No está claro de qué manera la radiocirugía afecta al metabolismo o anatomía implicados en los ataques epilépticos, pero son varios los grupos que han experimentado con animales y aplicado los resultados en humanos con disminución o incluso desaparición de los ataques epilépticos en algunos casos, aunque los resultados no son siempre satisfactorios [35].

Una causa de epilepsia resistente al tratamiento farmacológico es la heterotopia periventricular (PVH), que consiste en un desorden migratorio neuronal lo que provoca acúmulos de sustancia gris a lo largo de los ventrículos laterales. Aunque las estructuras implicadas pueden variar, todos los pacientes con PVH presentan resistencia farmacológica. La resección de dichas zonas acarrea grandes consecuencias neurológicas, especialmente en área del lenguaje, sobre todo, cuando se trata del hemisferio dominante, por eso varios autores proponen la radiocirugía como forma alternativa de tratamiento. Las dosis óptimas que administrar se encuentran entre 30 y 37,5 Gy, aunque dosis mayores se han aplicado con resultado satisfactorio si bien acarreado en algunos casos, complicaciones irreversibles. Los beneficios sólo se observarán cuando existan demostrados por resonancia magnética cambios tanto en secuencias convencionales (edema-radionecrosis) como en la espectroscopia, lo cual suele ocurrir a partir del 6º-9º mes desde el tratamiento. Aunque hay autores que demuestran desaparición de las crisis en el 50% de los pacientes, aunque hay estudios que no obtienen tal beneficio en el seguimiento a largo plazo, incluso se han descrito casos en los que la persistencia o empeoramiento de las crisis en posible relación al

edema ocasionado por la radionecrosis a largo plazo que han requerido resecciones posteriores con mejoría sustancial de la clínica, pero sin cambios con respecto al inicio [42,43]

En el caso de la epilepsia del área mesial temporal, se aplican 24-25Gy (GK y SRS-Linac) en dosis única o en dos fracciones separadas 7 días, sobre el área afecta reconocible por EEG, generalmente, 4-6cm mesiales (amígdala, hipocampo, el giro parahipocampal) y 4-6cm de neocórtex, o sobre el lecho de lobectomía temporal, con resultados dispares: desde la desaparición de las crisis en el primer año hasta empeoramiento de la frecuencia de las crisis así como aparición de complicaciones visuales en un alto porcentaje de pacientes, cefalea, depresión, afasia, deterioro cognitivo... Quizás las dosis son insuficientes y sin embargo los volúmenes tratados mayores de lo que deberían, lo que acarrea resultados insatisfactorios por un lado y fatales consecuencias por el otro. A pesar de los buenos y prometedores resultados comunicados en distintos trabajos, es preciso esperar al resultado de estudios actualmente en marcha antes de poder considerar la radiocirugía como una alternativa terapéutica estándar para el tratamiento de la epilepsia multirresistente [43-45].

#### **V.- TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS**

Es un campo en estudio por las características inherentes a los pacientes psiquiátricos que hacen especialmente difícil la inclusión de estos en protocolos nuevos de radiocirugía. Sin bien, existe cierta evidencia de que se podrían obtener buenos resultados a largo plazo en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (TOC), depresión o anorexia, mediante la realización de capsulotomía anterior para el TOC o mediante cingulotomía bilateral para la depresión o anorexia, aplicando dosis de 110-120Gy, y logrando tasas de respuesta superiores al 70% en el TOC y mejoría significativa en más del 40% de pacientes con depresión o anorexia [56].

#### **VI.- ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva crónica. Es la forma más común de demencia entre los ancianos que afecta, según datos de la OMS, a 47 millones de personas en todo el mundo (en torno al 5% de la población mundial de edad avanzada), cifra que se prevé que aumente a 75 millones en 2030 y a 132 millones en 2050. Además, gran parte del aumento se producirá en países de ingresos bajos y medios: en 2015, el 58% de todas las personas con alzhéimer viven en estos países, llegando a 63% en 2030 y 68% en 2050 [36].

En España, la prevalencia de esta enfermedad ronda el 0,05% entre las personas de 40 a 65 años; 1,07% entre los 65-69 años; 3,4% en los 70-74 años; 6,9% en los 75-79 años; 12,1% en los 80-84; 20,1 en los 85-89; y 39,2% entre los mayores de 90 años. Tomando los datos poblacionales del INE y aplicando esas cifras de prevalencia, el número de personas afectadas en España supera las 700.000 personas entre los mayores de 40 años. En 2050 el número de enfermos se habrá duplicado y se acercará a los dos millones de personas [37]. Sin embargo, y aunque relacionado con el envejecimiento de la población, la EA no afecta exclusivamente a personas mayores, pues cerca del 9% de los

casos se corresponden con cuadros de demencia precoz de aparición antes de los 65 años.

El origen de la patología es esporádico en el 95% de los casos, y los síntomas suelen aparecer después de los 70 años. Sin embargo, para los casos familiares, la enfermedad puede iniciarse alrededor de los 50 años o incluso antes. Los pacientes con EA desarrollan un progresivo deterioro de la memoria, que en última instancia conduce a la pérdida de su autonomía. La fisiopatogenia exacta de este trastorno es aún poco conocida. Las dos características más estudiadas son:

1) se produce un depósito de proteínas beta-amiloide en forma de placas en diferentes áreas del Sistema Nervioso Central (SNC), incluyendo el hipocampo, que conduce a la pérdida progresiva de memoria y otras funcionalidades neuronales

2) se produce un acúmulo intracelular de anormal de fibrillas entrelazadas dentro de las neuronas, los llamados ovillos neurofibrilares (NFT), formados por la fosforilación en forma de ovillos asociada a los microtúbulos intracelulares de la proteína Tau.

Las placas de amiloide se componen principalmente de péptidos de amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ) agregados, que se producen después de una escisión secuencial de la proteína precursora amiloide (APP) por la  $\beta$ -secretasa (BACE1) y la  $\gamma$ -secretasa. Se produce un desequilibrio entre la sobreproducción de  $A\beta$  y/o la reducción en su aclaramiento como paso inicial para el desarrollo de EA. Además de los acúmulos de  $A\beta$ , existe una acumulación de NFT, que se componen de proteínas Tau hiperfosforiladas, lo que disminuye su afinidad por los microtúbulos resultando en una disociación y desintegración de estos. Además de estos dos hechos, en los últimos años cobra cada vez mayor importancia la hipótesis de la presencia de fenómenos neuroinflamatorios en la patogénesis de la EA. El acúmulo de placas de  $A\beta$  provocaría la estimulación de astrocitos y microglía desencadenando un fenotipo pro-inflamatorio. La neuroinflamación podría aparecer incluso antes de los marcadores neuroquímicos clásicos y de los síntomas cognitivos de la enfermedad, como se ha demostrado por estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes prodrómicos y pacientes pre-sintomáticos. Así, en la EA la pérdida neuronal y la degeneración sináptica estarían causadas tanto por el acúmulo de  $A\beta$  como por los fenómenos de neuroinflamación. La microglía activada por el  $A\beta$  induciría un fenotipo M1 (pro-inflamatorio) favoreciendo la liberación de citocinas pro-inflamatorias como IL-23, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , estimulando la producción anormal de  $A\beta$ , la degeneración sináptica y la muerte neuronal perpetuando un círculo vicioso degenerativo y promoviendo la progresión de la enfermedad.

Las estrategias para combatir la EA han sido diversas, aunque ninguna ha dado resultados definitivos. La FDA ha aprobado seis medicamentos para tratar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer: donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina y la combinación de donepezilo y memantina y en el más reciente aducanumab aprobado en el año 2021. Los tres primeros son inhibidores de la acetilcolinesterasa que mejoran

la neurotransmisión de acetilcolina en el cerebro, que se cree que es esencial para la cognición. Por el contrario, aducanumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que se une principalmente a los agregados de A $\beta$ , a los oligómeros solubles y también a las fibrillas insolubles con el objetivo de reducir su número e importancia. Sin embargo, los resultados con este último fármaco son contradictorios y su eficacia real en la EA ha sido discutida generando una notable controversia [38-42].

La eficacia antiinflamatoria de la radioterapia en dosis bajas se ha confirmado en modelos experimentales, tanto in vitro como in vivo, así como en diferentes estudios clínicos. Estos efectos incluyen la inhibición de las interacciones entre los leucocitos y las células endoteliales, una disminución en la producción de moléculas de adhesión al endotelio, una disminución de los mediadores de la inflamación y una menor expresión de citoquinas pro-inflamatorias, además de favorecer la inducción de apoptosis de los macrófagos y polimorfonucleares. La irradiación a dosis bajas también produce una disminución en los niveles de NO (óxido nítrico) sintetasa (iNOS), selectinas L y E, especies reactivas de oxígeno (ROS), TNF- $\alpha$  o la secreción de IL-beta 1, junto con un aumento en la producción y expresión de citoquinas antiinflamatorias, como el factor de crecimiento transformante de la citoquina antiinflamatoria  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) y de mediadores de la apoptosis como el factor nuclear kappa-beta (NF- $\kappa$ B). Todos estos cambios resultan en un ambiente antiinflamatorio local que explicaría los efectos clínicos de la irradiación a dosis moderadas y bajas [43-45]. Así mismo, la radioterapia ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de otras enfermedades ocasionadas por el depósito anormal de proteína amiloide, como en casos de amiloidosis traqueobronquial, orbitaria o del párpado y conjuntiva [46-50]. Estudios previos han demostrado que la irradiación a dosis moderadas o bajas inhiben la muerte neuronal y la neuroinflamación tanto in vitro como in vivo, así como la pérdida sináptica, la astrogliosis y la activación de la vía de NF- $\kappa$ B en modelos de EA [52-54].

Aunque el mecanismo subyacente a la eficacia de la radioterapia para la EA aún no se conoce por completo, se han sugerido distintos mecanismos de actuación (Fig. 3):

- En primer lugar, la radioterapia a dosis moderadas se asocia con fenómenos de neuroprotección a través de inducir al alza la expresión de factores neurotróficos, como TGF- $\beta$  e IL-10, así como induciendo el cambio de fenotipo de la microglía de M1(pro-inflamatorio) a M2 (antiinflamatorio) favoreciendo que un aumento de la fagocitosis mediada por M2 pueda conducir a un aumento del aclaramiento de proteínas anormales como A $\beta$  [54,55]. La proteína TREM2, que codifica para el receptor de activación expresado en la proteína de las células mieloides 2 (***triggering receptor expressed on myeloid cells 2 protein***), es una proteína transmembrana expresada fundamentalmente por células dendríticas, osteoclastos macrófagos y células de la microglía. La expresión de TREM2 se correlaciona positivamente con la habilidad de la microglía para estimular la proliferación de CD4, así como con la secreción de TNF y CCL2. TREM2 es esencial en el aclaramiento por parte de la microglía de los productos

de degradación generados por los fenómenos de neurodegeneración e/o inflamación. La inhibición de la expresión de TREM2 aumenta las respuestas inflamatorias M1 mientras que la sobreexpresión de TREM2 promueve el cambio de fenotipo a M2 y promueve un fenotipo antiinflamatorio. Estudios animales en modelos de EA han relacionado la deficiencia de TREM2 con una reducción de células de la microglía alrededor de las placas de A $\beta$  [67]. La expresión de TREM2 se ve reducida por factores pro-inflamatorios (TNF- $\alpha$ , IL-1, lipopolisacáridos (LPS)), mientras que la sobreexpresión de TREM2 reduce en ratones 5XFAD el número de placas de A y la distrofia neuronal al tiempo que aumentaba los fenómenos de fagocitosis mediados por la microglía [68]. En ensayos en laboratorio se ha observado un aumento en los niveles de ARNm de TREM2 tras el empleo de radioterapia a dosis moderadas [65].

- En segundo lugar, la irradiación a dosis moderadas regula al alza la expresión de sinaptofisina y moléculas de adhesión intercelular (CAM) que promueven la sinaptogénesis que puede mejorar la función [69].
- En tercer lugar, la radioterapia regularía al alza la proteína de choque térmico 70 (Hsp-70), que podría reducir la toxicidad inducida por el acúmulo de A $\beta$  [70].
- Finalmente, la irradiación con dosis moderadas induce la sobreexpresión del factor de crecimiento del endotelial vascular (VEGF), que mejora la permeabilidad de la vía linfática ocasionada por la patología de la EA y que limita el drenaje de A $\beta$  [71,72].

En resumen, el sustrato fisiopatológico de la EA aparece como un círculo vicioso continuo que conduce al deterioro cognitivo sin aparente solución. Una intervención que promueva la destrucción de este círculo vicioso podría ser útil para inhibir la progresión de la EA.

En los últimos años, distintos grupos han explorado la posible utilidad de la radioterapia craneal en el tratamiento de la EA.

Kim et al. emplearon un esquema de irradiación holocraneal de 9 Gy (5 fracciones de 1,8 Gy) con ratones 5XFAD (modelo de ratón transgénico de EA que sobre expresa A $\beta$ ) y lo compararon con otro grupo de ratones no irradiados. La radioterapia no afectó la acumulación de A $\beta$  en el cerebro, pero redujo significativamente la degeneración sináptica, la pérdida neuronal y la neuro inflamación en el hipocampo y corteza cerebral. Además, la radioterapia inhibió significativamente la producción de citosinas pro-inflamatorias y la activación de la vía del NF- $\kappa$ B. Estos resultados indican que la radioterapia influye directamente sobre los fenómenos de neurodegeneración y neuroinflamación in vivo e in vitro [65]. El mismo grupo de investigadores analizan en un segundo ensayo la eficacia de la radioterapia a dosis moderadas en ratones 5xHAD de 6 meses de edad a los que se les sometió a pruebas cognitivas a las 8 semanas de la irradiación. En ellas, los ratones que habían recibido radioterapia holocraneal mostraron una mejoría significativa en las habilidades de aprendizaje y memoria en comparación con el grupo no irradiado. A las 10 semanas se analizó histopatológicamente el cerebro

observando también una significativa reducción de A $\beta$  tras la radioterapia, al tiempo que una disminución en la concentración de TNF- $\alpha$  (pro-inflamatorio) y un aumento de TGF- $\beta$  (antiinflamatorio). Finalmente, el análisis de la microglía evidenció un aumento de M2 frente a M1 y un aumento en la expresión de TREM2 [65].

El grupo de Marples et al. del William Beaumont Research Institute de Michigan han presentado los resultados obtenidos con radioterapia sobre un modelo de enfermedad de Alzheimer en fase inicial en ratones transgénicos capaces de expresar placas de A $\beta$  humano en la corteza cerebral y el hipocampo. Los ratones recibieron dosis únicas de 5, 10 o 15 Gy o bien tratamientos fraccionados (1 Gy/día x 10 días, 2 Gy/día x 5 días) sobre un hemisferio, para poder luego comparar con el contralateral no tratado, y a las 2-8 semanas se evaluó la presencia de placas de A $\beta$  mediante cortes histológicos del cerebro de los ratones. Ambos fraccionamientos fueron eficaces para reducir las placas de A $\beta$ . La reducción media en la presencia de placas de A $\beta$  a las 4 semanas del tratamiento fue del 29,3%, 45,7% y 56,9 % respectivamente para los tratamientos de dosis única a 5, 10 ó 15 Gy; del 50,6% con esquema de 1 Gy/día x 10 días y del 72 % con el esquema de 2 Gy/día x 5 días. Así mismo, los autores observaron que esta reducción era mayor según pasa el tiempo después de una sola dosis de 10 Gy, siendo a los 2, 4 y 8 semanas del 32,8% ( $\pm 12,5$ ), 45,7% ( $\pm 11,8$ ) y 54,2% ( $\pm 19,3$ ) respectivamente. Del mismo modo, la radioterapia se asoció con una reducción media del 38 % en la expresión de la proteína Tau. Por otro lado, estos mismos investigadores evidencian que la reducción en la presencia de placas de A $\beta$  observada estaba en relación directa con los efectos antiinflamatorios de la radioterapia que favorecen una regulación a la baja en la expresión de genes de las proteínas precursoras de A $\beta$  (APLP1, APLP2, y apolipoproteína A-1). La conclusión de los autores es que la radioterapia a dosis bajas produce una reducción significativa en la expresión de placas de A $\beta$  y proteína Tau, relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, y que estos datos sugieren que podría ser una nueva y prometedora alternativa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer [73,74].

Finalmente, Iacono et al. han analizado los cambios moleculares y neuropatológicos inducidos por la radioterapia cerebral (1,8 Gy) con respecto a todas las formas de la proteína Tau fosforilada (pTau),  $\beta$ -tubulina, proteína precursora amiloide (APP), proteína ácida fibrilar glial (GFAP), molécula adaptadora de unión a calcio ionizado 1 (IBA-1), proteína básica de mielina (MBP) y GAP43 en la corteza frontal, hipocampo y cerebelo del cerebro de cerdos. Los autores observaron que los animales irradiados tenían niveles más bajos de pTau en corteza e hipocampo, APP en hipocampo y cerebelo, GAP43 en cerebelo y un nivel más alto de GFAP en hipocampo frente a animales no irradiados [75].

### **Estudios clínicos:**

Actualmente, existen 4 estudios abiertos explorando la eficacia y seguridad de la irradiación holocraneal en la EA (Tabla 3).

El grupo de la University of Virginia Commonwealth presentó los primeros resultados clínicos de su estudio en el congreso de la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) de 2020. Los investigadores trataron 5 pacientes, tres mujeres y 2 hombres, con una mediana de edad de 73,2 años (rango 69-77) con EA mediante radioterapia holocraneal (10 Gy en 5 fracciones de 2 Gy) evaluando la respuesta con la prueba MMSE-2. Se consideró mejoría si existe un aumento  $> 2$ , estabilización si aumenta o disminuye  $< 2$  y empeoramiento si disminuye  $> 2$  puntos. Cuatro de los 5 pacientes experimentaron una mejoría o estabilidad en las puntuaciones del MMSE-2 a los 12 meses del tratamiento comparando con la línea de base previa al tratamiento. Tres pacientes mejoraron pasando de 37 a 50 puntos, de 34 a 54 puntos y de 38 a 42 puntos, respectivamente. Un paciente permaneció estable durante el mismo intervalo con puntuaciones de 26 y 24 en el MMSE-2, y un paciente experimentó una disminución considerable en la puntuación en el MMSE-2 de 39 antes del tratamiento a  $< 1$  a los 12 meses tras la irradiación. Los resultados de los estudios de imagen están aún pendientes de comunicarse [76].

Este mismo grupo de trabajo, publicó en el congreso de ASTRO 2022 sus resultados en cuanto hallazgos adicionales de estabilidad nominativa y otras habilidades cognitivas, así como estabilidad a una posible mejora en los hallazgos de imágenes, sin encontrarse problemas de seguridad. [77]

## **INDICACIONES CLÍNICAS DE RADIOTERAPIA FUNCIONAL CARDIACA**

### **I.-Arritmias**

Una arritmia es cualquier ritmo no catalogado como ritmo sinusal con una conducción auriculoventricular (AV) normal. La documentación en el ECG, la edad del paciente y el contexto clínico en el que se produce la arritmia son fundamentales para el tratamiento adecuado.

Los fenómenos de reentrada que suelen ocasionar arritmias son condicionados por la fibrosis miocárdica de causa isquémica o no isquémica (inflamatoria, valvular, genética) teniendo un impacto importante tanto en el estilo de vida como en las actividades de la vida diaria.

La fibrilación auricular es la arritmia más común encontrada en la práctica médica y es un problema de salud mundial creciente con un aumento del 19 % en los últimos 20 años y 5 millones de casos nuevos diagnosticados cada año en todo el mundo [78].

El objetivo de la terapia para cualquier arritmia es mejorar los síntomas y prevenir un resultado potencialmente grave, principalmente la muerte súbita, así como la prevención del ictus. La decisión de iniciar una estrategia de tratamiento a largo plazo ya sea con un dispositivo o con un tratamiento farmacológico, depende de la gravedad y la frecuencia de los síntomas relacionados con la arritmia en comparación con los riesgos asociados con el tratamiento en sí.

De forma general para el tratamiento se utilizan antiarrítmicos (amiodarona, lidocaína, procainamida), DAI, ablación por radiofrecuencia y la radioablación estereotáctica de la arritmia. Aunque los DAI son capaces de prevenir la muerte súbita suele ser necesario terapias complementarias para mejor control de la arritmia. [79]

Para los casos de fibrilación auricular que son refractarios a la terapia médica, la ablación con catéter (CA) a través de radiofrecuencia o crioterapia son opciones de tratamiento a considerar. El objetivo de estos procedimientos es eliminar el tejido arritmogénico mediante calentamiento (radiofrecuencia) o enfriamiento (crioterapia) [80].

De manera similar, utilizando rayos X, la radiocirugía estereotáctica (SRS) puede eliminar el tejido arritmogénico. La radioablación por catéter es una técnica actual que a pesar de que resulta muy útil, también tiene sus limitaciones. Esto es debido a que existe tejido arritmogénico inaccesible y con ello incapacidad de administrar energía ablativa adecuada de forma transmural a través del miocardio ventricular. Además, asocia alto riesgos de complicación del procedimiento y muerte [81]

En los últimos 5 años, múltiples estudios han investigado el potencial de la radioablación de arritmia estereotáctica (STAR): la mayor parte de la literatura trata sobre el tratamiento de la taquicardia ventricular (TV) recurrente e involucra tanto el acelerador lineal convencional (CLA) como al acelerador de radiocirugía Cyberknife (CK, Accuray, Sunnyvale, CA, Estados Unidos). La seguridad y eficacia de esta nueva oportunidad terapéutica parecen ser buenas en ambos casos. [82]

STAR tiene como objetivo reducir la carga de la arritmia a través de la administración no invasiva de dosis de radiación ablativa a través de la combinación del mapeo electrofisiológico 3D (EAM), las imágenes de cicatrices miocárdicas no invasivas (tomografía computarizada (TC), o tomografía por emisión de positrones (PET), o resonancia magnética cardíaca (cMR)[83]

El primer estudio sobre la cardioablación in vivo para la FA fue realizado en 2010 por Sharma et al. [84] donde sugirieron que una sola dosis de 25-35 Gy es capaz de inducir fibrosis en el corazón, lo que conduce a un bloqueo de la actividad eléctrica en el miocardio. A partir de este momento, múltiples estudios en preclínica han sido publicados, realizándose sobre todo sobre sujetos lechones, y solo 3 estudios incluyeron caninos.

Xia et. al [85] llevó a cabo un estudio en el que exploró una nueva aplicación potencial de la radioterapia corporal estereotáctica para la fibrilación auricular en el estudio dosimétrico del tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón. Los principales desafíos técnicos en la irradiación de tejidos cardíacos como diana fueron el manejo de la respiración y los movimientos cardíacos y las toxicidades desconocidas de la radiación en los tejidos cardíacos normales, como aorta, grandes vasos, las aurículas y el corazón. Entre todos los órganos en riesgo, se identificó al esófago como el órgano más crítico para el tratamiento de la fibrilación auricular debido a su proximidad al volumen objetivo de radiación.



Qian et al. [86] llevó a cabo el primer estudio en humanos incluyendo dos pacientes con FA sintomática. En ambos casos la dosis administrada fue de 25 Gy a través de un acelerador de CK. Los pacientes fueron seguidos durante 24 meses (paciente 1) y 48 meses (paciente 2), mostrando la ausencia de efectos secundarios significativos relacionados con el tratamiento. Seis meses después de la irradiación, el paciente 1 desarrolló FA persistente, lo que llevó a una terapia médica permanente. Por el contrario, el segundo paciente no tuvo recurrencias de FA durante todo el seguimiento. Solo el segundo paciente realizó una resonancia magnética pre y post ablación, que mostró evidencia de una cicatriz en el sitio de la radiocirugía después de 1 año.

La evidencia más reciente publicada es el artículo de Shoji et al. [87] donde incluyó 3 pacientes oncológicos con FA resistente a tratamiento farmacológicos, consiguió resultados positivos con una mediana de seguimiento de 24 meses. Se pudo demostrar mediante ecografía transesofágica en uno de los pacientes aislamiento eléctrico efectivo mediante STAR.

A pesar de que STAR como tratamiento de FA fármaco-resistente es un tratamiento prometedor en pacientes donde se prevé fracaso en la ablación mediante catéter o existe contraindicación, aún hay aspectos como la definición precisa del target y el movimiento, la duración de FA previa a STAR o las dosis que recibe el target u órganos de riesgos que aún merecen estudios adicionales para definir la indicación. [88]

Hasta la fecha, el uso de la radioablación de sustrato arritmogénico en humanos se han limitado predominantemente al tratamiento de la taquiarritmia ventricular (TV) asociada a cardiopatía estructural. El enfoque de STAR en estos estudios implica la obtención de imágenes del sustrato de la cicatriz de la TV y el mapeo del origen de la TV.[89]

Cvek et al. en 2014 [90], presento el primer reporte de caso de una mujer de 72 años tratada con STAR por TV recurrente y tormenta arritmica (EA). No se observaron signos de toxicidad o arritmia maligna en los 120 días.

Cuculich et al. [91] publicó una serie de casos, donde cinco pacientes fueron tratados con STAR, este reporte incluía un flujo de trabajo. Los resultados arrojan que con una mediana de seguimiento de 12 meses se redujo la carga de TV, tanto durante las 6 semanas inmediatamente posteriores a la ablación (el "período de obtención", en el que pueden ocurrir arritmias debido a la inflamación posterior a la ablación), como después de las 6 semanas del periodo, con una reducción relativa del 99,9 % con respecto al inicio. A los 12 meses, de cada cuatro pacientes vivos, tres ya no recibían antiarrítmicos. Uno de los pacientes tuvo que reiniciar la amiodarona a los 9 meses. Otro paciente tuvo que recibir ablación con catéter a las 4 semanas debido a la interrupción incompleta de la TV. Un paciente murió de un accidente cerebrovascular 3 semanas después del tratamiento.

En el 2018 se publicaron resultados del primer ensayo prospectivo ENCORE-VT [92]. El estudio incluyó a 19 pacientes, la mayoría presentaban clase NYHA de III/IV (73,7%). Los criterios de valoración principales fueron la seguridad definida como hasta 90 días con  $\leq 20\%$  de ocurrencia de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento que se cumplió en 17/19 pacientes (89,5%). En el 94 % (17 pacientes) a los seis meses se

observó disminución de la carga de TV. Los dos eventos adversos graves relacionados con el tratamiento (SAE) descritos en el artículo fueron una exacerbación de la insuficiencia cardíaca de grado III, que llevó a la hospitalización 65 días después de STAR, y la pericarditis de grado III, que llevó a la hospitalización a los 80 días y disminuyó después del tratamiento. Uno de los pacientes murió 17 días después del tratamiento debido a un accidente no relacionado.

Resultados a largo plazo se publicaron en ASTRO 2019 [93], donde las tasas de supervivencia a 12 y 24 meses fueron del 72 % y el 58 %, respectivamente. Entre las ocho muertes, una no estaba relacionada, tres poco probables (incluyendo un accidente, toxicidad por amiodarona y recurrencia de la TV) y finalmente cuatro muertes posiblemente relacionadas, incluidas dos insuficiencias cardíacas y dos recurrencias de TV. Además, se produjeron dos AEE tardíos (>6 meses), incluidos el derrame pericárdico de grado III a los 2,2 años y la fístula gastropericárdica de grado IV a los 2,4 años.

Neuwirth et al. [94] publicó datos a largo plazo con un seguimiento de 28 meses el más largo de los publicados, en su serie de casos se incluyeron 10 pacientes clase II-III de la NYHA, se administraron 25 Gy al PTV usando CyberKnife. Después de la radiocirugía, cuatro pacientes experimentaron náuseas y un paciente presentó una progresión gradual de la insuficiencia mitral. Durante el seguimiento (mediana de 28 meses), la carga de TV se redujo en un 87,5 % en comparación con el valor inicial ( $P = 0,012$ ) y tres pacientes sufrieron muertes no arrítmicas. Después del período de seguimiento, la TV recurrió en ocho de 10 pacientes. El tiempo medio hasta la primera estimulación anti-taquicardia y descarga fue de 6,5 y 21 meses, respectivamente.

La parte crucial para el éxito del tratamiento radica en una adecuada delimitación de volúmenes y una delimitación de flujo de trabajo homogéneo entre centros que realizan este tratamiento.

La electrofisiología clínica, los métodos de imagen cardíaca no invasiva, como la resonancia magnética cardíaca (RM) y la tomografía computarizada (TC), ayudan a identificar y localizar la cicatriz miocárdica que puede tener un sustrato eléctrico anormal que causa taquicardia ventricular. Con el uso de la electrocardiografía multielectrodo de la superficie corporal se crea una imagen cardíaca en combinación con las imágenes cardíacas estándar pudiendo así identificar de manera no invasiva tanto la cicatriz miocárdica como la región arritmogénica de la que surgen las arritmias ventriculares. Con el uso de esta técnica es posible desarrollar un método completamente no invasivo para la ablación de la taquicardia ventricular. [91]

En cuanto a la prescripción de dosis, Loo et al. adoptó 25 Gy como la dosis segura a partir del primer informe de caso humano por [95].

Por otro lado, Blanck et al, [96] estudio dosis mayores en corazones de cerdos que fueron capaces de imitar la cicatriz que provocaría la ablación con catéter, siendo el tratamiento efectivo, sin aumento de toxicidad.

Otro dato para tener en cuenta es el volumen relativamente pequeño necesario para la reducción de la TV.

Tabla 1: escala de intensidad del dolor facial del Barrow Neurological Institute (BNI)

I	Sin dolor, sin medicación
II	Dolor ocasional que no requiere medicación
III	Dolor adecuadamente controlado con medicación
IV	Dolor no adecuadamente controlado con medicación
V	Dolor grave no controlable

Tabla 2: escala de intensidad de la hipoestesia facial del Barrow Neurological Institute (BNI)

I	No hipoestesia facial
II	Hipoestesia facial leve
III	Hipoestesia facial moderada
IV	Hipoestesia facial grave

Tabla 3: estudios en marcha de radioterapia para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer

Estudio	NCT	Tipo estudio	N	Criterios inclusión	Sintomatología	RTE Holocraneal	Objetivos primarios	Objetivos secundarios
William Beaumont Hospital	NCT02359864	Fase I	30	>55 años MMSE: 10-20 Rosen Modified Hachinski Ischemic Score ≤4	Criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer NINCDS-ADRDA.	A: 10Gy/5fx B: 20Gy/10fx	Seguridad y toxicidad (CTCAE)	Evolución test neurocognitivo y PET a 12 meses
University of Virginia Commonwealth	NCT02769000	Fase II	30	>55 años Rosen Modified Hachinski Ischemic Score ≤4	Criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer NINCDS-ADRDA. Florbetapir F 18 PET confirmatorio	A: 10Gy/5fx B: 20Gy/10fx	Seguridad y toxicidad (CTCAE)	Evolución test neurocognitivo a 12 meses
University of Geneva	NCT03352258	Fase III	20	18-80 años	Fase prodrómica EA o síntomas leves/moderados	A: no RTE B: 10Gy/5fx	Seguridad Reducción en depósitos de amiloide por PET a 8-12 semanas	Evolución test neurocognitivo a 6 meses
Kyung Hee University	NCT04203121	Fase III	10	50-90 años MMSE: 10-24	Sintomatología EA leve/moderada	A: 9Gy/5fx B: 5,4Gy/3fx	Seguridad Evolución test neurocognitivo, RM y PET a 6 meses	Cambios en los depósitos de amiloide a 6 meses mediante variaciones en 18-flutemetamol-PET (variación SUV >5%)

Fig. 1: anatomía del nervio trigémino en (A) vista inferior y (B) vista lateral con localización del isocentro en ganglio de Gasser (azul), cisterna anterior (verde) y RZE (rojo)

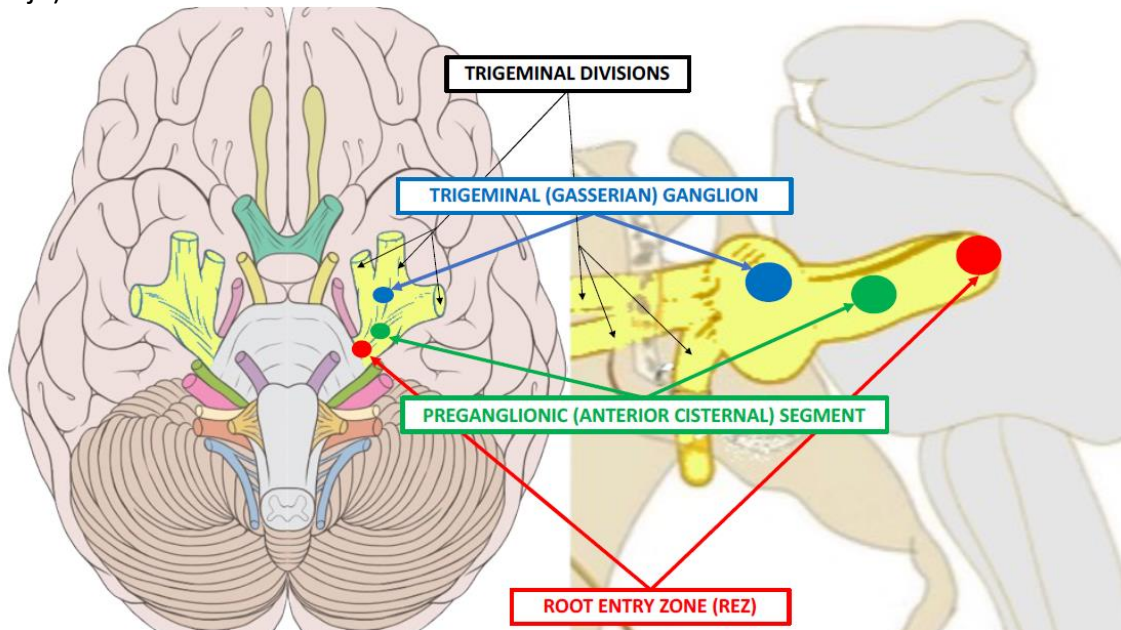


Fig. 2: planificación de SRS-linac para neuralgia del V par con técnica IMRT "step&shoot" mediante 10 arcos no coplanares (cortesía de la Dra. R. Ciérvide)

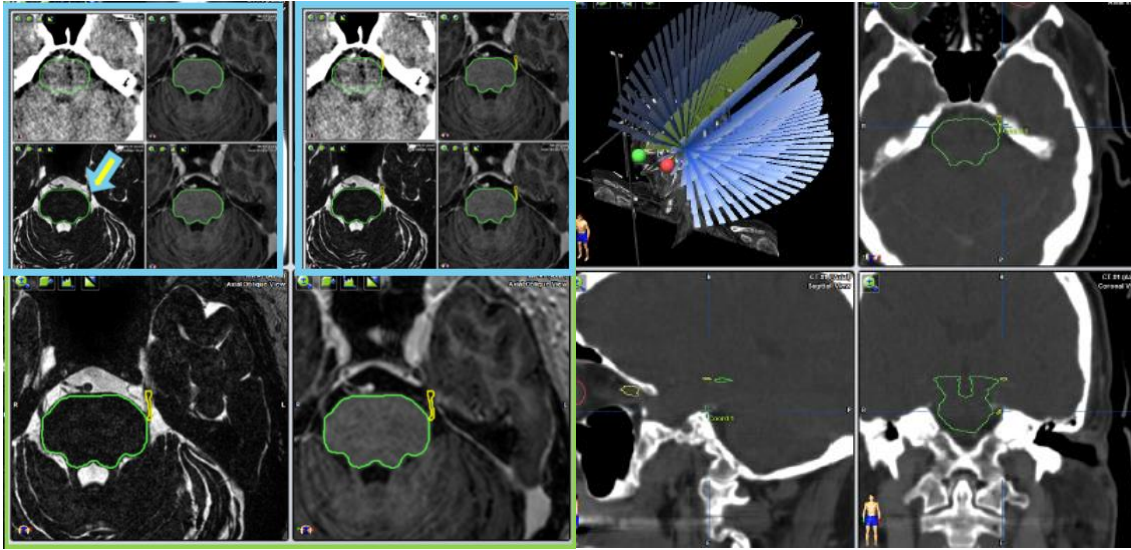
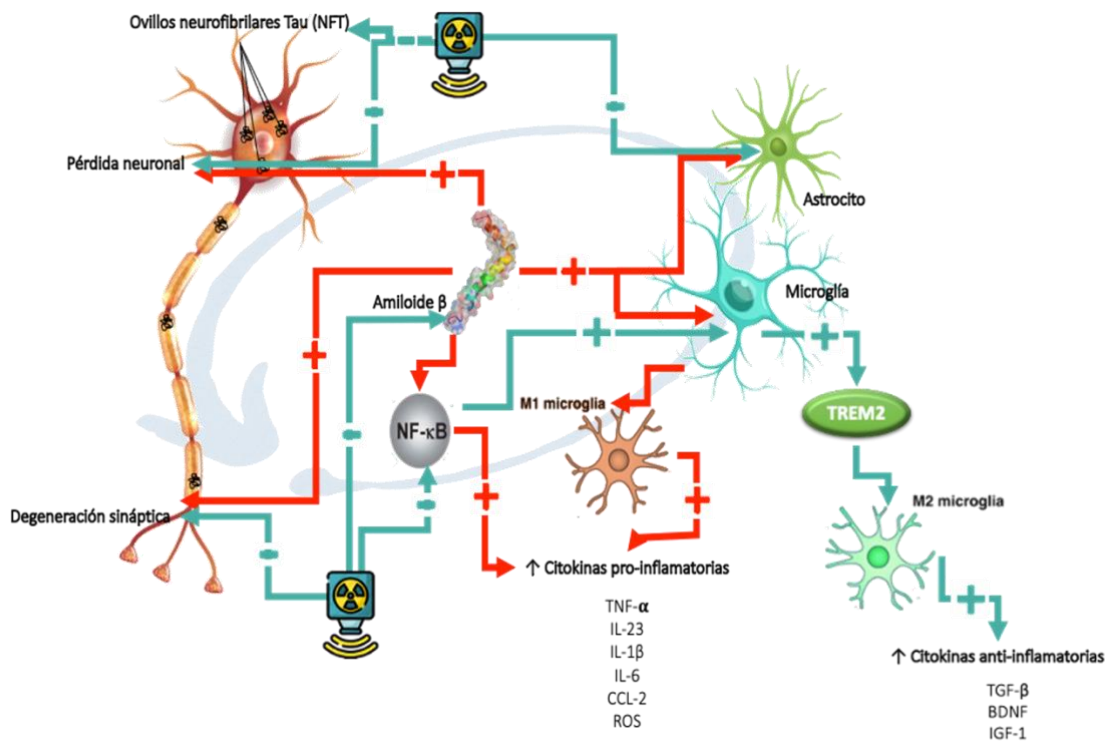


Fig. 3: mecanismos propuestos para la utilidad de la radioterapia en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer



## OTRAS INDICACIONES DE RADIOTERAPIA FUNCIONAL

### I.-Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

Es la principal causa de ceguera en el primer mundo. Se conocen dos variantes de esta: la forma seca y la forma húmeda. La forma seca constituye cerca del 90% de todos los casos de DMS, ocasiona pérdida de la visión central y en la mayoría de los casos es autolimitada. Un 20% de los pacientes afectados de DMS seca progresarán a la forma húmeda. Esta es responsable de más del 90% de los casos de ceguera secundaria a la DMS. Se caracteriza por el desarrollo de una neovascularización macular aberrante subretiniana que en ocasiones sangra ocasionando una pérdida muy importante de la visión central. La etiopatogenia de la DMS es desconocida, aunque se han involucrado factores de susceptibilidad genética, senescencia de la membrana de Bruch y anomalías en la perfusión ocular.

La radioterapia se ha utilizado con el objetivo de prevenir la destrucción del endotelio neovascular, inducir la regresión de la neovascularización e impedir la formación de nuevos vasos.

Recientemente se ha publicado INTREPID [97] un ensayo clínico aleatorizado con un seguimiento de 52 semanas, en el que se comparó diferentes esquemas de tratamiento 16 Gy o 24 Gy o placebo en pacientes que recibieron antiVEGF previamente, basal con RT y mensual si precisa. Las tres medidas de resultado utilizadas en el presente análisis fueron el número de inyecciones de ranibizumab PRN, el cambio medio en la agudeza visual y el cambio medio en el grosor del subcampo central OCT. Arrojaron resultados significativos con una disminución en la necesidad de antiVEGF y mejoró AV (ambos «p»), fue más eficaz para las lesiones < 4 mm en la mayor dimensión lineal y con un volumen macular mayor que el valor medio de 7,4 mm<sup>3</sup>. Para el 26 % de los participantes con ambas características, la radioterapia dio lugar a una disminución del al menos un 55 % menos de inyecciones de ranibizumab (2,08 vs. 4,60; P = 0,0002), una mejora en la agudeza visual que fue 5,33 letras superior frente a placebo (+2,18 vs. -3,15 letras; P = 0,0284), y una reducción mayor de 71,1 mm en el grosor medio del subcampo central (-122,6 vs. -51,5 mm; P = 0,027).

## **II.-Radioterapia antiálgica - Neuralgia postherpética**

La neuralgia posherpética es una de las complicaciones más comunes e intratables del herpes zoster (HZ) en pacientes inmunocompetentes; generalmente se define como "dolor crónico" que aparece o persiste 2 meses después de la curación del HZ cutáneo. La incidencia de neuralgia posherpética se ha asociado con la edad, la gravedad del exantema, la ubicación del exantema y la gravedad de los síntomas prodrómicos.

Aunque la distribución del herpes zoster es segmentaria, las lesiones no siguen la distribución de ningún nervio sensorial, sino que se desarrollan en la piel inervada por todas las fibras sensoriales que pasan a través del ganglio de la raíz enferma.

En 1970, Nagbhushanam et al. [98] publica una revisión de cinco casos de radioterapia paravertebral sobre pacientes que habían padecido herpes zóster para estudiar el posible efecto preventivo en la aparición de dicha neuralgia en estos pacientes.

Previo a este estudio, fueron diversas las publicaciones de series de casos en los que parecía que el efecto de la radioterapia sobre esta neuralgia podría tener un papel relevante. Por ejemplo, Schamberg (1920), Marine (1927) - citado este por Cipollaro y Crossland - y Stephenson (1928) [99,100] concluyeron que los rayos X filtrados en la región paravertebral eran útiles para tratar el dolor persistente del herpes zóster.

Por otro lado, Forster (1932) [101] observó que el efecto de la irradiación de la región espinal acortaba el curso de la enfermedad y disminuía la gravedad y extensión de la erupción. Afirmó además que los rayos X eran útiles en el tratamiento de la neuralgia postherpética. Esta idea se reafirmó con la publicación posterior de Volta y Barbiera (1957) [102] donde se obtuvieron excelentes resultados tras el tratamiento del herpes zóster con radioterapia paravertebral.

La serie de pacientes publicada por Nagbhushanam et al. los pacientes fueron tratados en la región paravertebral con 1Gy semanal durante 4 semanas resultando en rápido control del sin llegar a que ningún paciente desarrollara neuralgia posherpética. En el único caso que ya había desarrollado neuralgia posherpética, la terapia con rayos X produjo un alivio parcial del dolor y requirió corticosteroides para un mayor alivio. Estos hallazgos sugieren que la terapia de rayos X paravertebrales es útil para prevenir la

neuralgia postherpética y también puede ayudar a aliviar/reducir el dolor en los casos en que esta complicación ya se ha desarrollado.

La FDA ha aprobado 3 medicamentos para el tratamiento de la neuralgia posherpética: gabapentina, pregabalina y el parche de lidocaína.[103] Los estudios también han demostrado la eficacia de los antidepresivos tricíclicos, los anticonvulsivos, los opioides y la crema de capsaicina.

Dado el desarrollo de nuevas técnicas y tratamientos desde unidades multidisciplinarias del dolor en las últimas décadas, el número de casos publicados de pacientes con neuralgia postherpética tratadas con radioterapia, ha disminuido drásticamente.

A pesar de esto, aún se necesitan estudios con mayor número de pacientes incluidos para poder conocer en mayor profundidad el efecto y proceso radioterápico de la neuralgia postherpética.

### **III.-Oftalmopatía de Graves:**

Se trata de un trastorno inflamatorio de naturaleza autoinmune que afecta a los tejidos orbitarios y a los músculos extraoculares. Se asocia frecuentemente al hipertiroidismo, pero también puede aparecer en pacientes eutiroideos e incluso hipotiroideos. Clínicamente se caracteriza por la presencia de edema periorbitario, proptosis y finalmente compresión del nervio óptico que puede traducirse en una disminución de la función de este, pérdida de agudeza visual y disfunción pupilar.

El tratamiento de la oftalmopatía de Graves puede ser médico (corticosteroides a altas dosis), cirugía (descompresión orbitaria, cirugía de la musculatura ocular o del párpado) o con radioterapia. Aunque el uso de la radioterapia es controvertido, diferentes estudios han demostrado beneficio de la administración de 20 Gy con fraccionamiento clásico de 2 Gy/día en la enfermedad de Graves, si bien la mejoría puede tardar varias semanas en observarse tras el tratamiento. La posibilidad de efectos adversos como cataratas, retinopatía o neuropatía ha hecho que la radioterapia se reserve actualmente para pacientes sintomáticos que no han respondido a otras medidas previas [104-105].

En la mayoría de las instituciones de radioterapia alemanas utilizan dosis totales de 16-20 Gy y una fracción de cinco fracciones de 2 Gy por semana y se ha visto que alrededor del 65-75 % de los pacientes con GO muestran tasas de respuesta buenas o excelentes después de la radiación [106]

### **INDICACIONES CLINICAS EN RADIOTERAPIA OSTEOARTICULAR**

En el año 2007, el Grupo Alemán de Trabajo sobre Radioterapia en Enfermedad Benigna publicó en la revista roja un documento de consenso que establece posibles indicaciones de tratamiento con radiaciones ionizantes de estos procesos [107]

1. Trastornos inflamatorios agudos / crónicos: hidrosadenitis supurativa, forúnculos, panadizos, y otras infecciones que no responden al tratamiento con antibióticos.
2. Trastornos degenerativos dolorosos agudos / crónicos: tendinitis y bursitis de diferentes articulaciones, espolones del calcáneo



3. Trastornos proliferativos: enfermedad de Dupuytren, enfermedad de Ledderhose, enfermedad de Peyronie, enfermedad de Gorham Stout, prevención de la recidiva posquirúrgica de pterigion o queloides, profilaxis de la osificación heterotópica de cadera o de otras articulaciones tras reemplazo protésico, profilaxis de la reestenosis vascular tras dilatación y colocación de endoprótesis
4. Trastornos funcionales: oftalmopatía de Graves, malformaciones arteriovenosas (MAV), degeneración macular senil, neuralgia del trigémino, temblor, arritmias.
5. Otros trastornos: hemangiomas, mastocitosis, síndrome de Kasabach-Merrit, basalomas, psoriasis resistente al tratamiento con PUVA

### **I.-PATOLOGÍA DEGENERATIVA- INFLAMATORIA**

La radioterapia es un tratamiento de eficaz en las enfermedades osteoarticulares inflamatorias o degenerativas y su uso ha ido in crescendo.

Durante las últimas dos décadas, los grupos alemanes han publicado los resultados de encuestas sobre los centros de atención que utilizan radioterapia para el tratamiento de diferentes patologías osteoarticulares degenerativas. En 2000, Seegenschmiedt et al. [108] analizaron pacientes afectados por diferentes patologías no tumorales que se trataron en Alemania entre 1994 y 1996 se vió que el 88% de las instituciones alemanas con instalaciones de radioterapia trataron enfermedades no tumorales. Se recopiló datos de un total de 20.082 pacientes, de los cuales el 63 % (12.600) correspondían a patología osteoarticular degenerativa. La dosis total media administrada fue inferior a 12 Gy (rango 3-12 Gy), en 2 a 3 fracciones por semana y dosis diarias de 0,3-1 Gy. En 2014 Seegenschmiedt et al. vuelve a analizar 116 instituciones con un total de 36.830 pacientes tratados por enfermedades benignas: 31.925 (87%) por enfermedades osteoarticulares degenerativas. Los resultados de estos análisis subrayan que el uso generalizado de la RT en el tratamiento de trastornos benignos en Alemania fue ampliamente aceptado [109]

Los autores observaron una respuesta sintomática en forma de alivio del dolor en el 79,5 % de los pacientes. No se observaron complicaciones agudas ni efectos adversos tardíos del tratamiento durante el seguimiento. Una de las principales limitaciones de la mayoría de estos estudios es la ausencia de un grupo de control con tratamiento estándar, aunque casi todos ellos incluían pacientes refractarios a otras terapias. [109] Recientemente en el 2021 han publicado unas guías de contorno para enfermedades no malignas y desordenes de tejido blando. [110]

#### **Osteoartritis:**

Es una enfermedad ocasionada por la degeneración del cartílago articular por envejecimiento y pérdida de los condrocitos lo que conlleva una disminución progresiva en la síntesis de proteoglicanos y un aumento de su degradación por enzimas lisosómicas lo que conlleva a cambios inflamatorios en la membrana sinovial de manera crónica. Esta sinovitis crónica es lo que produce clínica y es en este contexto en el que la radioterapia es de utilidad.

Glazel et al. [111] analizaron los resultados de la irradiación a dosis bajas (0,35-1 Gy, 3-6 Gy totales) de 151 rodillas afectas de gonartrosis dolorosa degenerativa. Un 60% de los pacientes experimentaron alivio del dolor a la finalización del tratamiento, cifra que se incrementó hasta el 70% de los mismos a los tres meses de la finalización. Además,

un tercio de los pacientes aumentó la movilidad de la rodilla afectada y un 44% de los pacientes mantuvo el beneficio del tratamiento un año después de la realización de este. Del mismo modo S. Keller et al. [112] evaluó 1037 pacientes con gonartritis dolorosa tratados con radioterapia entre 1981 y 2008, el 79,3 % de los casos experimentaron un alivio leve, marcado o completo del dolor inmediatamente o hasta dos meses después de completar la radioterapia. El sexo, la edad y la duración del dolor antes de la radioterapia no tuvieron una influencia significativa en la respuesta a la irradiación. Por el contrario, los signos graves de osteoartritis se asociaron con un alivio más eficaz del dolor. En más del 50 % de los pacientes (106 encuestas evaluables por correo para seguimiento a largo plazo) notificaron una respuesta positiva a la irradiación manteniendo un período sostenido de mejoría sintomática.

O. Micke et al [113], un análisis prospectivo en el que se reclutaron entre octubre de 2011 y octubre de 2013, 166 pacientes  $\geq 70$  años con trastornos degenerativos dolorosos de las articulaciones para un ensayo prospectivo cuyo objetivo era evaluar el dolor antes y después de la radioterapia y medir el dolor con la escala "von Pannewitz" durante el seguimiento. Se utilizaron dosis únicas de 0,5 a 1,0 Gy y una dosis total de 6,0 Gy, El valor medio de la escala analógica visual antes del tratamiento fue de 6,38 e inmediatamente después de completar la RT fue de 4,49 ( $p < 0,001$ ). En cuanto al estado de von Pannewitz inmediatamente después de completar la RT, 6 pacientes estaban libres de dolor, 56 mejoraron mucho, 47 informaron de una ligera mejoría y 57 no experimentaron ningún cambio. Después de una mediana de seguimiento de 29 meses, se pudo contactar a 109 pacientes para evaluar los resultados del seguimiento. 33 pacientes estaban libres de dolor, 21 tenían una mejora notable, 18 tenían alguna mejoría y 37 no experimentaron ningún cambio. Por lo tanto, se podría lograr una buena respuesta inmediatamente después de completar la RT en 62 de 166 pacientes, y con el seguimiento en 54 de 109 pacientes ( $p = 0,001$ ).

### **Periartritis:**

Es un trastorno degenerativo de los tejidos blandos periarticulares. La eficacia de la irradiación con dosis bajas en el alivio del dolor parece relacionada con el efecto sobre el metabolismo del NO, más que con el efecto antiinflamatorio per se. Los dos cuadros característicos de esta afectación son la epicondilitis humeral (EH), tanto lateral (codo de tenista) como medial (codo de golfista), y la periartropatía escápulo-humeral (PEH) u hombro doloroso. La primera se diagnostica en torno a los 40-45 años y se relaciona con causas mecánicas, neuroirritativas o neurógenas. El dolor se desencadena típicamente con los movimientos y el ejercicio. La PEH incluye trastornos del hombro como tendinitis de la musculatura infra o supraespinosa, subescapular o del biceps braquial así como bursitis. Su clínica es por inflamación de los tejidos blandos periarticulares, que produce limitación de la motilidad, especialmente abducción y rotación, y dolor persistente durante todo el día y la noche que impide el descanso.

Seegenschmiedt et al. [114] utilizando técnicas modernas de inmovilización y tratamiento, han observado resultados más que aceptables en el tratamiento de pacientes refractarios a otras muchas terapias previas. Se obtendrá un alivio completo del dolor en el 54% de casos y EH y el 49% con PEH con dosis totales de 1,5-12 Gy (0,3-2 Gy/fracción, 2-3 acciones/semana). Es necesario consignar que la latencia hasta la respuesta puede ser prolongada, y los síntomas pueden persistir durante 3-6 meses tras

la finalización del tratamiento antes de experimentar mejoría. Los autores concluyen afirmando que bien la eficacia de la radioterapia debe de ser balanceada frente a sus posibles sesgos, y más aún en pacientes de edad inferior a los 40 años, esta técnica no debe ser considerada tan solo como el último recurso de un dolor intratable, sino que debe considerarse como una medida terapéutica más eficaz.

Recientemente O.J. Ott et al. [115] entre febrero de 2006 y febrero de 2010, reclutaron 312 pacientes evaluables para analizar de manera prospectiva la reducción del dolor. El dolor se midió antes e inmediatamente después (respuesta temprana), 6 semanas después (respuesta tardía) y aproximadamente 3 años después (respuesta a largo plazo) de completar la radioterapia, utilizando una escala analógica visual (VAS) basada en cuestionario y una puntuación completa del dolor (CPS). Se utilizaron esquemas de 6 fracciones en 3 semanas dosis 0,5 o 1,0 Gy. En caso de remisión insuficiente del dolor después de 6 semanas, se administró un segundo ciclo. Los pacientes fueron asignados al azar.

La mediana de seguimiento fue de 35 meses (rango 11-57). Las tasas generales de respuesta temprana, retardada y a largo plazo para todos los pacientes fueron del 83, 85 y 82 %, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la calidad de la respuesta a largo plazo entre los grupos de 0,5 y 1,0 Gy ( $p = 0,28$ ).

### **Espolón del calcáneo/Fascitis plantar:**

El término espolón del calcáneo fue empleado por vez primera a principios del siglo X el cirujano alemán Plettner quien lo describió como la presencia de una exóstosis a nivel de la inserción de la fascia plantar y de la musculatura del talón.

Afecta al 8-10% de la población, usualmente por encima de los 40 años, y su clínica es dolor intenso con el apoyo plantar que dificulta la deambulación. Su etiopatogenia no es del todo conocida se cree que se debe por microtraumatismos de repetición en la inserción de la aponeurosis plantar como consecuencia del ejercicio físico, obesidad o deformaciones del pie. Originando una pérdida de la elasticidad del cartílago de inserción y una subsiguiente invasión de este por células mesenquimales favoreciendo así la aparición de un tejido cicatricial que lentamente se osifica ocasionando el espolón.

Tradicionalmente el tratamiento del espolón del calcáneo combina medidas ortopédicas (plantillas), infiltración con corticoides y anestésicos locales, AINES, microondas y ultrasonidos, así como diferentes técnicas quirúrgicas [116].

La radioterapia ofrece un adecuado control del dolor y se utiliza cuando otras técnicas no logran el objetivo, Micke et al. han publicado patrones de datos de atención para espolones dolorosos en el talón analizaron 76 instituciones diferentes, incluyendo un total de 7.947 pacientes a una dosis de 2,5 Gy-8,75 Gy (mediana de 6 Gy-1 Gy por fracción). Con una mediana de seguimiento de 28 meses (rango 3-335), se vio que el 59 % de los pacientes informaron de una mejoría total o parcial del dolor y la motilidad [117].

El estudio de Canylmaz et al. aleatorizó a 124 pacientes con fascitis plantar para recibir radioterapia (6 Gy en fracciones de 1 Gy) frente a inyecciones locales de corticosteroides y anestésicos. Con una mediana de seguimiento de 12,5 meses, el alivio del dolor fue significativamente mayor en aquellos que recibieron radioterapia, 68% frente a 28% con inyecciones locales,  $p < 0,001$  [118].

## **2.- PATOLOGÍA PROLIFERATIVA:**

### **Prevención de osificación heterotópica articular:**

La osificación heterotópica (OH) fue descrita por vez primera por Riedel en 1883 quien la definió como la "presencia anómala de tejido óseo maduro en el seno de un tejido blando". La presencia de OH en distintas articulaciones es una secuela tras traumatismos de los tejidos blandos, lesiones medulares o cerebrales, fracturas y reemplazos articulares quirúrgicos en caderas, rodillas, codos u hombros. La mayoría son asintomáticos pero en el 10-30% de los mismos se asocian con cuadros de intenso dolor, disminución de la movilidad y/o pérdida de la función del miembro afecto [119]. La fisiopatología de la OH es poco conocida pero se ha relacionado su origen con presencia de células mesenquimales pluripotenciales ubicuas en los tejidos blandos. Se ha involucrado en su patogénesis distintos factores de riesgo como una predisposición genética, sexo masculino, antecedente de OH previa, hiperostosis esquelética idiopática, osteoartritis hipertrófica, espondilitis anquilopoyética [120].

Las osificaciones heterotópicas se pueden diferenciar en tres grupos principales: [121]

- Osificación heterotópica traumática más frecuente.
- Osificación heterotópica no traumática
- Osificación heterotópica neurológica

El grupo de osificación heterotópica causada por un trauma (accidente o cirugía). Se produce en hasta el 25 % de los pacientes después de la fractura de acetábulo, después del reemplazo de la articulación de cadera con endoprótesis, ocurre en el 16-90 % de los pacientes dependiendo del perfil de riesgo, después de la fractura de la articulación del codo en el 50 % de los pacientes y un 26% después de la dislocación de la articulación de la rodilla.

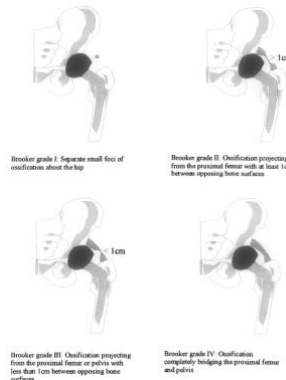
La osificación heterotópica no traumática es rara y generalmente ocurre después de quemaduras de al menos el 20 % de la superficie corporal solo y en estructuras de tejidos blandos cerca de las articulaciones, particularmente en la proximidad del codo. Su frecuencia habitual de ocurrencia oscila entre el 0,15 % y el 3 % [122].

El tipo neurológico de osificación heterotópica se produce en las partes blandas en hasta el 20 % de los pacientes con paraplejía traumática [120].

La extensión y gravedad de la OH se mide de acuerdo con la escala propuesta por Brooker et al. en 1973 para OH de la cadera (Tabla 2) [123]. Solo los grados III y IV son clínicamente relevantes con los síntomas.

**Table 2** Brooker grading system of heterotopic ossification

Grades	Radiographic findings
0	No soft-tissue ossification
I	Separate small foci of ossification about the hip
II	Ossification projecting from the proximal femur or pelvis with $\geq 1$ cm between opposing bone surfaces
III	Ossification projecting from the proximal femur or pelvis with $< 1$ cm between opposing bone surfaces
IV	Ossification completely bridging the proximal femur and pelvis



En una minirevisión narrativa Erika Galieta et al [124] en los que se incluyeron varios estudios sobre la eficacia de RT en la prevención de la HO de cadera, informaron de una ventaja significativa sobre la cirugía sola. Demostrando que tanto la RT preoperatoria (<24 h) como la postoperatoria (<72hrs) son eficaces para prevención OH. Observándose también que la incidencia de HO después de la RT profiláctica fue muy variable, con tasas globales entre el 6% y el 28% y tasas de HO de grado III-IV que oscilaron entre el 0% y el 5% Sin embargo, no se registraron casos de HO de cadera de grado III-IV en la mayoría de las series de pacientes tratados con RT. [124]

Finalmente, dos metaanálisis mostraron la superioridad de la RT sobre los AINE [124-126] Pakos EE et al [125] analizó 7 estudios aleatorizados y compararon la RT con los AINEs arrojando resultados a favor de la radioterapia siendo esta más efectiva que los AINEs para prevenir Brooker 3 o 4 HO o cualquier HO ((RR 0,42; [IC95%] 0,18-0,97 y RR 0,75; IC95%, 0,37-1,71respectivamente). Los análisis de subgrupos mostraron que la RT preoperatoria temprana (16-20 horas antes de la cirugía) y el ácido acetilsalicílico eran menos eficaces. Para la RT postoperatoria, hubo una relación dosis-respuesta significativa (p = 0,008).

Se ha visto que dosis bajas de RT (4-5,5 Gy) parecen ser menos efectivas en comparación con las dosis intermedias (7-8 Gy), mientras que las dosis más altas no proporcionan más ventajas. Seegenschmiedt et al. [127] no encontraron diferencias significativas en un estudio multicéntrico realizado con más de 5.000 pacientes en relación con la administración de radioterapia antes o después de la cirugía, pero si una mayor incidencia de fracasos cuando el intervalo en la administración preoperatoria fue superior a las 8 horas o superior a las 72 horas en la postoperatoria.

### Enfermedades de Dupuytren y de Ledderhose:

Es un trastorno proliferativo del tejido conectivo que afecta a la fascia palmar (Dupuytren) o plantar (Ledderhose) y que se caracteriza por la aparición de nódulos

fibrosos subcutáneos con fijación de la piel suprayacente y que posteriormente evoluciona a un cuadro de fibrosis que puede alcanzar al periostio dando lugar a la contractura de los dedos característica y que condicionan una gran dificultad para la extensión de estas.

La enfermedad de Dupuytren afecta al 1-3% de la población de Europa Central, se inicia en la 4-5 década de la vida, pero alcanza su máxima expresión en la 6<sup>o</sup>-7<sup>o</sup> década. La afectación es bilateral en dos tercios de los pacientes. En ocasiones se ha relacionado con el antecedente de BNCO, abuso de alcohol o tabaco, diabetes mellitus o epilepsia.

La etiopatogenia de esta enfermedad aún no está clara, pero se ha sugerido un papel importante de los pericitos perivasculares como origen. El estrechamiento de la microcirculación ocasionaría fenómenos de isquemia local favoreciendo la formación de radicales libres en el estroma perivascular que estimularían a su vez la evolución de fibroblastos, principalmente miofibroblastos, con el consiguiente depósito de una matriz extracelular rica en fibronectina, laminina y colágeno tipo IV. Además, se ha descrito un aumento en la expresión de factores de crecimiento, especialmente BFGF, TGF- $\beta$ , PDGF, EGF y CTGF [128,129].

El tratamiento incluye medidas farmacológicas, la administración de corticoesteroides, alopurinol, AINES, vitamina E, pero con escaso éxito. La cirugía se reserva para los estadios más avanzados cuando la lesión y deformidad ocasionada son muy evidentes. Sin embargo, la tasa de recidivas tras cirugía llega a ser del 30-50%. Por lo que es necesario el uso de otros tratamientos, siendo la radioterapia un método eficaz, la eficacia de la RT en la ED depende de la etapa, y el efecto antiproliferativo es más pronunciado en la etapa nodular temprana debido a la actividad biológica de los tejidos de alquitrán mesenquimatoso [130]

Kohler et al. [131] observaron hasta un 80% de precisión, e incluso regresión, de la enfermedad de Dupuytren utilizando dosis de 20 Gy en 10 fracciones de 2 Gy/día.

Keilholz et al. [132] administraron dos ciclos de 15 Gy (3 Gy/fracción) observando remisión o certeza de la enfermedad en el 7% y 92% respectivamente de los 96-pacientes (142 manos) tratados

Seegenschmiedt et al. [133] consiguieron resultados aceptables de validez (55%) y/o remisión (37%) empleando tanto dosis de 30 y en dos ciclos de 15 Gy (3 Gy/fracción) como de 21 Gy en siete fracciones consecutivas de 3 Gy/día en 129 pacientes (198 manos). El mismo grupo de Seegenschmiedt et al. [134] analizaron los resultados obtenidos al tratar 25 pacientes (36 pies) diagnosticados de enfermedad de Ledderhose con dos ciclos de 15 Gy (3 Gy/fracción) y observaron estabilidad de la enfermedad en el 22% y mejoría de la sintomatología en el 78% restante.

Un estudio publicado recientemente comparó los resultados de los pacientes tratados con un solo ciclo de RT de 21 Gy ( $7 \times 3,0$  Gy), un grupo tratado con una dosis total de 30 Gy aplicada en dos series de  $5 \times 3,0$  Gy, repetidas a intervalos de 12 semanas, y un grupo de control sin tratamiento. Después de un seguimiento medio de 8 años, el grupo control progreso en un 35%, un 7% del grupo de 21-Gy y solo en el 4% del grupo de 30-Gy [130-131]

### **Queloides:**

Los queloides son una proliferación excesiva de tejido conectivo secundaria a traumatismo del tejido durante el proceso normal de cicatrización. Aparecen típicamente tras cirugías repetidas en la misma localización, quemaduras, heridas, acné severo. El tratamiento de elección es la cirugía, pero se han descrito tasas de recidiva superiores al 80% tras la misma. Ningún otro tratamiento adyuvante (crioterapia, inyecciones de corticoesteroides, hialuronidasa, ácido retinoico, vendajes compresivos, láser de CO2 o de Yag-Nd) han demostrado disminuir la incidencia de recidivas. La radioterapia sin embargo ha demostrado disminuir la recidiva local tras cirugía.

La eficacia de la RT permite reducir las tasas de recaída después de la escisión del 60-80 % al 10-30 % [129,135] y es la patología benigna más frecuentemente tratada con radioterapia.

Se han utilizado técnicas tanto de braquiterapia como de radioterapia externa.

Las guías alemanas [134,137] recomiendan dosis únicas de 2,0-5,0 Gy y dosis totales de 16,0-30,0 Gy/serie con 5 fracciones por semana y debe iniciarse inmediatamente después de la escisión quirúrgica, preferiblemente dentro de las primeras 24 h.

Se recomienda generalmente en los 90 minutos tras la misma y siempre en las primeras 24 horas sobre el lecho quirúrgico con un margen de 4 mm y hasta una profundidad de 4 mm [137]

La radioterapia también se ha empleado como tratamiento único cuando la cirugía no es posible Malaker et al. [136] observaron, con un seguimiento mínimo de 5 años, una tasa de respuestas completas del 100% administrando una dosis de 37,5 Gy con un fraccionamiento de 7,5 Gy/semana durante 5 semanas, sobre la lesión bulky más 2mm de margen. [135]

Peter Mankowski et al [138] realizó una revisión de la literatura desde 1942 a octubre al 2014, con intención de comparar las modalidades de tratamiento con braquiterapia, electrones o rayos X, este metaanálisis incluyó 72 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, arrojaron resultados estadísticamente significativos en cuanto recurrencia a favor de la radioterapia después de la cirugía frente a la radioterapia sola (22 % y 37 %, respectivamente,  $P = 0,005$ ). En cuanto a las modalidades de tratamiento reveló que la braquiterapia postoperatoria produjo menos tasa de recurrencia (15 %) en comparación con los rayos X y el haz de electrones (23 % y 23 %, respectivamente;  $P = 0,04$ ,  $P = 0,1$ ). El análisis de subgrupos por ubicación demostró que los queloides de tórax tienen la tasa de recurrencia más alta. El efecto secundario notificado con más frecuencia de la radioterapia fueron los cambios en la pigmentación de la piel.

### **Pterigión:**

El término pterigión deriva del griego pterygion que significa "ala". Se trata de una alteración fibrovascular del tejido conjuntival que crece desde la conjuntiva bulbar hacia la córnea pudiendo llegar a sobrepasarla ocasionando disminución de la visión. Es más frecuente en zonas cálidas, con exposición solar elevada, secuela crónica y polución o contaminación ambiental. La cirugía es el tratamiento de elección, si bien las recidivas pueden ser entre el 20-60%. Con el fin de disminuir la tasa de recidivas se han intentado diferentes tratamientos adyuvantes como la administración postoperatoria de mitomicina C, 5-fluoruracilo o tiotepa con resultados discretos. La irradiación

postoperatoria mediante un aplicador de contacto de Sr-90/Y-90 emisor de rayos  $\beta$ es capaz de disminuir la tasa de recidivas por debajo del 10% cuando se administran entre 3-6 fracciones de 10 Gy con periodicidad semanal [139,140].

## CONSIDERACIONES GENERALES DE ENFERMEDADES BENIGNAS

El tratamiento no debe ser generalizado.

Obtener siempre consentimiento informado del paciente, asegurándose de éste ha comprendida por completo la información.

Se debe determinar el balance riesgo / beneficio en cada paciente individualmente.

Considerar la radioterapia si los tratamientos convencionales no han sido eficaces, o si son inaceptables las consecuencias de la abstención terapéutica.

Evaluar el riesgo a largo plazo del empleo de radiaciones ionizantes en función de la dosis total, fraccionamiento, órganos de riesgo, presencia comorbilidades y edad del paciente.

Seleccionar siempre, en la medida de lo posible, el campo de tratamiento más pequeño y la dosis efectiva más baja.

Establecer un adecuado seguimiento que permita evaluar tanto la respuesta y la eficacia del tratamiento como la aparición de complicaciones tardías.

Recomendar al paciente siempre la búsqueda de una segunda opinión alternativas terapéuticas ante cualquier mínima duda acerca del tratamiento.

## CONCLUSIONES

Las enfermedades benignas aunque no presentan condiciones biológicas de enfermedad tumoral, son capaces de producir un grave deterioro en la calidad de vida del paciente, incluso en muchas ocasiones son limitantes, y esto no solo condiciona una inestabilidad personal si no también familiar y hasta social, incluso estas enfermedades suponen gastos excesivos en el sistema sanitarios sin alcanzar una mejoría en los síntomas de los pacientes, lo que conlleva a la búsqueda de nuevos tratamientos más eficaces como es el caso de la radioterapia que en muchas ocasiones supera su empleo en el tratamiento de patología benigna.



	DOSIS TOTAL	DOSIS/FX	FRACCIONAMIENTO	DURACIÓN TOTAL	OTROS
Osteoartritis	3-6 Gy	0,5-1 Gy/fx	2-3fx por semana	2-3semanas, opcional 2do tto 4-6 semanas después.	CTV Articulación afecta, 0,5-1 cm según guías de contorno.
Tendinitis/bursitis/ sinovitis	3-6 Gy	0,5-1 Gy/fx	2-3fx por semana	2-3semanas, opcional 2do tto 4-6 semanas después.	CTV Articulación afecta, 0,5-1 cm según guías de contorno.
Osificación heterotópica	7-8 Gy como dosis única	D.U.	D.U.	DU	Articulación afecta más tejidos blandos periarticulares
Queloides	D.U. 2-5Gy 16-30 Gy	4-6Gy/fx	5fx /semana.	DU 2-4semanas	Lecho Qx + 4mm Lesiones palpables + margen 2mm
Queloides braquiterapia	18 Gy	6Gy/fx	3fx/c/6horas	24 horas	5mm desde el centro del catéter
Dupuytren Ledderhose	DT 15-30Gy	2-4Gy/fx	5fx semanal. 5fx/semanal en dos series, intervalos de 12 semanas	Repetir en 4-6 semanas después opcional	debe incluir los nódulos y cordones palpables + margen 3-5 mm.
Neuralgia Vpar.	70-90Gy	90Gy/fx	Dosis Única	D.U.	Raiz de entrada del Vpar. Gasser
Temblor	130Gy	130 SRS	Dosis única	DU	Talatomía

DMAE	16-24Gy	1,8-2Gy/fx	5fx/semanas	1-2 semanas	Retina corioide complejo.
Arritmias	25Gy	25Gy/fx	D.U.	D.U	Fusión TC+ mapeo electrofisiológico
Alzheimer	10Gy	2Gy/fx	5f/semanas	1 semana	Holocráneo.

**TABLA RESUMEN**

## BIBLIOGRAFÍA

1. The Royal College Of Radiologists (2015). A review of the use of radiotherapy in the UK for the treatment of benign clinical conditions and benign tumours The Royal College Of Radiologists (RCR).
2. Ángel Montero Luis · Raúl Hernanz de Lucas · Asunción Hervás Morón · Eva Fernández Lizarbe · Sonsoles Sancho García · Carmen Vallejo Ocaña · Alfredo Polo Rubio · Alfredo Ramos Aguerri (2008). Radiation therapy for the treatment of benign vascular, skeletal and soft tissue diseases. *Clin Transl Oncol* 10:334-346
3. Hildebrandt G, Radlingmayr A, Rosenthal S et al (2003) Low-dose radiotherapy (LD-RT) and the modulation of iNOS expression in adjuvant-induced arthritis in rats. *Int J Radiat Biol* 79:993– 1001
4. Hildebrandt G, Loppnow G, Jahns J et al (2003) Inhibition of the iNOS pathway in inflammatory macrophages by low-dose X-irradiation in vitro. Is there a time dependence? *Strahlenther Onkol* 179:158–166.
5. Oliver Micke , M Heinrich Seegenschmiedt, German Working Group on Radiotherapy in Germany(2002) *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Feb 1;52(2):496-513
6. S. Broerse , Bartstre RW, van Bekkum DW, et al. The carcinogenic risk of high dose total bod irradiation in non-human primates. *Radiother Oncol*. 2000 Mar;54(3):247-53.
7. Broerse J, Van Bekkum DW. Animal models of radiation carcinogenesis and developments molecular biology, *Radiat Environ Biophys*. 1991;30(3):161-3.
8. Broerse II, Jansen JTM, Seegenschmiedt MH. Carcinogenic risks in radiotherapy of benign diseases from head to heel. *Radiother Oncol* 2004;71(supl. 1):1
9. Jansen JT, Broerse JI, Zoetelief J, Klein C, Seegenschmiedt HM. Estimation of the carcinogen risk of radiotherapy of benign diseases from shoulder to heel. *Radiother Oncol*. 2005. 76(3):270-7
10. Broerse IL, Snijders-Kellholz A, Jansen JT, et al. Assessment of a carcinogenic risk for treatment of Graves' ophthalmopathy in dependence on age and irradiation geometry. *Radiother Oncol* 1999 Dec 3(3):205-8.
11. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37.
12. LEKSELL L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*. 1951 Dec 13;102(4):316-9.
13. Artico M, De Caro GM, Fraioli B, Giuffrè R. 1897--celebrating the centennial--Hermann Moritz Gocht and radiation therapy in the treatment of trigeminal neuralgia. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139(8):761-3. doi: 10.1007/BF01420050.
14. Frighetto L, Bizzi J, Annes RD, Silva R dos S, Oppitz P. Stereotactic radiosurgery for movement disorders. *Surgical Neurology International*. 2012;3(Suppl 1):S10-S16. doi:10.4103/2152-7806.91605.
15. Campbell, A. et al. Gamma knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: A systematic review of the literature. *Radiotherapy and Oncology*, Volume 114 , Issue 3 , 296 – 301.
16. Ohye C. et al. Gamma Knife thalamotomy for Parkinson Disease and essential tremor: a prospective multicentre study. *Neurosurgery* 2012; 70:526-35.
17. Duma CM. et al. Gamma Knife radiosurgery for thalamotomy in Parkinsonian tremor: 5-year experience. *J Neurosurg* 1998;88:1044-1049.

18. Yuong RF. et al. Gamma Knife thalamotomy for reatment of essential tremor: long term results. *J Neurosurg* 1998; 89:183-93.
19. Kooshkabadi A. et al. Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era. *J Neurosurgery* 2013; 118:713-8
20. Friedman JH. et al. Gama knife pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1996;39:535-538.
21. Elaimy A. et al. Gmma knife radiosurgery for movement disorders: a concise review of the literature. *World journal of Surgical Oncology* 2010;8:61.
22. André N: *Observations pratiques sur les maladies de l'urethre*. Paris: Delaguette, 1756
23. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ Clin Evid*. 2014 Oct 6;2014:1207.
24. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalgia*. 2013 Jul;33(9):629-808. doi: 10.1177/0333102413485658.
25. Jorns TP, Zakrzewska JM. Evidence-based approach to the medical management of trigeminal neuralgia. *Br J Neurosurg*. 2007 Jun;21(3):253-61. doi: 10.1080/02688690701219175.
26. Jannetta PJ. Microsurgical management of trigeminal neuralgia. *Arch Neurol*. 1985 Aug;42(8):800. doi: 10.1001/archneur.1985.04210090068018.
27. Sowinski HN, Bandak MC, Nestor NS, Zdilla MJ. Improving the Percutaneous Approach for the Management of Trigeminal Neuralgia. *FASEB J*. 2022 May;36 Suppl 1. doi: 10.1096/fasebj.2022.36.S1.L8094.
28. Sheehan J, Pan HC, Stroila M, Steiner L. Gamma knife surgery for trigeminal neuralgia: outcomes and prognostic factors. *J Neurosurg*. 2005 Mar;102(3):434-41. doi: 10.3171/jns.2005.102.3.0434.
29. Varela-Lema L, Lopez-Garcia M, Maceira-Rozas M, Munoz-Garzon V. Linear accelerator stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Pain Physician*. 2015 Jan-Feb;18(1):15-27.
30. Kano H, Urgosik D, Liscak R, Pollock BE, Cohen-Inbar O, Sheehan JP, Sharma M, Silva D, Barnett GH, Mathieu D, Sisterson ND, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for idiopathic glossopharyngeal neuralgia: an international multicenter study. *J Neurosurg*. 2016 Dec;125(Suppl 1):147-153. doi: 10.3171/2016.7.GKS161523.
31. Tuleasca C, Régis J, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Ma L, Martínez-Álvarez R, Paddick I, Ryu S, Slotman BJ, Levivier M. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Neurosurg*. 2018 Apr 27;130(3):733-757. doi: 10.3171/2017.9.JNS17545.
32. Rogers CL, Shetter AG, Fiedler JA, Smith KA, Han PP, Speiser BL. Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: the initial experience of The Barrow Neurological Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jul 1;47(4):1013-9. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00513-7.
33. Frighetto L, Bizzi J, Annes RD, Silva R dos S, Oppitz P. Stereotactic radiosurgery for movement disorders. *Surgical Neurology International*. 2012;3(Suppl 1):S10-S16. doi:10.4103/2152-7806.91605.
34. Manlio Barbarisi, Evaggelos Pantelis, Christos Antypas & Pantaleo Romanelli (2011) Radiosurgery for movement disorders, *Computer Aided Surgery*, 16:3, 101-111, DOI: 10.3109/10929088.2011.569127

35. Friehs GM, Park MC, Goldman MA, Zerris VA, Norén G, Sampath P. Stereotactic radiosurgery for functional disorders. *Neurosurg Focus*. 2007;23(6):E3. doi: 10.3171/FOC-07/12/E3.
36. Young RF, Jacques S, Mark R, Kopyov O, Copcutt B, Posewitz A, et al. Gamma knife thalamotomy for treatment of tremor : long-term results. *J Neurosurg*. 2000;93:128–135.]] 2.
37. Niranjan A., A comparison of surgical approaches for the management of tremor: radiofrequency thalamotomy, gama knife thalamotomy and thalamic stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;72:178-184
38. Kondziolka D, Ong JG, Lee JY, Moore RY, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma Knife thalamotomy for essential tremor. *J Neurosurg*. 2008 Jan;108(1):111-7. doi: 10.3171/JNS/2008/108/01/0111. Erratum in: *J Neurosurg*. 2008 Mar;108(3):635.
39. Ohye C, Shibasaki T, Zhang J, Andou Y. Thalamic lesions produced by gamma thalamotomy for movement disorders. *J Neurosurg*. 2002 Dec;97(5 Suppl):600-6. doi: 10.3171/jns.2002.97.supplement.
40. Young RF, Jacques S, Mark R, Kopyov O, Copcutt B, Posewitz A, Li F. Gamma knife thalamotomy for treatment of tremor: long-term results. *J Neurosurg*. 2000 Dec;93 Suppl 3:128-35. doi: 10.3171/jns.2000.93.supplement.
41. Okun MS, Stover NP, Subramanian T, Gearing M, Wainer BH, Holder CA, Watts RL, Juncos JL, Freeman A, Evatt ML, Schuele SU, Vitek JL, DeLong MR. Complications of gamma knife surgery for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2001 Dec;58(12):1995-2002. doi: 10.1001/archneur.58.12.1995.
42. Wu C, Sperling MR, Falowski SM, et al. Radiosurgery for the treatment of dominant hemisphere periventricular heterotopia and intractable epilepsy in a series of three patients. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2012;1:1-6.
43. Chen N, Du SQ, Yan N, Liu C, Zhang JG, Ge Y, Meng FG. Delayed complications after Gamma Knife surgery for intractable epilepsy. *J Clin Neurosci*. 2014 Sep;21(9):1525-8. doi: 10.1016/j.jocn.2013.11.044.
44. Liang S, Liu T, Li A, Zhao M, Yu X, Qh O. Long-term follow up of very low-dose LINAC based stereotactic radiotherapy in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010 Jun;90(1-2):60-7. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.03.008.
45. Yen DJ, Chung WY, Shih YH, Chen C, Lirng JF, Yiu CH, Yu HY, Su TP, Pan DH. Gamma knife radiosurgery for the treatment of recurrent seizures after incomplete anterior temporal lobectomy. *Seizure*. 2009 Sep;18(7):511-4. doi: 10.1016/j.seizure.2009.05.005. Epub 2009 Jun 7.
46. Martínez-Álvarez R. Radiosurgery for Behavioral Disorders. *Prog Neurol Surg*. 2019;34:289-297. doi: 10.1159/000493076.
47. World Health Organization, 2017. Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025
48. Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023) SANIDAD 2019 MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL
49. Neugroschl J, Sano M (2009) An update on treatment and prevention strategies for alzheimer’s disease. *CurrNeurolNeurosci Rep* 9: 368-376.
50. Behr D, Graham SL (2005) Protease inhibitors as potential disease-modifying therapeutics for alzheimer’s disease. *Expert OpinInvestig Drugs* 14: 1385-1409.

51. Hull M, Berger M, Heneka M (2006) Disease-modifying therapies in alzheimer's disease: How far have we come? *Drugs* 66: 2075-2093.
52. Mehta D, Jackson R, Paul G, Shi J, Sabbagh M (2017) Why do trial for Alzheimer's Disease drugs keep failing? Adiscontinued drug perspective for 2010-2015. *Expert OpinInvestig Drugs* 26: 735-739
53. Knopman DS, Jones DT, Greicius MD. Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. *AlzheimersDement.* 2021 Apr;17(4):696-701. doi: 10.1002/alz.12213
54. Rödel, F., Frey, B., Manda, K., Hildebrandt, G., Hehlhans, S., Keilholz, L., ... & Rödel, C. (2012). Immunomodulatory properties and molecular effects in inflammatory diseases of low-dose x-irradiation. *Frontiers in oncology*, 2, 120.
55. Arenas, M., Sabater, S., Hernández, V., Roviroso, A., Lara, P. C., Biete, A., & Panés, J. (2012). Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie*, 188(11), 975-981.
56. Lödermann, B., Wunderlich, R., Frey, S., Schorn, C., Stangl, S., Rödel, F., ... & Frey, B. (2012). Low dose ionising radiation leads to a NF- $\kappa$ B dependent decreased secretion of active IL-1 $\beta$  by activated macrophages with a discontinuous dose-dependency. *International journal of radiationbiology*, 88(10), 727-734
57. Kurrus JA, Hayes JK, Hoidal JR, Menendez MM, Elstad MR. Radiation therapy for tracheobronchial amyloidosis. *Chest.* 1998 Nov;114(5):1489-92
58. Monroe AT, Walia R, Zlotecki RA, Jantz MA. Tracheobronchial Amyloidosis: a case report of successful treatment with external beam radiation therapy. *Chest.* 2004 Feb;125(2):784-9.
59. Kalra S, Utz JP, Edell ES, Foote RL. External-beam radiation therapy in the treatment of diffuse tracheobronchial amyloidosis. *Mayo Clin Proc.* 2001 Aug;76(8):853-6
60. Khaira M, Mutamba A, Meligonis G, Rose GE, Plowman PN, O'Donnell H. The use of radiotherapy for the treatment of localized orbital amyloidosis. *Orbit.* 2008;27(6):432-7. doi: 10.1080/01676830802350216.
61. Pecora JL, Sambursky JS, Vargha Z. Radiation therapy in amyloidosis of the eyelid and conjunctiva: a case report. *Ann Ophthalmol.* 1982 Feb;14(2):194-6.
62. Hwang, S.; Jeong, H.; Hong, E.H.; Joo, H.M.; Cho, K.S.; Nam, S.Y. Low-dose ionizing radiation alleviates A $\beta$ 42-induced cell death via regulating AKT and p38 pathways in *Drosophila* Alzheimer's disease models. *Biol. Open* 2019, 8, bio036657.
63. Kempf, S.J.; Janik, D.; Barjaktarovic, Z.; Braga-Tanaka, I., 3rd; Tanaka, S.; Ne, F.; Saran, A.; Larsen, M.R.; Tapio, S. Chronic low-dose-rate ionising radiation affects the hippocampal phosphoproteome in the ApoE $\epsilon$ / $\epsilon$  Alzheimer's mouse model. *Oncotarget* 2016, 7, 71817-71832.
64. Kim S, Nam Y, Kim C, et al. Neuroprotective and Anti-Inflammatory Effects of Low-Moderate Dose Ionizing Radiation in Models of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3678. Published 2020 May 23. doi:10.3390/ijms21103678
65. Kim S, Chung H, Ngoc Mai H, et al. Low-Dose Ionizing Radiation Modulates Microglia Phenotypes in the Models of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):4532. Published 2020 Jun 25. doi:10.3390/ijms21124532,
66. Sokolowski JD, Mandell JW. Phagocytic clearance in neurodegeneration. *Am J Pathol.* 2011 Apr;178(4):1416-28. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.12.051.

67. Jay, T.; Miller, C.M.; Cheng-Hathaway, P.; Graham, L.C.; BeMiller, S.; Broihier, M.L.; Xu, G.; Margevicius, D.; Karlo, J.C.; Sousa, G.L.; et al. TREM2 deficiency eliminates TREM2+ inflammatory macrophages and ameliorates pathology in Alzheimer's disease mouse models. *J. Exp. Med.* 2015, 212, 287–295
68. Lee, C.D.; Daggett, A.; Gu, X.; Jiang, L.-L.; Langfelder, P.; Li, X.; Wang, N.; Zhao, Y.; Park, C.S.; Cooper, Y.; et al. Elevated TREM2 Gene Dosage Reprograms Microglia Responsivity and Ameliorates Pathological Phenotypes in Alzheimer's Disease Models. *Neuron* 2018, 97, 1032–1048.e5
69. Kim, J.-I.; Jeon, S.G.; Kim, K.A.; Kim, J.-J.; Song, E.J.; Jeon, Y.; Kim, E.; Lee, K.B.; Kwak, J.H.; Moon, M. Platycodon grandiflorus Root Extract Improves Learning and Memory by Enhancing Synaptogenesis in Mice Hippocampus. *Nutrients* 2017, 9, 794
70. Rivera, I.; Capone, R.; Cauvi, D.M.; Arispe, N.; De Maio, A. Modulation of Alzheimer's amyloid beta peptide oligomerization and toxicity by extracellular Hsp70. *Cell Stress Chaperones* 2018, 23, 269–279
71. Heissig, B.; Rafii, S.; Akiyama, H.; Ohki, Y.; Sato, Y.; Rafael, T.; Zhu, Z.; Hicklin, D.J.; Okumura, K.; Ogawa, H.; et al. Low-dose irradiation promotes tissue revascularization through VEGF release from mast cells and MMP-9-mediated progenitor cell mobilization. *J. Exp. Med.* 2005, 202, 739–750
72. Mesquita, S.D.; Louveau, A.; Vaccari, A.; Smirnov, I.; Cornelison, R.C.; Kingsmore, K.M.; Contarino, C.; Onengut-Gumuscu, S.; Farber, E.; Raper, D.; et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease. *Nature* 2018, 560, 185–191
73. Wilson GD, Marples B. A New Use for an Old Treatment: Radiation Therapy and Alzheimer's Disease. *Radiat Res.* 2016 May;185(5):443-8. doi: 10.1667/RR14367.1.
74. Marples B, McGee M, Callan S, Bowen SE, Thibodeau BJ, Michael DB, Wilson GD, Maddens ME, Fontanesi J, Martinez AA. Cranial irradiation significantly reduces beta amyloid plaques in the brain and improves cognition in a murine model of Alzheimer's Disease (AD). *RadiotherOncol.* 2016 Mar;118(3):579-80. doi:10.1016/j.radonc.2016.01.010
75. Iacono D, Murphy EK, Avantsa SS, Perl DP, Day RM. Reduction of pTau and APP levels in mammalian brain after low-dose radiation. *Sci Rep.* 2021 Jan 26;11(1):2215. doi: 10.1038/s41598-021-81602-z.
76. Rogers CL, Lageman S, Harris TJ, Thomas T, Boling P, Karis J, Shi J, Fontanesi J. Low-Dose Whole Brain Radiation Therapy For Early Alzheimer's Dementia: Early Results From A Phase Ila Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020 Nov;108 (3):s747 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.162>
77. Rogers CL, Lageman SK, Fontanesi J, Wilson GD, Boling PA, Karis JP, Sabbagh M, Mehta MP, Harris TJ. Low-dose whole brain radiation therapy for Alzheimer's dementia: Results from a pilot trial in human subjects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023 Mar 17:S0360-3016(23)00286-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.03.044. Epub ahead of print. PMID: 36935024.
78. Lippi, Giuseppe, Fabian Sanchis-Gomar, y Gianfranco Cervellin. «Global Epidemiology of Atrial Fibrillation: An Increasing Epidemic and Public Health Challenge». *International Journal of Stroke* 16, n.º 2 (1 de febrero de 2021): 217-21. <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>

79. Xu, Joshua, Jessica G. Y. Luc, y Kevin Phan. «Atrial fibrillation: review of current treatment strategies». *Journal of Thoracic Disease* 8, n.º 9 (septiembre de 2016): E886-900. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.09.13>.
80. Xu, Joshua, Jessica G. Y. Luc, y Kevin Phan. «Atrial fibrillation: review of current treatment strategies». *Journal of Thoracic Disease* 8, n.º 9 (septiembre de 2016): E886-900. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.09.13>.
81. Chalkia, Marina, Vassilis Kouloulis, Dimitris Tousoulis, Spyridon Deftereos, Dimitris Tsiachris, Dimitrios Vrachatis, y Kalliopi Platoni. «Stereotactic Arrhythmia Radioablation as a Novel Treatment Approach for Cardiac Arrhythmias: Facts and Limitations». *Biomedicines* 9, n.º 10 (13 de octubre de 2021): 1461. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101461>.
82. Wei, Chen, Pierre Qian, Usha Tedrow, Raymond Mak, y Paul C Zei. «Non-invasive Stereotactic Radioablation: A New Option for the Treatment of Ventricular Arrhythmias». *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 8, n.º 4 (diciembre de 2019): 285-93. <https://doi.org/10.15420/aer.2019.04>.
83. Zei, Paul C., y Scott Soltys. «Ablative Radiotherapy as a Noninvasive Alternative to Catheter Ablation for Cardiac Arrhythmias». *Current Cardiology Reports* 19, n.º 9 (27 de julio de 2017): 79. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0886-2>.
84. Arjun Sharma, Douglas Wong, Georg Weidlich, Thomas Fogarty, Alice Jack, Thilaka Sumanaweera, Patrick Maguire. Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium. 2010 Jun;7(6):802-10. *heart Rhythm*.
85. Xia, Ping, Rupesh Kotecha, Naveen Sharma, Martin Andrews, Kevin L Stephans, Carlos Oberti, Sara Lin, et al. «A Treatment Planning Study of Stereotactic Body Radiotherapy for Atrial Fibrillation». *Cureus* 8, n.º 7 (s. f.): e678. <https://doi.org/10.7759/cureus.678>.
86. Qian PC, Azpiri JR, Assad J, Gonzales Aceves EN, Cardona Ibarra CE, de la Pena C, et al. Noninvasive stereotactic radioablation for the treatment of atrial fibrillation: first-in-man experience. *J Arrhythmia*. (2020) 36:67–74. 10.1002/joa3.12283
87. Shoji M, Inaba K, Itami J, Hamada M, Okamoto H, Iwasa T, et al. Advantages and challenges for noninvasive atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. (2021) 62:319–27. 10.1007/s10840-020-00904-w/Published
88. Franzetti, Jessica, Stefania Volpe, Valentina Catto, Edoardo Conte, Consiglia Piccolo, Matteo Pepa, Gaia Piperno, et al. «Stereotactic Radiotherapy Ablation and Atrial Fibrillation: Technical Issues and Clinical Expectations Derived From a Systematic Review». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 9 (3 de mayo de 2022): 849201. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.849201>.
89. Phillip S. Cuculich, MD, Junjie Zhang, MS,\* Yong Wang, PHD,\* Kavita A. Desouza, MD, Ramya Vijayakumar, MS,\* Pamela K. Woodard, MD,‡ Yoram Rudy, PHD. The Electrophysiological Cardiac Ventricular Substrate in Patients After Myocardial Infarction Noninvasive Characterization with Electrocardiographic Imaging. St. Louis, Missouri. *Journal of the American Collage of cardiology* Vol. 58, No. 18, 2011
90. Cvek J., Knybel L., Jiravsky O., Molenda L., Kodaj M., Fiala M., Peichl P., Feltl D., Januška J., et al. Radiocirugía estereotáctica para la ablación de la taquicardia ventricular. *EP Eur*.2019;21:1088-1095
91. Phillip S. Cuculich, MD, Junjie Zhang, MS,\* Yong Wang, PHD,\* Kavita A. Desouza, MD, Ramya Vijayakumar, MS,\* Pamela K. Woodard, MD,‡ Yoram Rudy, PHD. The Electrophysiological Cardiac Ventricular Substrate in Patients After Myocardial Infarction Noninvasive Characterization with Electrocardiographic Imaging. St. Louis, Missouri. *Journal of the American Collage of cardiology* Vol. 58, No. 18, 2011



92. Robinson, Clifford G., Pamela P. Samson, Kaitlin M.S. Moore, Geoffrey D. Hugo, Nels Knutson, Sasa Mutic, S. Murty Goddu, et al. «Phase I/II Trial of Electrophysiology-Guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia». *Circulation* 139, n.o 3 (15 de enero de 2019): 313-21. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038261>.
93. Robinson, C.G., P. Samson, K.M.S. Moore, G.D. Hugo, N. Knutson, S. Mutic, S.M. Goddu, et al. «Longer Term Results from a Phase I/II Study of EP-Guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Treatment of Ventricular Tachycardia (ENCORE-VT)». *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* 105, n.o 3 (noviembre de 2019): 682. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.032>.
94. Neuwirth R., Cvek J., Knybel L., Jiravsky O., Molenda L., Kodaj M., Fiala M., Peichl P., Feltl D., Januška J., et al. Radiocirugía estereotáctica para la ablación de la taquicardia ventricular. *EP Eur.*2019;21:1088-1095
95. Loo BW, Soltys SG, Wang L, Lo A, Fahimian BP, Iagaru A, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the treatment of refractory cardiac ventricular arrhythmia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* (2015) 8:748–50
96. Blanck O, Bode F, Gebhard M, Hunold P, Brandt S, Bruder R, Grossherr M, Vonthein R, Rades D, Dunst J: Dose-escalation study for cardiac radiosurgery in a porcine model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014, 89:590-8. [10.1016/j.ijrobp.2014.02.036](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.02.036)
97. Timothy L Jackson, E Mark Shusterman, Mark Arnoldussen, Erik Chell, Kun Wang, Darius M Moshfeghi, INTREPID Study Group. Stereotactic radiotherapy for wet age-related macular degeneration (INTREPID): influence of baseline characteristics on clinical response, *Retina.* 2015 Feb;35(2):194-204
98. P. NAGBHUSHANAM, R. PATNAIK. RADIAION THERAPY IN HERPES ZOSTER AND POST H E R E T I C NEURALGIA. *INDIAN JOURNAL OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY* 1970. Jun; 37(3):103-105
99. Schamberg, J. F. (1907) :- A m .J Electro and Radiol 38: 239
100. Cipollaro A. C. and Crossland P. M. (1967) X rays and Radium in the treatment of Diseases of the skin. Ed. 5. Page740-42 Lea and Febiger, Philadelphia.
101. Forster, HI (1932) : Arch. Derm, Syph.25 :256
102. Volta A and Barbaiera, G (1957) quoted by Cipollaro and Crossland 1967.
103. Shrestha, Meera, y Aijun Chen. «Modalities in managing postherpetic neuralgia. *The Korean Journal of Pain* 31, n.o 4 (octubre de 2018): 235-43. <https://doi.org/10.3344/kjp.2018.31.4.235>.
104. Bahn RS. Clinical review 157: pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):1939-46.
105. Alpert TE, Alpert SG, Bersani TA, et al. Radiotherapy for moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: improved outcomes with early treatment. *Cancer J* 2003,9(6):472-5.
106. Gabriele Reinartz · Hans Theodor Eich · Fabian Pohl. German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD) (2014) DEGRO practical guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders – Part IV Symptomatic functional disorders. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.
107. Oliver Micke 1 , M Heinrich Seegenschmiedt, German Working Group on Radiotherapy in Germany(2002) *J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Feb 1;52(2):496-513

108. M.H. Seegenschmiedt, A. Katalinic, H.B. Makoski, W. Haase, G. Gademann, E. Hassenstein. Radiation therapy for benign diseases: patterns of care study in Germany. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 47 (1) (2000), pp. 195-202
109. Beatriz Alvarez, Ángel Montero Luis; et al; Radiotherapy for osteoarticular degenerative disorders: When nothing else Works; *Osteoarthritis and Cartilage Open* Volume 1, Issues 3-4, January–February 2020.
110. Alvarez B, Montero A, et al. Radiotherapy CT-based contouring atlas for non-malignant skeletal and soft tissue disorders: a practical proposal from Spanish experience. *Br J Radiol* 2021.
111. Glatzel M, et al. Results of radiotherapy for gonarthrosis. *Benign News* 2002. 3:9-11.
112. S. Keller, K. Müller, R.D. Kortmann, U.Wolf, G. Hildebrandt, A. Liebmann, D. Baaske. Efficacy of low-dose radiotherapy in painful gonarthrosis: experiences from a retrospective East German bicenter study. *Radiat. Oncol.*, 8 (1) (2013), p. 29
113. O. Micke, M.H. Seegenschmiedt, I.A. Adamietz, G. Kundt, K. Fakhrian, U. Schaefer, R. Muecke. Low-dose radiation therapy for benign painful skeletal disorders: the typical treatment for the elderly patient? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 98 (4)(2017), pp. 958-963
114. Seegenschmiedt NH, et al, Epicondylopathia humeri (EPH) and peritendinitis (PHS): evaluation of radiation therapy long term results and literature review. *Radiother Oncol.* 1998 Apr; 47(1): 17-28
115. O.J. Ott, S. Hertel, U.S. Gaipf, B. Frey, M. Schmidt, R. Fietkau. The Erlangen dose optimization trial for radiotherapy of benign painful shoulder syndrome. *Strahlenther. Onkol.*, 190 (4) (2014), p. 394
116. Boike AM, Snyder AJ, Roberto PD, Tabbert WG. Heel spur surgery. A transverse plantar approach. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1993 Jan;83(1):39-42
117. O. Micke, M.H. Seegenschmiedt. Radiotherapy in painful heel spurs (plantar fasciitis)—results of a national patterns of care study *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 58 (3) (2004), pp. 828-843
118. E. Canyilmaz, F. Canyilmaz, O. Aynaci, F. Colak, L. Serdar, G.H. Uslu, A. Yone Prospective randomized comparison of the effectiveness of radiation therapy and local steroid injection for the treatment of plantar fasciitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 92 (3) (2015), pp. 659-666
119. Seegenschmiedt et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy for prevention of heterotopic ossification(HO): first results of a randomized trial in high risk patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 Aug 30;30 (1)63-73
120. Heyd R, et al Radiation therapy for the prevention of heterotopic ossification at the elbow. *J Bone Joint Surg Am* 1973, Dec 55:1629-32.
121. Gabriele Reinartz · Hans Theodor Eich · Fabian Pohl. German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD) (2014) DEGRO practical guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders – Part IV Symptomatic functional disorders. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.
122. Richards AM, Klaassen MF (1997) Heterotopic ossification after severe burns: a report of three cases and review of the literature. *Burns* 23:64-68
123. A F Brooker, J W Bowerman, R A Robinson, L H Riley Jr. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification. *Bone Joint Surg Am.* 1973 Dec;55(8):1629-32.

124. Erika Galieta et al (2022 Mar 3) Prophylactic Radiotherapy of Hip Heterotopic Ossification: A Narrative Mini Review. 2022 Mar-Apr; 36(2): 533–542.
125. Pakos EE, Ioannidis JP. Radiotherapy vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic ossification after major hip procedures: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(3):888–895
126. Cai L, Wang Z, Luo X, She W, Zhang H. Optimal strategies for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A network meta-analysis. *Int J Surg*. 2019;62:74–85
127. Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Micke O; German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases. Radiation prophylaxis for heterotopic ossification about the hip joint—a multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Nov 1;51(3):756–65.
128. Baird KS, Crossan JF, Ralston SH. Abnormal growth factor and cytokine expression in Dupuytren's contracture, *J Clin Pathol*. 1993 May;46(5):425–8.
129. Igarashi A, Nashiro K, Kikuchi K, et al. Connective tissue growth factor gene expression in tissue sections from localized scleroderma, keloid, and other fibrotic skin disorders. *J Invest Dermatol*. 1996 Apr;106(4):729–33.
130. M. Heinrich Seegenschmiedt, Oliver Micke, Marcus Niewald · Ralph Mücke · Hans Theodor Eich, Jan Kriz, Reinhard Heyd, The German Cooperative Group on Radiotherapy of Benign Diseases (GCG-BD) DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders Part III: Hyperproliferative disorders. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015.
131. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Wielpütz M et al (2012) Long-Term outcome of radiotherapy for early stage Dupuytren's disease: a Phase III clinical study. In: Eaton C et al (eds) Dupuytren's disease and related hyperproliferative disorders. Springer, Berlin, pp 349–371
132. Kohler AH. Et al. Radiotherapy of Dupuytren's contracture. 1984;25(6):851–3. *Radiobiol Radiother (Berl)*.
133. Seegenschmiedt MH, Olschewski T, Guntrum F. Optimization of radiotherapy in Dupuytren's disease. Initial results of a controlled trial. *Strahlenther Onkol*. 2001 Feb;177(2):74–81.
134. Seegenschmiedt MH, Attassi M. Radiation therapy for Morbus Ledderhose indication and clinical results. *Strahlenther Onkol*. 2003 Dec;179(12):847–53.
135. Kutzner J, Schneider L, Seegenschmiedt MH (2003) Radiotherapy of keloids. Patterns of care study—results. *Strahlenther Onkol* 179:54–58
136. K Malaker 1, K Vijayraghavan, I Hodson, T Al Yafi. (2004) Retrospective analysis of treatment of unresectable keloids with primary radiation over 25 years. 2004. *Oncol (R Coll Radiol)* Jun;16(4):290–8.
137. Guix B, Andres A, Salort P et al (2008) Keloids and hypertrophic scars. In: Seegenschmiedt MH et al (eds) Radiotherapy for non-malignant disorders. Springer, Berlin, pp 209–224
138. Mankowski, Peter MD, MSc; Kanevsky, Jonathan MD, CM; Tomlinson, Jared MD; Dyachenko, Alina MSc; Luc, Mario MD. Optimizing Radiotherapy for Keloids A Meta-Analysis Systematic Review Comparing Recurrence Rates Between Different Radiation Modalities burn surgery and reserch. *Ann Plast Surg*. 2017 APR;78(4):403–411.

139. Paryani SB, Scott WP, et al. Management of pterygium with surgery and radiation therapy. The North Florida Pterygium Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28(1):101-3
140. Pajic B, Greiner RH. Long term results of non-surgical, exclusive strontium-90 beta irradiation of pterygia. *Radiother Oncol* 2005;74:25