

ONCOLOGÍA MÉDICA

GENERALIDADES SOBRE LA IRRADIACIÓN CORPORAL TOTAL (ICT)

Arnoldo Zúñiga Orlich*
 Karla Garita Muñoz**
 Carlos Rodríguez Rodríguez***

SUMMARY

Total body irradiation is a useful tool that has been extensively employed as a part of conditioning regimens previous to bone marrow transplantation. In addition, it has been useful too in several kind of diseases, for example autoimmune diseases. This procedure consists in the irradiation of the whole body with high energy photon fields and frequently it is associated to an intensive chemotherapeutic protocol. However this technique is not free at all of adverse effects which can appear sooner or later. For this reason it is important to watch

the evolution of the patients that have been treated with total body irradiation and follow them strictly. Early investigations in the use of helical tomotherapy for total body or selective total marrow irradiation show promise and warrant further study.

INTRODUCCIÓN

La irradiación corporal total (ICT) es una poderosa pero a la vez potencialmente peligrosa herramienta utilizada en la erradicación de células

malignas y la supresión del sistema inmune.²⁰ Esta forma de irradiación ha sido usada en forma de terapia sistémica para varias enfermedades malignas desde el siglo pasado.²⁵ Este procedimiento consiste en irradiar con campos de fotones de alta energía la totalidad del cuerpo y se asocia a una quimioterapia intensiva cuyo objetivo es preparar al organismo para recibir un trasplante de médula ósea.^{21,23} Esta técnica ha demostrado ser útil en una serie de enfermedades neoplásicas (leucemias agudas y crónicas,

* Médico residente de Radioterapia, Servicio de Radioterapia, Hospital México

** Pediatra, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños

*** Radioterapeuta pediatra, Servicio de Oncología, Hospital Nacional de Niños

síndromes mielodisplásicos, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, mielomas múltiples, neuroblastomas y sarcomas de Ewing) y no neoplásicas (aplasias medulares, inmunodeficiencias severas y desórdenes genéticos del sistema hematológico o hematopoyético), por lo cual la ICT se ha convertido en una técnica habitual en los servicios de Radioterapia Oncológica.²⁹ Los principales objetivos de la ICT son la inmunosupresión para impedir el rechazo del trasplante de médula ósea, la erradicación de células malignas y la erradicación de células con alteraciones genéticas. Los avances terapéuticos y el desarrollo de las técnicas de irradiación y de dosimetría han contribuido a disminuir el riesgo de toxicidad aguda y tardía, aumentando la eficacia de la radioterapia en términos de sobrevida a largo plazo.⁶

BASES BIOLÓGICAS

Establecer una visión general de las bases radiobiológicas de la irradiación corporal total es difícil en razón de las diferentes patologías y del número de tejidos sanos a considerar. Las reacciones de estos tejidos dependen también de los tratamientos asociados, del tipo de trasplante y de ciertas características del paciente. El

punto fundamental a aclarar es que la ICT está basada en la utilización de un equipo de radioterapia externa para exponer el cuerpo entero del organismo a los efectos de un rayo ionizante y cuyos objetivos son la erradicación de células tumorales persistentes después de la quimioterapia y la destrucción de tejidos inmunocompetentes.^{11,21} Sin embargo, hay algunas premisas radiobiológicas importantes a tener en cuenta cuando se habla de irradiación, sobre todo cuando la misma se aplica a bajas dosis sobre la totalidad de un individuo:¹²

- 1) Los sistemas biológicos tienen niveles de organización jerárquicos, de átomos a moléculas, células, tejidos, órganos y finalmente el sistema completo.
- 2) Los sistemas responden a bajos niveles de exposición dependiendo de: la calidad del número de depósitos de energía en las micromonas de tejidos (microdosis), siendo las mismas detonantes potenciales para daño y protección; el intervalo de tiempo entre dos eventos de microdosis por micromasa expuesta, que determina la respuesta celular a la microdosis precedente; y la respuesta a los eventos de microdosis que son el blanco,
- 3) La respuesta del sistema a un bajo nivel de exposición agudo o crónico evoluciona a partir del daño a nivel molecular básico, principalmente al ADN de las células madre, y a partir de respuestas adaptativas que pueden ocurrir en el cuerpo entero. El balance entre daño y protección en cada nivel por individuo depende de la dosis tisular. A una dosis única de alrededor de 0,1 Gy el beneficio general tiende a superar al daño. Por lo tanto, la progresión del daño a la enfermedad clínica no es linear.
- 4) La calidad y la extensión de la respuesta sistémica están bajo control genético. Por lo tanto, la respuesta esperada del sistema puede variar entre diferentes individuos.
- 5) El balance entre el riesgo a la salud y el beneficio de un bajo nivel de exposición para un individuo determinado puede llegar a ser predecible por el perfil de expresión genética en control y las células irradiadas de este individuo.
- 6) Las pruebas clínicas que aplican bajos niveles de irradiación individualizados son justificadas.

con un balance entre riesgo beneficio que determina el efecto neto.

POSICIONAMIENTO DEL PACIENTE

La ICT es realizada en una sala previamente desinfectada y el personal debe estar vestido en forma estéril. El paciente es premedicado y monitorizado y debe encontrarse a una gran distancia de la fuente de energía, entre 4 a 5 metros.^{2,15,21} Con base en la experiencia de diversos centros europeos, entre ellos el Centre Oscar Lambret en Francia, la mejor técnica consiste en la combinación de un campo anterior y posterior, en un paciente de pie o acostado en decúbito lateral derecho, de acuerdo a los resultados de la planificación del tratamiento y por la homogeneidad de la dosis y la eficacia de las protecciones pulmonares.^{2,15,21}

Existen publicaciones que describen técnicas diferentes y atrayentes. Tal es el caso de un artículo publicado en el 2001 por Sarfaraz et al, en el que describen el uso de un sillón construido, trasladable y controlado por computadora que permite administrar la irradiación corporal total de forma reproducible y segura. Con este sistema reemplazaron la técnica anterior-posterior estacionaria que empleaban de previo. La dosis del paciente es determinada por la velocidad del sillón que es calculada con base

en parámetros físicos tales como las dimensiones del paciente, la geometría del rayo y la dosis de la máquina. Esta técnica provee una mejor uniformidad de dosis y permite la colocación más precisa de un escudo de bloqueo para protección.²⁷

EQUIPOS Y RAYOS

Para irradiar un organismo completo en el curso de una sesión de tratamiento, todos los fotones X de alta energía o gamma pueden ser utilizados. Dos campos opuestos de una fuente de cobalto 60 pueden proporcionar una dosis suficiente para un paciente delgado, o bien en su caso, un paciente pediátrico.² Campos de fotones de alta energía en el rango de 4 a 18 MV son preferidos para la ICT. Investigaciones recientes en el uso de tomoterapia helicoidal para irradiación corporal total o selectiva han demostrado resultados meritorios de un estudio futuro.¹

DOSIS Y DOSIMETRÍA

La dosis utilizada en ciertos centros es de 8 a 10 Gy en una fracción o de 12 Gy en 6 fracciones en 3 días. Los pulmones son protegidos para no recibir más de 8 Gy con protecciones pulmonares.^{15,21}

La distribución de la dosis es vigilada por dosímetros cutáneos colocados en diferentes puntos. Un complemento de dosis es realizado, si es necesario, al final de la irradiación corporal total, en las regiones “sub-dosificadas” (cráneo, mediastino).^{2,6,21}

Los efectos biológicos de la ICT están influenciados por un gran número de factores incluyendo la dosis total, el fraccionamiento de la dosis, el índice de dosis y la distribución de la dosis. Por ejemplo, altas dosis de ICT resultan en una gran actividad antileucémica, pero este benéfico efecto puede verse opacado por el incremento en la toxicidad relacionada al tratamiento.²⁵ La ICT fraccionada conduce a una disminución en las toxicidades tardías y en los efectos inmunosupresores cuando se compara con la ICT en dosis única. Sin embargo, para ambos casos, las dosis elevadas conllevan un incremento de las toxicidades secundarias al tratamiento.²⁵ Además se ha visto que la enfermedad veno-oclusiva hepática tiene una incidencia significativamente mayor en los pacientes tratados con ICT de dosis única.¹⁴

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los pacientes que se someten

a un régimen de ICT presentan signos de intolerancia temprana y/o complicaciones tardías.^{6,22} Por lo general se pueden encontrar efectos precoces y transitorios, precoces e irreversibles o tardíos e irreversibles, sin embargo, éstos dependen de la capacidad de tolerancia de los pacientes a la forma de aplicación de la irradiación (fraccionada o dosis única), a los tratamientos concomitantes como la quimioterapia o los corticoesteroides y a las características del paciente que condicionan el diagnóstico.^{6,13,22}

TOXICIDAD TEMPRANA

Los signos de toxicidad temprana más comunes en los pacientes sometidos a ICT son: náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, parotiditis, dolor abdominal y erupciones de la piel.^{22,25} Los pacientes pueden desarrollar xerostomía y xeroftalmia alrededor de los 10 días, además de parotiditis, la cual ocurre después del primer día de irradiación y resuelve a las 24-48 horas.^{9,25}

MUCOSITIS

El grado de implicación que corresponde a la ICT en el desarrollo de la mucositis es

difícil de determinar, ya que debe de tomarse en cuenta la relación de este efecto adverso con la quimioterapia y las infecciones virales, bacterianas o micóticas.^{22,25}

ALOPECIA

Dentro de los efectos precoces y transitorios se encuentra la alopecia, la cual se desarrolla alrededor de dos semanas post exposición. No tiene relevancia la forma en que se aplique la ICT, ya que se ha demostrado que sea en dosis única o fraccionada, la alopecia jamás será definitiva.^{6,25}

ENFERMEDAD VENO-OCLUSIVA

La enfermedad veno-oclusiva está considerada como un efecto agudo que aparece generalmente después del primer mes de realizado el trasplante de medula ósea. Su mortalidad es asociada al uso de esquemas intensivos de radioterapia y su combinación con la quimioterapia.^{6,22} El diagnóstico definitivo de esta complicación se realiza por medio de una biopsia de hígado donde se demuestren los hallazgos histopatológicos de fibrosis, oclusión no trombocitopénica de las venas centrolobulillares, citólisis de la zona centrolobulillar y congestión de los sinusoides.

Sin embargo, su diagnóstico se realiza desde el punto de vista clínico: ictericia, hepatomegalia, hepatalgia, ascitis, exceso en la ganancia de peso sin explicación y encefalopatía.^{3,6,25}

PRINCIPALES COMPLICACIONES

Las complicaciones producidas por la ICT están íntimamente relacionadas con las características radiobiológicas de las células.^{19,28} Dentro de las consideraciones que predisponen a la aparición de dichos efectos se encuentran la dosis total administrada, su forma de aplicación, ya sea total o fraccionada y los intervalos que se den entre las dosis.^{10,11,19}

DAÑO DENTAL

Varios tipos de alteraciones en el desarrollo dental han sido observadas en niños condicionados con ICT antes de un trasplante de médula ósea. Entre éstas se pueden mencionar: deterioro en el desarrollo de la raíz dental, cierre apical prematuro, hipoplasia del esmalte, microdoncia. Las más severas y extensas aberraciones se han visto en pacientes menores de 6 años y la irradiación corporal total de 10 Gy parece ser la causante de dichas alteraciones.⁸

NEUMONITIS INTERSTICIAL

Las complicaciones pulmonares son una fuente significativa de morbilidad y mortalidad en pacientes con trasplante de médula ósea. La neumonitis intersticial es una de estas complicaciones y ha sido documentada en un rango de incidencia que va del 10 al 84%. El desarrollo de esta patología se ve incrementado por factores de riesgo que incluyen infección, tipos particulares de quimioterapia, el uso de una única fracción de irradiación corporal total a dosis altas, altas dosis de irradiación a pulmones, la administración de metotrexate post-transplante y la enfermedad injerto versus huésped aguda. La contribución relativa de cada una de ellas es difícil de establecer y el índice de mortalidad en pacientes con neumonitis intersticial es alrededor del 80%.⁷ Esta patología que generalmente se presenta dentro del primer o segundo mes post-trasplante^{6,25}, ha visto disminuida su incidencia gracias a la aplicación de la ICT fraccionada^{5,25,28}, medicamentos antivirales y a un mejor control del trasplante y sus complicaciones.^{6,22,25}

CATARATAS

Son bien conocidas las secuelas de la irradiación sobre el cristalino, independientemente de si se realiza una irradiación con dosis única o dosis fraccionada.^{11,21,22} La incidencia aproximada es alrededor del 80%, siendo esta significativamente menor en los pacientes que reciben irradiación corporal total fraccionada.⁴ Los problemas visuales severos ocurren solamente en algunos pacientes con catarata después de la ICT y el tratamiento esteroideo aumenta marcadamente esta probabilidad.³⁰ Es posible prevenir la aparición de cataratas asociadas a la aplicación de ICT, sin embargo, el prerrequisito para ello es una dosis biológica efectiva para el lente ocular que no exceda la dosis tolerada y una dosis biológica efectiva tan alta como sea posible para que tenga efecto antineoplásico. Dependiendo del fraccionamiento y del índice de dosis de ICT, algunos centros aplican escudos oculares, aunque su uso es controversial, al considerarse los ojos como sitios santuario en leucemia por ejemplo.¹⁷

TUMORES SECUNDARIOS RADIO INDUCIDOS

Pacientes con trasplante de médula ósea en un plazo de 10 años desarrollarán un tumor secundario, ya que éstos poseen una serie de factores de riesgo que facilitan su aparición.^{11,25} El conocimiento actual conduce a pensar que los cánceres radio inducidos son la consecuencia de mutaciones recesivas inactivas de genes supresores tumorales, quizás asociadas a una inestabilidad genética propia o adquirida del paciente.¹¹ Después de un trasplante de médula se ha descrito la aparición de linfomas, desórdenes linfoproliferativos, disminución de la inmunidad al virus de Epstein Barr, tumores sólidos, síndromes mielodisplásicos y leucemias mieloides agudas, siendo estos dos últimos los más predominantes.^{11,25} También se ha documentado la aparición de linfomas no Hodgkin a menudo de linfocitos B, gliomas, melanomas, carcinomas de células escamosas, sarcomas óseos y de tejidos blandos, además de neoplasias tiroideas.²⁰ Después de una ICT a una dosis media de 5.2 Gy liberada como tratamiento de un linfoma no Hodgkin, la tasa de riesgo acumulativo a 15 años está estimado en 17% para leucemia aguda no linfoblástica y 37% para tumores sólidos.¹¹

Alrededor de un 20% de los

TOXICIDAD CARDIACA

El sistema cardiovascular puede ser directa o indirectamente afectado por el tratamiento con radiación. La afectación directa compromete al pericardio, el miocardio, las válvulas endocárdicas, el sistema de conducción y las arterias coronarias y puede llegar a ser significativo, presentándose con el tiempo en forma de cardiomiopatía, muerte súbita o arritmias. La radiación también daña las células endoteliales, llevando a una pérdida de los capilares e isquemia a nivel de la microcirculación, todo lo cual conduce a fibrosis. Esto tiende a presentarse tardíamente y a menudo en la edad adulta en forma de un adelgazamiento pericárdico progresivo, adelgazamiento y deformidad de las válvulas cardíacas y daño vascular fibrótico. Todo ello conlleva a una seria evolución y un pobre pronóstico.²⁰

Bloqueos de conducción a nivel del nodo sinusal y atrioventricular, además de enfermedad oclusiva arterial, son también complicaciones reconocidas del tratamiento con radiación.²⁰

ALTERACIONES RENALES

El deterioro de la función renal

ocurre en la mayoría de pacientes que se someten a un trasplante de médula ósea y parece estar íntimamente relacionado con la ICT, ya que estos pacientes reciben una serie de drogas nefrotóxicas antes y durante la terapia intensiva citorreductiva.^{18,25} La disfunción renal es una de las mayores complicaciones que deteriora la calidad de vida de los pacientes y se le atribuye principalmente a la nefropatía por radiación, la cual se caracteriza por signos de hipertensión, edema, anemia y hematuria, con concentración elevada de creatinina sérica y disminución del índice de filtración glomerular. Entre las medidas preventivas para evitar esta complicación, se ha empleado una reducción de la dosis de irradiación renal a través de bloqueos 16, ya que se ha observado que existe un riesgo aumentado en aquellos pacientes que reciben más de 16 Gy.¹⁸ Se ha descrito también un síndrome de disfunción renal de aparición tardía consistente con nefritis por radiación. Este tiende a ocurrir en niños receptores de trasplante de médula ósea que han sido condicionados con múltiples agentes quimioterapéuticos y con ICT. El mismo se presenta a menudo como un síndrome hemolítico urémico o con fallo renal progresivo.²⁰

TOXICIDAD NEUROLÓGICA Y DETERIORO COGNITIVO

A nivel neurológico con dosis adecuadas no se ha comprobado la existencia de deterioro alguno en los pacientes expuestos a ICT, a excepción de un reporte aislado que describe un caso de desorden periférico del movimiento de origen desconocido.^{24,31,32} A nivel cognitivo y de inteligencia no se han visto secuelas en relación directa con la ICT, se ha asociado más a que las condiciones socioeconómicas en las que se desarrollan los pacientes.²⁶ Wenz et al, investigaron el daño agudo tisular a nivel del sistema nervioso central secundario a dosis bajas de radiación en adultos, utilizando tests neuropsicológicos para evaluar funciones de atención. Los datos obtenidos no mostraron deterioro alguno después de una dosis de 1,2 Gy de irradiación corporal total.³¹ Es importante mencionar el caso particular de los niños con recaída de leucemia linfoblástica aguda, que han recibido irradiación craneal en combinación con metotrexate intratecal de forma regular como parte de una terapia dirigida al sistema nervioso central para su enfermedad inicial. Es bien sabido que tal combinación se asocia con un espectro de

déficits neurológicos que van desde sutiles dificultades de aprendizaje, déficits atencionales y bajos puntajes de coeficiente intelectual con alteraciones en los procesos de memoria, hasta leucoencefalopatía necrotizante severa con deterioro neurológico progresivo.²⁰

CRECIMIENTO Y DISFUNCIÓN ENDOCRINOLÓGICA

La disfunción endocrinológica y el daño de la placa de crecimiento epifisiario (displasia esquelética), son los principales efectos directos de la irradiación corporal total. Hay una significativa disminución en la talla después de ICT con 9-10 Gy en una única fracción y 12-14 Gy en 6-8 fracciones. La talla está llamativamente más comprometida tres años después de la irradiación corporal total en el grupo de fracción única, pese a la dosis de irradiación total.²⁰ La deficiencia de hormona de crecimiento ocurre en pacientes que han recibido ICT, aún sin irradiación craneal previa; aunque el pico de concentración de hormona de crecimiento es usualmente menor en quienes han sido previamente irradiados.^{6,20} La disfunción tiroidea primaria es también común después de ICT, pero esquemas fraccionados permiten alcanzar una incidencia

mucho menor de hipotiroidismo y anomalías de la estimulación hormonal tiroidea. El riesgo de hipotiroidismo, sin embargo, está latente de por vida, por lo que un cuidadoso seguimiento debe ser establecido.²⁰ El crecimiento y la pubertad dependen de la interacción de la hormona de crecimiento con los esteroides sexuales y por lo tanto, se debería estar atento al estatus tanto de la hormona de crecimiento como de la maduración sexual en la adolescencia. La ICT tiene un efecto en las gónadas y es recomendable que los niños irradiados que presenten retraso del desarrollo puberal sean valorados para suplementación de esteroides sexuales de forma temprana, no sólo para evitar problemas psicológicos, sino también para asegurar una adecuada velocidad de crecimiento durante este importante período.^{6,20} En el 2006, Bakker y colaboradores publicaron un estudio en el cual analizaron los patrones de crecimiento y las proporciones corporales de 75 niños que habían recibido ICT y transplante de células madre hematopoyéticas antes de la pubertad. Ellos concluyeron que los niños más jóvenes son más susceptibles al retraso en el crecimiento después de ICT y transplante de células madre, el crecimiento puberal se

vio más comprometido en niños y el crecimiento de las piernas es relativamente menos afectado en las niñas.³

RESUMEN

La irradiación corporal total es una útil herramienta que ha sido ampliamente empleada como parte de regímenes de condicionamiento previo a la realización de un trasplante de médula ósea pero que también ha sido utilizada en patologías de diversa índole, incluyendo enfermedades autoinmunes. Este procedimiento consiste en irradiar con campos de fotones de alta energía la totalidad del cuerpo y se suele asociar a una quimioterapia intensiva. Sin embargo, la misma no está exenta de efectos adversos, los cuales pueden presentarse tanto de forma temprana como tardía, ello hace indispensable el monitoreo y seguimiento estricto de los pacientes que han sido sometidos a este tipo de abordaje. Investigaciones recientes en el uso de tomoterapia helicoidal para irradiación corporal total o selectiva han demostrado resultados meritorios de un estudio futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. ACR-ASTRO. Practice guideline for the performance of total body

- irradiation. (consultado el 20 de mayo de 2014). Disponible en: <http://www.acr.org/~media/757A52C999884AE5BE95C7D46FF9A629.pdf>
2. Association des Physiciens d'Hôpital Centre-Rhône-Alpes. *Irradiations Corporelles Totales. Bases pratiques en Radiothérapie Externe.* Lyon, 2005.
 3. Ayash LJ, Hunt M, Antman K et al. Hepatic veno-occlusive disease in autologous bone marrow transplantation of solid tumors and lymphomas. *J Clin Oncol* 1990; 8(10): 1699-1706.
 4. Bakker B, Oostdijk W, Geskus RB, Stokvis-Brantsma WH, Vossen JM, Wit JM. Patterns of growth and body proportions after total-body irradiation and hematopoietic stem cell transplantation during childhood. *Pediatric Research* 2006; 59(2): 259-264.
 5. Barret AJ, Depledge MH, Powles RL. Interstitial pneumonitis following bone marrow transplantation after low dose rate total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9(7): 1029-1033.
 6. Belkacémi Y, Rio B, Touboul E. Irradiation corporelle totale: techniques, dosimétrie et complications. *Cancer/Radiother* 1999; 3: 162-173.
 7. Carruthers S A, Wallington MM. Total body irradiation and pneumonitis risk: a review of outcomes. *British Journal of Cancer* 2004; 90(11): 2060-2084.
 8. Dahllöf G, Barr M, Bolme P et al. Disturbances in dental development after total body irradiation in bone marrow transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65(1): 41-44.
 9. Deeg HJ. Delayed complications and long-term effects after bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4(3): 641-657.
 10. Dubray B. Complications tardives de la radiothérapie : rôle des facteurs temps, *Bull Cancer Radiother* 1995; 82: 98-100.
 11. Dubray B, Giraud P, Helfre S, Dendale R, Cosset JM. Bases biologiques de l'irradiation corporelle totale. *Cancer/Radiother* 1999; 3: 154-161.
 12. Feinendegen L, Polycove M, Neumann R. Whole-body responses to low-level radiation exposure: New concepts in mammalian radiobiology. *Exp Hematol* 2007; 35(4 Suppl 1): 37-46.
 13. Giraud P, Danhier S, Dubray B, Cosset JM. L'irradiation corporelle totale: les indications actuelles. *Cancer/Radiother* 1998; 2: 245-251.
 14. Girinsky T, Benhamou E, Bourhis JH et al. Prospective randomized comparison of single-dose versus hyperfractionated total-body irradiation in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2000; 18(5): 981-986.
 15. Hoffstetter S, Marchal C, Bordigoni, P et le groupe ICT. Irradiation corporelle totale en France au cours des 20 dernières années. *Cancer/Radiother* 2003; 7: 166-171.
 16. Igaki H, Karasawa K, Sakamaki H et al. Renal dysfunction after total body irradiation. *Strahlentherapie und Onkologie* 2005; 181(11): 704-708.
 17. Kal H, Van Kempen-Harteveld ML. Induction of severe cataract and late renal dysfunction following total body irradiation: dose-effect relationships. *Anticancer Res* 2009; 29(8): 3305-3310.
 18. Kal H, Van Kempen-Harteveld M.L. Renal dysfunction after body irradiation: dose-effect relationship. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(4): 1228-1232.
 19. Lartigau E, Dubray B, Mornex F. Mécanismes biologiques des effets tardifs des radiations ionisantes. *Cancer Radiother* 1997; 1: 669-676
 20. Leiper AD. Late effects of total body irradiation. *Arch Dis Child* 1995; 72: 382-385.
 21. Mazeron JJ, Maugis A, Barret C, Mornex F. Techniques d'irradiation des cancers: la radiothérapie conformatrice. Paris: Editions Maloine, 2005.
 22. Ozshahim M, Pène F, Touboul E et al. Total-body irradiation before bone marrow transplantation. *Cancer* 1992; 69: 2853-2865.
 23. Paucar R, Gilbonio M, Zaharia M, Picon C, Paucar J. Procedimiento dosimétrico en la irradiación total del cuerpo con fotones: Aspectos físicos. *Revista Peruana de Radiología*, 2001; 5 (13). (consultado el 20 de mayo de 2014). Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/brevistas/radiologia/v05_n13/radioterapia.htm
 24. Peper M, Steinvorth S, Schraube P et al. Neurobehavioral toxicity of total body irradiation: a follow-up in long term survivors. *J Radiat Oncol Phys*. 2000; 46(2):303-311.
 25. Pérez C, Brady L. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven Publishers, 1998.
 26. Phipps S, Rai SN, Leung WH, Lensing S, Dunavant M. Cognitive and academic consequences of stem-cell transplantation in children. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 2027-2033.
 27. Sarfaraz M, Yu C, Chen DJ, Der L. A translational couch technique for

- total body irradiation. *J Appl Clin Med Phys* 2001; 2(4): 201-209.
28. Thomas ED, Sullivan KM, Buckner CD et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission: toxicity and long-term follow-up of patients conditioned with single dose or fractionated total body irradiation. *Bonne Marrow Transplant* 1986; 1(2): 151-157.
29. Valcárcel FJ, Torre AD, Gayoso J. La irradiación corporal total en el trasplante de médula ósea. *Oncología* 2001; 24(7): 16-28.
30. Van Kempen-Harteveld M, Struikmans H, Ka HB et al. Cataract after total body irradiation and bone marrow transplantation: degree of visual impairment. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(5): 1375-1380.
31. Wenz F, Steinvorth S, Lohr F, Hacke W, Wannenmacher M. Acute central nervous system (CNS) toxicity of total body irradiation (TBI) measured using neuropsychological testing of attention functions. *J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 44(4): 891-894.
32. Wenz F, Steinvorth S, Lohr F et al. Prospective evaluation of delayed central nervous system (CNS) toxicity of hyperfractionated total body irradiation (TBI). *J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(5): 1497-1501.