

Bioética de la irradiación craneal profiláctica

Primera parte: introducción

Dr Jorge Norberto Cornejo, Ing María Beatriz Roble, Prof Patricia Noemí Roux

Gabinete de Desarrollo de Metodologías de Enseñanza (GDME), Facultad de Ingeniería (UBA).
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El carcinoma pulmonar es el cáncer de mayor mortalidad a nivel mundial. Dentro de sus distintas variantes, la más agresiva es el CPM (cáncer de pulmón microcítico), por su tendencia a generar metástasis cerebrales. La irradiación craneal profiláctica (ICP) es la técnica de radioterapia con la que se busca prevenir la formación de tales metástasis. La ICP plantea un importante problema bioético, dado que, si bien es efectiva en términos profilácticos, puede causar daños neurológicos severos que en casos extremos llegan a la demencia. ¿Es bioéticamente correcto aplicar una técnica profiláctica cuyos efectos secundarios pueden generar un detrimento severo de la calidad de vida del paciente? A partir de esta pregunta se efectuó una indagación consistente en una revisión exhaustiva de la bibliografía disponible y en la realización de entrevistas a seis profesionales de la especialidad. Se observó una gran dispersión de respuestas pero, a pesar de ello y de la especificidad del tema abordado, arribamos a tres conclusiones

fundamentales desde el punto de vista bioético: la centralidad de la dignidad humana, la necesidad de una visión integral del ser humano, considerado como un todo en la unidad soma-psique, y el imperativo de que las políticas públicas de salud estén precisamente guiadas por esos dos conceptos -la dignidad humana y el hecho de ser "personas"- que, a su vez, están eslabonados con los derechos humanos fundamentales.

Palabras claves. Carcinoma pulmonar, radioterapia, irradiación craneal profiláctica, daño neurológico, calidad de vida, dignidad humana.

Bioethics of Prophylactic Cranial Irradiation - Part One: Introduction

Summary

Lung carcinoma is the cancer with the highest mortality rate worldwide. Among its different forms, the most aggressive is small cell lung cancer (SCLC), due to its tendency to generate brain metastases. Prophylactic cranial irradiation (PCI) is the radiotherapy technique used to prevent the formation of such metastases. PCI raises an important bioethical issue, considering that while it is effective in prophylactic terms, it can cause severe neurological damage, which in extreme cases leads to dementia. Is it bioethically correct to apply a prophylactic technique whose side effects may cause severe detriment to the patient's quality of life? Based on this question, an investigation was conducted, consisting of an exhaustive review of available literature and interviews with six professionals in the field. A signifi-

Correspondencia: Dr. Jorge Norberto Cornejo
Correo electrónico: jcornej@fi.uba.ar

cant dispersion in the answers was observed, however, despite the specificity of the topic addressed, three fundamental conclusions were reached from a bioethical point of view: the primacy of human dignity, the need for a comprehensive view of the human being, considered as a whole in the soma-psyche unity, and the imperative that public health policies should be precisely guided by these two concepts - human dignity and the fact of being "persons" -, concepts that, in turn, are linked to fundamental human rights.

Keywords. Lung carcinoma, radiotherapy, prophylactic cranial irradiation, neurological damage, quality of life, human dignity.

La radioterapia

El cáncer es un antiguo y aún no definitivamente derrotado flagelo de la humanidad. Terapias químicas, terapias radiantes, cirugía, terapias hormonales y muchas otras han permitido a los seres humanos alzarse con algunas victorias parciales, aunque el triunfo definitivo todavía hoy se plantea como un anhelo que ha de postergarse para el porvenir. Varias de estas victorias parciales se han logrado con la ayuda de la radiación ionizante.

Se constituye así la radioterapia, definida como la técnica terapéutica que utiliza radiaciones ionizantes (rayos X de alta energía, rayos *gamma*, protones, iones livianos, entre otros) para eliminar células tumorales, generalmente formaciones de neoplasias malignas. A diferencia de la quimioterapia, se trata de un tratamiento local, dado que la acción de las radiaciones se limita a la parte del organismo sobre la que se apliquen.¹ Los tejidos tumorales son más sensibles a la radiación que los tejidos sanos y no pueden reparar el daño producido de forma tan eficiente como lo hace el tejido normal, de manera que se bloquea el ciclo celular y se produce la necrosis del tejido oncológico.

La radioterapia se utiliza prácticamente desde hace un siglo, y se consolidó como disciplina médica en 1922. Ha evolucionado con los avances de la física, la oncología y la informática, habiendo mejorado tanto los equipos como la precisión, la calidad y la indicación de los tratamientos. Se estima que más del 50% de los pacientes con cáncer precisarán tratamiento con radioterapia para el control tumoral o como terapia paliativa en algún momento de su evolución.

Hasta la década de los 80, la planificación de la radioterapia se realizaba con radiografías simples. El radioterapeuta no tenía una idea certera de la localización exacta del tumor de donde el daño producido en el tejido sano podía ser severo. Sin embargo, con la radioterapia conformada en tres dimensiones (RT3D), que utiliza la tomografía axial computada (TAC) hoy se obtienen imágenes virtuales de los volúmenes a tratar, los que permiten concentrar mejor la dosis de radiación.

A partir de la década de los 90, otras técnicas de imagen, tales como la resonancia magnética nuclear (RMN), la ecografía y la tomografía por emisión de positrones (PET), se han incorporado a la planificación de la radioterapia. Con ellas se obtiene una delimitación más exacta del volumen tumoral y, a merced del empleo de recursos informáticos, se efectúa un cálculo más preciso de las dosis, con el objetivo de respetar al máximo los tejidos sanos.

Existen también aplicaciones no oncológicas de la radioterapia, tales como el tratamiento de queloides y de ciertas patologías arteriovenosas, pero no serán tratadas en el presente trabajo (ver, por ejemplo, Ayuso, 2023).

La oncología radioterápica está sujeta a los mismos principios éticos que otras disciplinas de la medicina y la cirugía, pero, al mismo tiempo, debe satisfacer requisitos más específicos, especialmente en lo que respecta a la radioprotección clínica del paciente y la plena disponibilidad de los recursos utilizados. El Código de Ética de la Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápica (ASTRO) menciona los principios de respeto y salvaguarda del bienestar del paciente, centrados en la noción de la dignidad humana como el primer paso para garantizar un comportamiento ético (Donaldson, 2017).

En su trabajo sobre la bioética de la protonterapia,² Grillo-Ruggieri y Scielzo (2018) mencionan dos cuestiones bioéticas que pueden considerarse específicas de toda técnica radioterapéutica:

- la complejidad de las técnicas a veces puede tornar difíciles las explicaciones que deben darse a los pacientes, previas a la firma del consentimiento informado. Esto resalta la necesidad de que la población esté correctamente informada sobre estas temáticas.
- la dificultad para realizar ensayos clínicos que certifiquen, a través de los protocolos convencionales, la superioridad de la técnica. Aquí

no se trata de comparar medicamentos y es casi materialmente imposible la aplicación del método doble ciego. Por ello, el requerimiento del empleo de ensayos clínicos estrictos para validar esta terapia ha sido cuestionado por algunos investigadores.

Cabe destacar que las problemáticas bioéticas asociadas con la radioterapia no son en absoluto nuevas. Por ejemplo, en 1904, el Dr. Jaime R. Costa, fundador de la radioterapia en la Argentina, respecto a los resultados de la aplicación de radiación en el tratamiento de la hipertrichosis, decía que: *“Nada es más difícil que detenerse en el uso de un agente que no provoca en los primeros días reacción visible fuera de cierta pigmentación, y nada es más desagradable después que asistir a un proceso destructivo, cuya lentitud cicatricial es desesperante. El clásico precepto primum non nocere debe ser la preocupación constante del radiólogo”* (Costa, 1904, p. 5). El Dr. Costa expresa de esta forma el principio de no maleficencia, que décadas después sería uno de los cuatro principios básicos de la bioética.

En el presente trabajo nos interesamos por una problemática bioética específica asociada con el empleo de radioterapia en ciertos casos de cáncer de pulmón: la denominada “irradiación craneal profiláctica”. A partir de la misma, surgieron otras cuestiones que atañen a la bioética de la radioterapia en forma general, de donde el caso particular estudiado se reveló como poseedor de una riqueza que, en un primer momento, no habíamos advertido.

El cáncer de pulmón

El carcinoma de pulmón es el cáncer de mayor mortalidad a nivel mundial, lo que, unido al hecho de presentarse con una frecuencia comparativamente elevada, implica una necesidad de atención sanitaria prioritaria.

En el año 2020 se estimó una incidencia de aproximadamente 19,3 millones de casos de cáncer en el mundo (excluyendo cáncer cutáneo no melanoma),³ entre los cuales 2.206.771, es decir el 11,4%, se encontraban dentro del grupo de carcinoma de pulmón. Sin embargo, debido a la pandemia por la enfermedad causada por el virus SARS-CoV2 es probable que tales cifras conformen un infradiagnóstico y que los valores reales sean superiores.

En el año 2021 se reportó una incidencia de 2,21 millones de casos de cáncer de pulmón en el mundo, cifra también sesgada por la conti-

nuidad de la pandemia causada por el SARS-CoV2. No tenemos datos correspondientes a los años 2022 y 2023, pero estimamos que deben superar a las cifras anteriores.

Por otra parte, de todas las muertes originadas por patologías oncológicas, en 2020 el 18% correspondió a formas de carcinoma pulmonar. Esta alta mortalidad hace que, en términos de prevalencia, sea el cuarto tipo tumoral más frecuente en todo el mundo, después del cáncer de mama, el de próstata y el de colon (Hernanz y Centelles, 2022). En la Argentina, según datos oficiales del Instituto Nacional del Cáncer (2024), en 2021 se registraron 8.863 y en 2022, 8.438 fallecimientos debidos al cáncer pulmonar.

El cáncer de pulmón se clasifica en dos categorías histológicas principales:

Cáncer pulmonar microcítico (CPM) o de células pequeñas (CPCP)

Representa alrededor del 15% de los casos. Es muy agresivo y está íntimamente relacionado con el hábito tabáquico. Presenta un crecimiento rápido y facilidad para la formación de metástasis a distancia. Alrededor del 80% de los pacientes se encuentran en un estadio avanzado en el momento del diagnóstico. Tiene dos etapas, en estadio limitado (*enfermedad localizada*) y en estado diseminado (*enfermedad extensa*). En estadio limitado es un cáncer confinado a un hemitórax; en estadio diseminado, el cáncer se encuentra fuera de un solo hemitórax o se detecta la presencia de células malignas en los derrames pleurales o pericárdicos (Reina Zoilo *et al.*, 2023).

Cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) o no de célula pequeña (CPNPCP)

Representa alrededor del 85% de los casos. El comportamiento clínico del CPNM es más variable y depende del tipo histológico.

La problemática bioética que nos interesa atañe al tratamiento del CPM, que denominaremos indistintamente CPM o CPCP. Esta es la variante más agresiva de cáncer pulmonar, con un alto grado de letalidad. A continuación, efectuamos una sintética descripción de sus características principales.

El cáncer de pulmón microcítico

De acuerdo con Ayala de Miguel (2017), el CPM es uno de los grandes retos terapéuticos de la oncología actual, dada la modesta mejora en la supervivencia experimentada con los tratamientos clásicos y la ausencia de nuevas moléculas que mejoren el pronóstico. El enfo-

que de la investigación actual es la búsqueda de posibles factores pronósticos relacionados con el individuo, la enfermedad o el tratamiento, que permitan una terapéutica más personalizada y una mejora en la calidad de vida de estos pacientes.

Por lo tanto, la dificultad en el diagnóstico, tanto de la enfermedad primaria como de sus posibles metástasis, es una problemática básica en el tratamiento de esta patología.

Respecto del tratamiento, este se determina en función de la histología y estadio del cáncer, y puede comprender cirugía, quimioterapia, radioterapia o una combinación de estas.

El CPM en cualquier estadio, en general, responde inicialmente al tratamiento, pero las respuestas suelen ser de corta duración, principalmente debido a que más de 2/3 de los pacientes que llegan al diagnóstico presentan una enfermedad diseminada. El esquema terapéutico, como dijimos, depende del estadio; sin embargo, la cirugía generalmente no cumple una función significativa más que en aquellos casos que tienen un pequeño tumor focal sin propagación y en los que fueron sometidos a resección quirúrgica antes de que el tumor fuera identificado como CPM.

El pronóstico general, a pesar de los avances realizados en las últimas décadas, sigue siendo malo. La mediana del tiempo de supervivencia del CPM en estadio limitado es de 20 meses, con una tasa de supervivencia a los 5 años aproximadamente del 20%. En estadio extenso presenta una tasa de supervivencia a los 5 años menor del 1%.

Si consideramos la enfermedad en estadio limitado, confinada a un hemitórax, la baja expectativa de vida es consecuencia de la forma en que típicamente progresa esta patología: la respuesta del tumor primario a la quimioterapia es en general buena, pero su tendencia elevada a generar metástasis cerebrales es lo que termina produciendo el desenlace fatal. Esto finalmente originará la problemática bioética que aquí nos interesa; por ello, previamente tenemos que efectuar alguna referencia a la cuestión de las metástasis cerebrales.

Metástasis cerebrales

Los tumores de origen metastásico son las neoplasias cerebrales más frecuentes y han sido calificadas como un desafío médico (Marín *et al.*, 2017). Los diferentes tipos de tumores tienen una capacidad distinta de metastatizarse en el cerebro y, para poder lograrlo, deben tener la

capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica,⁴ interactuar con las células cerebrales residentes y sobrevivir. La recién mencionada barrera hematoencefálica y la ausencia de un sistema linfático le confieren al cerebro protección significativa contra la entrada de muchas drogas y microorganismos, pero eventualmente no son capaces de impedir la entrada de las células neoplásicas. La clínica es variada, dependiendo del sitio cerebral afectado, así como los riesgos asociados de convulsión (Marín *et al.*, 2017).

La elección del tratamiento de las metástasis cerebrales es compleja si consideramos el tumor primario, el número de metástasis y los sitios afectados. Debido a que los fármacos citotóxicos empleados en quimioterapia tienen problemas para penetrar la barrera hematoencefálica, la radioterapia ha sido durante mucho tiempo la elección para los pacientes que no son candidatos a la cirugía; sin embargo, esta técnica conlleva la problemática asociada a la toxicidad cognitiva. El conocimiento genómico de las metástasis cerebrales y la presencia de terapias dirigidas e inmunoterapias modificadas que penetran la barrera hematoencefálica desarrolladas en la última década han mejorado, en general, el pronóstico.

La radioterapia holocraneal, en la que se irradia uniformemente todo el cerebro hasta la primera vértebra cervical, y no solo la región donde se sitúan los tumores, históricamente ha sido considerada el tratamiento de elección cuando la carga tumoral es elevada. También ha demostrado utilidad como adyuvante al tratamiento quirúrgico, disminuyendo de forma significativa la incidencia de recurrencias después de una resección. Los efectos secundarios más frecuentes son alopecia, fatiga, cefalea, eritema cutáneo y a largo plazo puede asociarse a pérdidas de memoria y atrofia cerebral.

Es en la toxicidad cognitiva, entonces, donde deseamos detenernos. Las alteraciones cognitivas secundarias a la aplicación de radioterapia generalmente se consideran de leves a moderadas, pero son las más preocupantes para la mayoría de los pacientes y existe un intenso debate bioético respecto de su real costo/beneficio, y en qué casos específicos estaría indicado el uso de radiación en el manejo de las metástasis cerebrales (Marín *et al.*, 2017). Por otra parte, la consideración de "leves a moderadas" ha sido discutida y presenta numerosas aristas, como veremos a continuación.

La toxicidad cognitiva inducida por la radioterapia fue descrita a principios de los años

noventa, y se asoció con pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia holocraneal que tuvieron una larga supervivencia, con una tasa de demencia de hasta del 12%. Posteriormente, con la incorporación de la evaluación neuropsicológica en el diagnóstico del deterioro cognitivo inducido por la radioterapia, se describió que la toxicidad cognitiva podía aparecer a los 3-4 meses posirradiación casi en un 50-90% de los pacientes y que su incidencia y gravedad aumentaban con el tiempo. Dicha toxicidad se ha clasificado en encefalopatía aguda, encefalopatía tardía temprana y tardía crónica.

- Encefalopatía aguda: se presenta en las primeras semanas tras la irradiación y va acompañada de cefalea, somnolencia y empeoramiento de la capacidad de concentración; pero estos síntomas tienden a remitir en forma espontánea.

- Encefalopatía tardía temprana: también es, normalmente, transitoria y reversible. Ocurre dentro de 1-6 meses tras la radioterapia, e incluye varios síndromes que se caracterizan por somnolencia, fatiga y deterioro cognitivo. No existe un tratamiento específico, pero suele autolimitarse en menos de un año.

- Neurotoxicidad tardía crónica: incluyendo su manifestación más relevante, la demencia radioinducida, constituye la problemática principal asociada con la ICP (Cayuela y Simó, 2019). Este efecto adverso suele aparecer a partir de los seis meses tras la radiación y se trata de un deterioro cognitivo progresivo e irreversible que ha sido descrito como «bradipsiquia» (con sintomatología similar al Alzheimer) o directamente “demencia radioinducida”.

Pérez-Elvira y Clavel (2011) estudiaron las publicaciones presentadas hasta la primera década del presente siglo en la cuestión de radioterapia y deterioro cognitivo, y concluyeron que:

- el volumen de los trabajos publicados sobre el tema es escaso,

- la realidad evidencia que la aplicación de radioterapia siempre aumenta el riesgo de provocar deterioro cognitivo en los pacientes,

- las alteraciones en la función cognitiva tras la radioterapia suelen aparecer de manera evidente después un largo periodo de tiempo y,

- las funciones más comúnmente afectadas son la atención, la memoria y el aprendizaje, la psicomotricidad y las funciones ejecutivas.

Cayuela y Simó (2019) mencionan además dos hechos de importancia: el deterioro cogni-

tivo no siempre se acompaña de alteraciones anatómicas que puedan observarse en la neuroimagen convencional. Además, se correlaciona con la disminución en la calidad de vida y precede a esta. Asimismo, agregan que una de las principales limitaciones en el estudio clínico del deterioro cognitivo inducido por la radioterapia ha sido la heterogeneidad en las evaluaciones neuropsicológicas utilizadas, lo que dificulta la comparación entre estudios.

Ahora bien, aquí surge la siguiente cuestión: puede ser muy complejo determinar si un paciente, después de haber sido tratado por un tumor primario, desarrollará metástasis cerebrales o no. Por lo tanto, se ha planteado el uso profiláctico de la radioterapia para prevenir (repetimos: se trata de un uso profiláctico) el desarrollo de las referidas metástasis.

Aquí es donde debemos regresar al CPM.

El cáncer de pulmón microcítico intratratado

Habíamos mencionado que el CPM, cuando se encuentra confinado a un hemitórax, tiende a responder favorablemente a la quimioterapia. También afirmamos que el problema es su fuerte tendencia a generar metástasis cerebrales, las cuales suelen ser mortales. Se plantea, entonces, la realización de una ICP con el propósito de reducir la probabilidad de formación de tales metástasis.

Al respecto, el presente trabajo fue originalmente motivado por la lectura del siguiente párrafo del manual de Rizo Potau *et al.* (2016, p. 54): **“Irradiación craneal profiláctica: si se consigue una remisión completa del tumor pulmonar, se hace una irradiación preventiva cerebral para evitar recaídas por metástasis cerebrales (ya que la barrera hematoencefálica puede limitar la acción de los fármacos en el cerebro). Puede haber secuelas neurológicas como la bradipsiquia y alteraciones cognitivas, pero el beneficio en los resultados terapéuticos compensa la posible toxicidad”**.

Surgieron, entonces, varias preguntas: ¿en qué medida la mejora en la esperanza de vida compensa la posible toxicidad?, ¿se está priorizando el número de años de vida frente a la calidad de la misma?, ¿se está tomando en cuenta la dignidad humana, la dignidad con la que una vida merece ser vivida, o solo el hecho biológico de mantener activas las funciones vitales por un cierto número de tiempo? Las

investigaciones realizadas en esta temática, ¿toman en cuenta, aun en forma mínima, las problemáticas bioéticas asociadas?

En la búsqueda de respuestas a estas preguntas realizamos una investigación en dos pasos:

- primero se efectuó una revisión bibliográfica sobre la literatura disponible acerca del tema;

- en segundo lugar, se consultó a una serie de expertos en oncología radioterápica.

La investigación, lo adelantamos, más que dar respuestas definitivas a nuestras preguntas, generó más interrogantes, que creemos abren caminos para la exploración bioética. Y surgieron, además, preguntas relacionadas con la bioética en general, que exceden al caso particular estudiado.

En la segunda parte desarrollaremos la revisión bibliográfica, y en la tercera, las entrevistas a profesionales. Finalmente, en la cuarta parte, presentaremos algunas conclusiones y, sobre todo, una larga serie de preguntas abiertas.

Referencias

1. No podemos aquí extendernos en el efecto *bystander*, en el que al irradiarse un grupo de células se lesiona un grupo vecino al que recibió la irradiación. Este efecto daría lugar a consideraciones bioéticas dignas de otra investigación, pero que se relacionan con la visión integral del ser humano que proponemos en las conclusiones de este trabajo, y que fue advertida desde hace mucho tiempo: “No debemos olvidar que no tratamos células aisladas, sino grupos celulares anormales que se desarrollan en un ser humano y que si ellas suelen reaccionar de forma semejante, la persona que las lleva puede presentar reacciones muy distintas” (Barcia, 1945).

2. Técnica que consiste en utilizar como radiación ionizante haces de protones.

3. Debido a su muy elevada frecuencia, pero con un pronóstico generalmente muy benigno, el cáncer de piel no melanoma se excluye de las estadísticas.

4. Red de vasos sanguíneos y tejido compuesta de células muy próximas que impiden el paso de sustancias dañinas, bacterias y muchos de los medicamentos contra el cáncer al encéfalo.

Bibliografía

Ayala de Miguel, P. y 9 autores más (2017), Valor pronóstico del empleo de radioterapia holocraneal profiláctica y del polimorfismo de nucleótido simple *tgfb1 rs4803455* en carcinoma microcítico de pulmón, disponible online en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/ponencias/SEOM2017/Viernes/Doblon/Herrero_Daniel.pdf

Ayuso, E. (2023), La radioterapia en patologías no-oncológicas, disponible online en: https://www.immedicohospitalario.es/uploads/2023/03/radioterapia_patologias_37594_20230303092829.pdf Acceso: diciembre de 2023.

Barcia, P. (1945), Los rayos X en la medicina. Su evolución en el primer cincuentenario de su descubrimiento. *Ciencia e Investigación*, 1 (11), 498-503.

Cayuela, N. y Simó, M. (2019), Neurotoxicidad cognitiva inducida por la radioterapia cerebral en adultos, *Revista de Neurología*, 68 (4), 160-168.

Costa, J. R. (1904). La radioterapia. Extracto de la *Revista de la Sociedad Médica Argentina*, XII, p. 283; publicado como texto independiente por la Casa Coni. A su vez, corresponde a la comunicación presentada por el Dr. Costa al Segundo Congreso Médico Latino-Americano, Buenos Aires, 3-10 abril de 1904.

Donaldson, S. S. (2017), Ethics in radiation oncology and the American Society for Radiation Oncology's Role, *International Journal Radiation Oncology Biology Physics*, 99, 247-249.

Grillo-Ruggieri, F. y Scielzo, G. (2018), Ethical reflections on proton radiotherapy, *Bioethics*, 4, 57-66.

Hernanz, R. y Centelles, M. E. (2022), Carcinoma de pulmón, en: *XV Curso de Indicaciones Clínicas de la Oncología Radioterápica*, 169-179.

Instituto Nacional del Cáncer (2024), Mortalidad por cáncer de pulmón. Disponible online en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad-cp>. Acceso: enero de 2024.

Marín, A.; Renner, A.; Itriago, L. y Álvarez, M. (2017), Metástasis cerebrales: una mirada biológica y clínica, *Revista médica de la clínica Condes*, 28 (3), 437-449.

Pérez-Elvira, R. y Clavel, M. (2011), Deterioro cognitivo asociado en radioterapia a tumores cerebrales, *Psicooncología*, 8 (2-3), 255-263.

Reina Zoilo, J. J.; Vicente Baz, D.; Calvete Candelas, J. y Rebolledo Molina, S. (2023), Cáncer de pulmón: tratamiento radioterápico y quimioterápico, disponible online en: https://www.neumosur.net/files/publicaciones/ebook/52-CANCER_TRATAMIENTO-Neumologia-3_ed.pdf. Acceso: enero de 2024.

Rizo Potau, D.; Nájera López, A. y Arenas Pratt, M. (2016), *Conocimientos básicos de oncología radioterápica para la enseñanza Pre-grado*, Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha, España.