

GUÍA DE RADIOTERAPIA

Radioterapia de enfermedades benignas

Guía S2e basada en evidencia del grupo de trabajo específico de la sociedad
Alemana de Radiooncología (DEGRO)

Versión 3.0 del 19/11/2022

DEGRO-Grupo de Trabajo „Radioterapia de enfermedades benignas“

Coordinación

R. Mücke, Bad Kreuznach 

O. Micke, Bielefeld 

M.H. Seegenschmiedt, Osnabrück 

J. Kriz, Münster 

Redacción

R. Mücke, Bad Kreuznach 

U. Schäfer, Lemgo 

Traducción al español

H. Ayala, Erlangen 

S. Gomez, Zúrich 

Dirección de correspondencia de los principales responsables

Radioterapia RheinMainNahe, 55543 Bad Kreuznach, Mühlenstraße 39a
Klinikum Lippe GmbH, Clinica de Radioterapia, Rintelner Straße 85, 32657 Lemgo
r.muecke@strahlentherapie-rheinmainnahe.de; ulrich.schaefer@klinikum-lippe.de;
horacioayalagaona@proton.me; silvia.gomezordonez@stadtspital.ch

Contenido

1. Información e introducción	4
1.1 Autores de esta guía	5
1.2 Introducción	7
1.2.1 Prólogo	7
1.2.2 Objetivo, tema a tratar y destinatarios de la guía	7
1.3 Fundamentos de la Metodología (Guía S2e)	8
1.4 Esquema de graduación de la evidencia	9
1.5 Recomendaciones y su graduación	9
1.6 Declaraciones	9
2. Limitaciones (Actualización 2022)	10
3. Parte General	11
3.1. Fundamentos Físicos	11
3.1.1. Introducción	11
3.1.2. Teleterapia	11
3.1.3. Braquiterapia	17
3.1.4. Documentación	18
3.2. Mecanismos radiobiológicos del efecto antiinflamatorio de bajas dosis de radiación (Actualización 2022)	20
3.3. Riesgo de malignidad tras radioterapia de baja dosis en enfermedades benignas (Actualización 2022)	22
3.3.1. Observaciones preliminares	22
3.3.2. Procedimiento	23
3.3.3. Tumores malignos sólidos en la irradiación de regiones alejadas del tronco	25
3.3.4. Tumores malignos sólidos en la irradiación del tronco	26
3.3.5. Enfermedades malignas sistémicas	27
3.3.6. Resumen	28
3.4. Riesgos determinísticos (Actualización 2022)	29
3.4.1. Consideraciones previas	29
3.4.2. Procedimiento	29
3.4.3. Riesgo tolerable	29
3.4.4. Unidad de referencia	30
3.4.5. Valores de tolerancia	32
3.4.6. Exceso de dosis	32
3.4.7. Recomendación	33

4. Parte especial	34
4.1. Artrosis	34
4.1.1. Recomendaciones para la aplicación práctica de la radioterapia de dosis bajas en las enfermedades musculoesqueléticas más frecuentes (Actualización 2022)	34
4.1.2. Radioterapia para el tratamiento de la artrosis dolorosa de las grandes articulaciones de la extremidad inferior (Actualización 2022)	41
4.1.3. Radioterapia para la artrosis dolorosa de pequeñas articulaciones (Actualización 2022)	49
4.1.4. Síndrome del hombro doloroso	53
4.2. Entesopatías	56
4.2.1. Bursitis trocantérica	56
4.2.2. Radioterapia para fascitis plantar	59
4.2.3. Radioterapia para el síndrome del codo doloroso	63
4.3. Procesos hiperproliferativos	67
4.3.1. Radioterapia para la enfermedad de Dupuytren	67
4.3.2. Radioterapia para la enfermedad de Ledderhose	82
4.3.3. Queloides/Cicatrices hipertróficas	89
4.3.4. Síndrome de Gorham-Stout	91
4.3.5. Radioterapia para la induración plástica del pene (IPP, Morbus Peyronie)	94
4.4. Otras enfermedades benignas	99
4.4.1. Radioterapia para las osificaciones heterotópicas (HO)	99
4.4.2. Radioterapia para la orbitopatía endócrina (EO)	101
4.4.3. Radioterapia para las fístulas linfáticas benignas, adquiridas post-operatoriamente, así como causadas por enfermedades malignas	109
4.4.4. Hemangiomas vertebrales sintomáticos	114
4.4.5. Sinovitis vellonodular pigmentada (SVNP)	118
4.4.6. Radioterapia para los tumores desmoides (fibromatosis agresiva)	121
4.4.7. Radioterapia para la prevención para ginecomastia	124
5. Resumen (en formato tabular)	129
6. Literatura	130

1. Información e introducción

Consideración especial

La medicina está en un proceso de desarrollo constante, por lo que toda la información contenida en esta guía solo puede corresponder al estado del conocimiento en el momento de su elaboración. En cuanto a las recomendaciones sobre la dosificación y la técnica de la radioterapia, se ha prestado la máxima atención a su precisión. No obstante, corresponde al usuario de las radiaciones ionizantes llevar a cabo la terapia bajo su propia responsabilidad y, en caso de duda, consultar a un especialista. Cualquier inconsistencia que se observe al leer esta guía puede y debe ser comunicada al comité editorial de la misma. En esta guía, las marcas registradas (nombres comerciales protegidos) no están especialmente indicadas. La ausencia de una mención correspondiente no debe interpretarse como una indicación de que se trata de un nombre comercial libre. Esta obra está protegida por derechos de autor en todas sus partes. Cualquier tipo de uso sin la autorización por escrito del comité editorial está prohibido. Ninguna parte de esta guía puede ser reproducida en ninguna forma.

1.1 Autores de esta guía

Autores principales y coautores participantes del grupo de elaboración de la guía con resumen de los temas (grupo de expertos)

Prof. Dr. med. I.A. Adamietz ¹	Fístulas linfáticas
Dr. rer. nat. A. Block ²	Fundamentos físicos
Prof. Dr. med. H. Eich ³	Orbitopatía endocrina
B. Sc. K. Galonske ⁴	Fístulas linfáticas
Prof. Dr. rer. nat. U. Gaip ⁵	Mecanismos radiobiológicos
und Dr. rer. nat. L. Deloch ⁵	
PD Dr. med. R. Heyd ⁶	Bursitis trocantérea
	Síndrome de Gorham-Stout
	Hemangiomas vertebrales
	Sinovitis vilo-nodular pigmentada
	Osificaciones heterotópicas
Dr. med. I. Jacob ⁷	Artrosis de pequeñas articulaciones
Prof. Dr. med. L. Keilholz ⁸	Enfermedad de Dupuytren
	Enfermedad de Ledderhose
Prof. Dr. med. O. Kölbl ⁹	Osificaciones heterotópicas
PD Dr. med. Jan Kriz ¹⁰	Concepto de volúmenes blanco
Prof. Dr. med. O. Micke ¹¹	Desmoides, síndrome de Gorham-Stout
	Sinovitis vilo-nodular pigmentada
	Hemangiomas vertebrales
PD Dr. med. R. Mücke ^{1,12}	Información e introducción
	Artrosis de las grandes articulaciones de la extremidad inferior
	Bursitis trocantérea
	Concepto de volúmenes blanco
Prof. Dr. med. M. Niewald ¹³	Fascitis plantar
	Induración plástica del pene
Prof. Dr. med. O. Ott ¹⁴	Síndrome del codo
Prof. Dr. med. R. Panizzon ¹⁵	Queloides
Dr. med. F. Pohl ⁹	Osificaciones heterotópicas
Dipl.-Phys. B. Reichl ¹⁶	Fundamentos físicos
PD Dr. med. G. Reinartz ³	Orbitopatía endocrina
Prof. Dr. rer. nat. F. Rödel ¹⁷	Mecanismos radiobiológicos
Prof. Dr. med. U. Schäfer ¹⁸	Limitaciones
	Riesgo de malignidad
	Riesgos deterministas
Prof. Dr. med. B. Schilcher ¹	Fístulas linfáticas
Prof. Dr. med. M.H. Seegenschmiedt ¹⁹	Enfermedad de Dupuytren
	Enfermedad de Ledderhose
	Síndrome de Gorham-Stout
	Osificaciones heterotópicas
	Hemangiomas vertebrales
	Concepto de volúmenes blanco
PD Dr. med. H. Weitmann ²⁰	Síndrome del hombro

- (1) Clínica de Radioterapia y Radiooncología, Hospital Universitario de la Ruhr-Universität Bochum
- (2) Física Médica, Radioterapia en el Klinikum Dortmund
- (3) Clínica de Radioterapia - Radiooncología, Hospital Universitario de Münster
- (4) Klinikum Stadt Soest, Alemania, Soest · Centro Alemán de CyberKnife
- (5) Biología Radiológica Traslacional, Clínica de Radioterapia, Hospital Universitario de Erlangen
- (6) Consulta de Radioterapia en el Klinikum Aschaffenburg
- (7) Radioterapia y Radiooncología, Klinikum Traunstein
- (8) Clínica de Radioterapia, Klinikum Bayreuth GmbH
- (9) Clínica y Policlínica de Radioterapia, Hospital Universitario de Regensburg
- (10) Clínica de Radioterapia, Clemenshospital Münster
- (11) Clínica de Radioterapia y Radiooncología, Franziskus Hospital Bielefeld
- (12) MVZ Radioterapia RheinMainNahe GmbH, sede Bad Kreuznach
- (13) Clínica de Radioterapia y Radiooncología, Hospital Universitario del Sarre, Homburg/Saar
- (14) Clínica de Radioterapia, Hospital Universitario de Erlangen
- (15) Departamento de Dermatología, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausana, Suiza
- (16) Instituto de Radioterapia y Radiooncología, Klinikum Weiden, Kliniken Nordoberpfalz AG
- (17) Biología Radiológica, Clínica de Radioterapia y Oncología, Hospital Universitario Goethe de Fráncfort del Meno
- (18) Clínica de Radioterapia, Hospital Universitario OWL de la Universidad de Bielefeld, Campus Klinikum-Lippe
- (19) Radioterapia Osnabrück
- (20) Instituto de Radiooncología-Radioterapia, Medicina Universitaria de Marburgo, Campus Fulda

Organización colaboradora

Sociedad Alemana de Radiooncología (DEGRO)

1.2 Introducción

1.2.1 Prólogo

El campo de la "radioterapia" se asocia tanto en el ámbito médico, como fuera de él, casi exclusivamente con el tratamiento de enfermedades tumorales malignas. Sin embargo, también existe un espectro heterogéneo de enfermedades no malignas, que en los inicios de la "radioterapia" predominaban y reflejan bien la evolución cambiante de la disciplina a lo largo de más de 100 años [561,708].

Actualmente, en Alemania, al menos un número de pacientes de cinco cifras recibe anualmente tratamiento con radioterapia por "enfermedades benignas" o "no malignas" y "trastornos funcionales" [692,693,701,705]. Si se toman como base los resultados del informe de investigación del departamento de protección radiológica de la Sociedad Alemana de Radiooncología (DEGRO) [636], en el año 2016 se llevaron a cabo en Alemania más de 250.000 (!) ciclos de tratamiento finalizados por enfermedades benignas (incluidos tumores benignos).

Los éxitos obtenidos con este tratamiento a menudo conducen a la preservación o recuperación de la calidad de vida, por ejemplo, mediante la reducción del dolor o la mejora de funciones previamente limitadas. Dependiendo del tipo de centro y la ubicación geográfica, las indicaciones para la radioterapia representan entre el 10% y el 30% de la población de pacientes, como lo han demostrado varios estudios de patrones de atención en Alemania en el pasado [693,695,701,705]. De las más de 300 instalaciones de radioterapia activas actualmente en Alemania, no hay una sola que no ofrezca radioterapia para enfermedades benignas.

Desde 1995, esta evolución ha sido promovida por la independencia de la radioterapia como una sociedad profesional especializada (DEGRO e.V.) y por la educación y formación sistemática dentro de su propio campo. Las indicaciones actualmente comunes para enfermedades no malignas fueron aseguradas por un proceso de consenso y una directriz desarrollada conjuntamente dentro de la sociedad científica entre 1996 y 2000 [692,693,701]. El hecho de que las indicaciones clínicas claramente definidas sean nuevamente consideradas una forma de tratamiento relevante se refleja en la duplicación del número de pacientes entre 1999 y 2004, así como en nuevas inversiones en la tecnología de ortovoltaje. Esta tendencia continúa en la actualidad y es probable que se extrapole hacia el futuro próximo, debido al envejecimiento progresivo de la población en Alemania y al consiguiente aumento de pacientes con indicaciones para la radioterapia de enfermedades no malignas. La mayor parte de estas indicaciones corresponde a enfermedades articulares degenerativas dolorosas [692,701,705].

El tratamiento de enfermedades no malignas con radiación ionizante en dosis bajas a medias, y en algunos casos también altas, es un capítulo extremadamente interesante y complejo. Se han establecido sistemáticamente nuevas indicaciones, otras han desaparecido, mientras que algunas han perdurado desde sus inicios hasta la actualidad [378,465,708].

1.2.2 Objetivo, tema a tratar y destinatarios de la guía

La presente guía 2022 constituye una actualización exhaustiva de la guía publicada por primera vez en octubre de 1999 y ampliamente revisada en 2018, abarcando el amplio espectro de indicaciones de la radioterapia en enfermedades no malignas en el ámbito germanoparlante en el año 2022.

Se trata de una guía de tipo S2e, desarrollada a partir de afirmaciones evaluadas formalmente en la literatura científica y discutida y aprobada mediante un procedimiento de consenso formal.

Esta guía está dirigida principalmente a especialistas en radioterapia y médicos en formación para la especialidad de radioterapia, así como a radiólogos involucrados en la radioterapia. No obstante, también proporciona información relevante a otras especialidades médicas para la toma de decisiones terapéuticas.

Tras la asignación de los temas a los expertos en los años 2009 y 2010, en 2011 se llevaron a cabo reuniones abiertas de grupos de trabajo para aprobar los contenidos de la guía. La versión final se publicó en 2013 y fue actualizada en 2018. En 2022, se realizó una nueva convocatoria a los expertos para la actualización de los contenidos, los cuales están marcados específicamente en la versión actual.

Esta guía tiene como objetivo proporcionar bases para la toma de decisiones médicas relevantes en la práctica. Además, busca contribuir a una atención médica adecuada en la radioterapia de enfermedades no malignas, garantizando así una terapia individualizada, asegurada en términos de calidad y equilibrada en términos económicos.

1.3 Fundamentos de la Metodología (Guía S2e)

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática, selección y evaluación de la evidencia científica ('evidencia') relevante para las cuestiones clínicas como sigue:

1. Búsqueda sistemática de guías sobre el mismo tema y evaluación de la posibilidad de adoptar o adaptar recomendaciones específicas de las mismas
2. Búsqueda propia de literatura siguiendo un procedimiento en gran medida estandarizado (PubMed, MedLine y Cochrane Library)
3. Exposición de los criterios de selección de la evidencia, en particular los motivos de exclusión
4. Resumen y evaluación de la evidencia
5. Determinación del nivel de evidencia (grado de evidencia) y de la fuerza de la recomendación (grado de recomendación)

La guía se divide en una parte general y una parte específica.

La parte general incluye explicaciones y declaraciones sobre los fundamentos físicos, los mecanismos radiobiológicos y los riesgos radiogénicos de la radioterapia en enfermedades no malignas.

En la parte específica se presentan las distintas indicaciones. Para ello, los autores siguieron un esquema uniforme que abarca la definición, epidemiología, etiología y patogénesis, diagnóstico y diagnóstico diferencial, clasificación en estadios y opciones terapéuticas generales de cada enfermedad. Posteriormente, para cada patología, se presentan los aspectos específicos de la radioterapia, como la indicación, la justificación, la definición del volumen blanco, el concepto de dosis, la técnica de irradiación, la definición del volumen blanco y los aspectos relacionados con la protección radiológica.

Las indicaciones abordadas en la parte específica incluyen un amplio espectro de enfermedades benignas frecuentes y poco frecuentes que los especialistas en radioterapia en Alemania reciben para tratamiento. Esta selección no pretende ser exhaustiva, y se debe señalar que el grupo de expertos decidió por consenso no incluir en esta guía, por el momento, las enfermedades benignas del sistema nervioso central.

No obstante, esta guía será actualizada periódicamente (por ejemplo, cada 3 o 5 años). Invitamos a todos los interesados a participar activamente en este proceso de actualización.

1.4 Esquema de graduación de la evidencia

La graduación de la evidencia se realizó en base al esquema del Oxford Centre of Evidence-Based Medicine para el tratamiento de enfermedades [470].

1a:	Revisión sistemática (con homogeneidad de los resultados de los estudios) de estudios controlados aleatorizados
1b:	Estudio controlado aleatorizado único (con un intervalo de confianza estrecho)
1c:	Principio de todo o nada
2a:	Revisión sistemática (con homogeneidad de los resultados de los estudios) de estudios de cohortes
2b:	Estudio de cohortes único o estudio controlado aleatorizado de baja calidad (por ejemplo, <80% de seguimiento)
2c:	Estudios de resultados, estudios ecológicos
3a:	Revisión sistemática (con homogeneidad de los resultados de los estudios) de estudios de casos y controles
3b:	Estudio de casos y controles único
4:	Series de casos (y estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad)
5:	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología o resultados de laboratorio

Tabla 1. Nivel de Evidencia (LoE) basado en el esquema del Oxford Centre of Evidence-Based Medicine para el tratamiento de enfermedades

1.5 Recomendaciones y su graduación

La graduación de las recomendaciones también se realizó en base al esquema del Oxford Centre of Evidence-Based Medicine para el tratamiento de enfermedades [470].

Grado A	debe realizarse	Nivel de evidencia Ia y Ib
Grado B	debería realizarse	Nivel de evidencia II o III
Grado C	puede realizarse	Nivel de evidencia IV
Grado D	la decisión está abierta	Nivel de evidencia V

Tabla 2. Graduación de la recomendación basada en el esquema del Oxford Centre of Evidence-Based Medicine para el tratamiento de enfermedades

1.6 Declaraciones

Al final de los apartados específicos, se realiza una evaluación del Level of Evidence (LoE) junto con el grado de recomendación para la realización de la radioterapia de la siguiente manera (ejemplo):

La radioterapia debería realizarse en caso de indicación existente.

Grado de evidencia 2c, Grado de recomendación B

2. Limitaciones (Actualización 2022)

Esta guía proporciona recomendaciones sobre la radioterapia para numerosas enfermedades benignas. Basándose en el análisis del conjunto de literatura disponible, se ha trabajado con la mejor evidencia posible en la actualidad. No obstante, los autores son conscientes de que existen ciertas limitaciones. El estándar de oro en la investigación del tratamiento del dolor es el estudio doble ciego y controlado con placebo [359,740]. Sin embargo, en el importante campo de la radioterapia analgésica, solo se han realizado algunos estudios con este diseño en el pasado, a menudo con calidad y/o tamaño muestral limitados [702]. Lamentablemente, hasta ahora ninguno de estos estudios ha podido demostrar un efecto específico adicional de la radiación en comparación con una radioterapia simulada [256,275,524,554,613,775]. Por lo tanto, la objeción de algunos críticos, de que en el caso de las artrosis la radioterapia analgésica de baja dosis podría ser simplemente un "poderoso efecto placebo" [54,256], aún no ha podido ser refutada.

No obstante, esta limitación no debe menoscabar el valor de esta guía. Cada autor ha trabajado su área temática con gran rigor y se ha sometido a un debate controvertido. Como resultado, se ha elaborado una guía sobre la radioterapia de enfermedades benignas que probablemente representa el mayor consenso dentro de nuestra sociedad científica. Incluso en otros países europeos, donde la selección de indicaciones ha sido tradicionalmente más restrictiva en comparación con Alemania, la radioterapia de enfermedades benignas está ganando cada vez más protagonismo. Por ejemplo, el Royal College of Radiologists actualizará en 2022 sus recomendaciones sobre la radioterapia para diversas enfermedades benignas. En un editorial publicado en 2022, expertos de Italia e Inglaterra han propuesto los niveles de evidencia conforme al Oxford Centre of Evidence-Based Medicine para el tratamiento de enfermedades [207].

De este modo, sigue siendo vigente la frase de Johann Peter Hebel, escrita hace más de 200 años: "Cuanto más se sabe, más se desea saber".

3. Parte General

3.1. Fundamentos Físicos

3.1.1. Introducción

Para el tratamiento de procesos inflamatorios e hipertróficos, así como de tumores benignos, se utilizan radiaciones ionizantes, las cuales pueden generarse técnicamente en forma de rayos X, gamma, electrones o haces de partículas.

Procedimientos utilizados

La interacción física de la radiación con la materia ocurre a través del efecto fotoeléctrico, el efecto Compton y la formación de pares. La radiación ionizante provoca modificaciones en la materia biológica, las cuales pueden manifestarse en forma de alteraciones genéticas, defectos celulares y cambios en los procesos metabólicos. El tratamiento radioterapéutico de enfermedades benignas se realiza con los mismos dispositivos y siguiendo los mismos principios y procedimientos que en la radiooncología [632,702].

Dado que no se puede determinar un nivel de evidencia según la medicina basada en la evidencia para los parámetros físicos de los equipos de radiación, se establece un grado de recomendación B para la selección adecuada del dispositivo de radioterapia. Dependiendo de la localización del volumen blanco y de la profundidad de dosificación elegida, se deben utilizar los equipos indicados en la Tabla 3 para el tratamiento.

3.1.2. Teleterapia

La radioterapia de enfermedades no malignas puede realizarse mediante el uso de aceleradores lineales de electrones médicos (rango de energía de 6 - 18 MeV), dispositivos de radioterapia con cobalto-60 (1.17 y 1.33 MeV) y equipos de radioterapia con rayos X.

3.1.2.1. Equipos de radioterapia con rayos X

Los equipos de radioterapia con rayos X de las décadas de 1950 y 1960, que aún se encuentran en hospitales y consultorios, suelen estar diseñados para dos estaciones de trabajo: un equipo de terapia de rayos blandos (hasta 100 kV) [158] y un equipo de terapia de media profundidad (a partir de 100 kV) [157]. La distribución de la dosis en el aire en los equipos de radioterapia con rayos X no es ni simétrica ni uniforme. La mayor desviación ocurre en la dirección paralela al eje del tubo, dependiendo del ángulo del ánodo y del efecto Heel. El ángulo del ánodo se elige de manera que estos dos efectos se equilibren, siendo generalmente de 30° para equipos de ortovoltaje y de 45° para equipos de terapia superficial [426]. En un equipo de radioterapia con rayos X diseñado para un amplio rango de voltajes (50 kV a 300 kV), el ángulo del ánodo es de 30° [752]. Para la homogeneización de la radiación, se utilizan filtros de aluminio, cobre o plomo, o combinaciones de aluminio, cobre y estaño, los cuales se colocan en soportes de filtros codificados.

Para la terapia superficial, el conocimiento de la distribución de la dosis en profundidad es a menudo de menor interés, siempre que no haya un órgano de riesgo debajo del volumen blanco. En esta región, se requiere con mayor frecuencia una distribución de dosis muy uniforme, que puede determinarse mediante mediciones del perfil transversal. El contorno de la penumbra debe conocerse con precisión cuando hay órganos de riesgo, como el ojo, en las proximidades inmediatas del campo de radiación.

Si el equipo de ortovoltaje se usa para irradiar tejidos más profundos, además del análisis del perfil transversal a estas profundidades, también se requieren datos precisos sobre la distribución de la dosis en profundidad.

Para una mejor delimitación de los campos de irradiación, se utilizan tubos de 25 a 50 cm de longitud que se colocan sobre la piel. Los tamaños de campo típicos de los tubos son 4x6, 6x9, 8x10, 10x15 o 15x20 cm². También hay tubos abiertos circulares a partir de 1 cm de diámetro.

Los modernos equipos de radioterapia con rayos X, con tecnología avanzada de conmutación y seguridad, cumplen con todos los requisitos actuales en cuanto a manejo y versatilidad, y son adecuados tanto para la terapia de rayos blandos como para la de rayos duros.

La calidad de la radiación de un equipo de radioterapia con rayos X se caracteriza por

- a) Voltaje del tubo
- b) Filtración total
- c) 1ra y 2da mitad del espesor de absorción

El espesor de absorción a la mitad (HWD) es el grosor de un material de referencia (aluminio o cobre) que reduce la tasa de kerma en aire dentro del haz de radiación estrechamente delimitado a la mitad; la segunda HWD la reduce a una cuarta parte. Se expresa en mm de Al (hasta 120 kV) o mm de Cu. Los valores HWD1 y HWD2 se miden en un haz de radiación estrecho detrás del filtro total. Estas mediciones son complejas y requieren aluminio y cobre de alta pureza, cuyo costo de adquisición es considerable. El informe AAPM-TG 61 [490] establece que la especificación del primer y segundo espesor de absorción a la mitad puede ser válida para un rango de voltajes más amplio. Sin embargo, una misma configuración de voltaje puede generar diferentes valores de HWD en distintos equipos de radioterapia con rayos X. Se recomienda, además de los valores HWD, indicar el voltaje y la relación de las dosis de energía en profundidades de 2 cm y 5 cm en agua. El informe DGMP Nr. 15 propone como alternativa la caracterización de la calidad de la radiación mediante mediciones en agua a profundidades de 5 cm y 10 cm, o en un fantoma de material sólido equivalente al agua, con una distancia constante de 50 cm entre el foco y el punto de medición y un tamaño de campo de 125 cm²:

$$QR = M10 / M5$$

A partir de esta relación, se puede determinar el espesor de absorción a la mitad (HWD1) en mm de Cu para voltajes superiores a 100 kV [157].

La dosimetría debe realizarse con una cámara de ionización calibrada para mostrar la dosis de energía en agua o la kerma en aire, según la norma DIN 6809-4 [163]. La cámara de Farmer es el estándar de referencia para la determinación del HWD y la medición de la dosis absoluta [490].

Los efectos de dispersión son de gran importancia en la radiación de kV. Un factor crítico en la planificación terapéutica es el factor de retrodispersión (RSF), que se define como la relación entre la kerma en aire en la superficie de un fantoma de agua y la kerma en aire medida en la misma posición en aire libre [631].

El RSF varía como una función compleja de los espectros de energía de los rayos X, el tamaño del campo, la distancia entre la fuente y la superficie, y los diferentes materiales del fantoma [327]. La incertidumbre en la determinación experimental del RSF proviene de la variabilidad del espectro de energía de la radiación de kV al pasar del aire al fantoma, la respuesta energética del detector y las alteraciones en la fluencia de fotones. Los datos teóricos indican que el coeficiente de transferencia de energía μ_{tr} solo cambia en un 10% [426]. El valor máximo del RSF ocurre a un HWD de 1,0 mm de Cu, que corresponde a un voltaje de 150 kV. Simulaciones de Monte Carlo para radiaciones de 120 a 200 kV mostraron desviaciones de menos del 3% en comparación con los datos publicados en el

informe AAPM-TG 61 [539]. Se recomienda utilizar estos datos del RSF para la planificación de la irradiación [327].

Al realizar mediciones propias, es importante seleccionar el material adecuado para el fantoma. El uso de PMMA y RW3 como materiales de retrodispersión puede generar desviaciones en las mediciones del RSF de hasta un 7% a 50 kV, aunque estos errores disminuyen a energías de radiación más altas.

Planificación de la irradiación

Dado que el MPE no puede recurrir a un sistema de planificación terapéutica para la elaboración del plan físico de irradiación, necesita tablas que permitan el cálculo manual de las unidades monitor o del tiempo de irradiación.

La dosis aplicada al paciente en una determinada energía de rayos X depende de varios factores [426]:

- a) Valor de la dosis en profundidad en el punto de referencia
- b) Tubo
- c) Tamaño efectivo del campo después de las medidas de protección
- d) Tamaño del espacio de aire entre el borde inferior del tubo y la superficie del paciente

Se requieren tablas o representaciones gráficas para los siguientes parámetros:

- a) Tabla de dosis.
- b) Tabla de dosis en profundidad.
- c) Factores de retrodispersión (RSF).
- d) Efecto de construcción de dosis por retrodispersión.

La dosificación en enfermedades no malignas debe realizarse, como en la radioterapia en general, en el punto de referencia según ICRU 50/62 [348,350]. En principio, se debe aspirar a una inhomogeneidad máxima de dosis de -5 a +7 %, aunque debido a los pronunciados gradientes de dosis con equipos de radioterapia de rayos X, a menudo no se logra. Por lo general, se normaliza en la superficie y se selecciona la calidad de la radiación de manera que el volumen blanco quede cubierto por la isodosis del 90% [327]. Esta condición se puede cumplir en terapia superficial para volúmenes blancos de hasta 5 mm de profundidad y en terapia semiprofunda con energías de hasta 400 kV solo hasta aproximadamente 5 cm de profundidad. Por lo tanto, las lesiones situadas a más de 5 cm de la piel no deben tratarse con radioterapia de rayos X. Se deben registrar la dosis de prescripción, la dosis máxima, la dosis de referencia y la dosis mínima en el volumen blanco. En técnicas de campo opuesto, se debe considerar la contribución de ambos campos a lo largo del eje central según la distribución de dosis en profundidad y sumar la dosis máxima en la piel.

Además, puede ser necesario utilizar medidas de blindaje o colimación (por ejemplo, con diafragmas de plomo), dependiendo del tamaño del volumen blanco. Para los blindajes de plomo, no se deben tomar como referencia los valores de equivalencia de plomo utilizados en la protección radiológica en radiodiagnóstico [164], sino las directrices de la radioterapia con megavoltaje, que establecen blindajes de 5 capas de media atenuación [338]. Los blindajes de plomo para limitar el haz útil deben tener un grosor mínimo de 0,15 mm hasta 50 kV, 0,8 mm hasta 100 kV, 2,0 mm entre 120 y 200 kV, y al menos 4,0 mm hasta 300 kV [791]. Si se utilizan blindajes de plomo para conformar campos de forma muy irregular, se debe introducir un factor de corrección para los factores de salida, que se obtiene a partir de la relación entre el RSF del campo irregular y el RSF del campo abierto.

El plomo es un excelente material de blindaje para la protección del tejido sano debido a su alto número atómico ($Z=82$). Sin embargo, los blindajes de plomo reducen la retrodispersión y, en

consecuencia, disminuyen la dosis en la superficie. Esta reducción de la dosis depende del tamaño del campo, el grosor del plomo, la energía y la profundidad de los blindajes de plomo. La mayor disminución de la dosis en la superficie se ha observado con energías de rayos X generadas con voltajes de aproximadamente 100 kV [327]. Asimismo, los huesos más profundos y las inclusiones de aire también contribuyen a una reducción de la dosis en la superficie. Por lo tanto, se recomienda realizar una estimación de la reducción de la dosis teniendo en cuenta los distintos factores de influencia.

Si se coloca plomo detrás del volumen blanco, por ejemplo, en irradiaciones del labio o del oído, pueden producirse alteraciones significativas en la distribución de la dosis en las interfaces entre agua/tejido blando y materiales con un número atómico alto. En dichas interfaces, el factor de retrodispersión (RSF) puede variar hasta en un 15%. En estos casos, se recomienda recubrir la superficie del plomo con un material de menor número atómico.

En los recortes de campo con plomo, el haz terapéutico puede contaminarse con electrones de baja energía, lo que puede provocar una duplicación de la dosis en la superficie a 150 kV y hasta una triplicación a 300 kV. Para mitigar este efecto, se puede envolver las protecciones de plomo o los tubos con una fina lámina de plástico.

La elaboración de las curvas de dosis en profundidad y las tablas de dosis es responsabilidad del MPE correspondiente. La documentación proporcionada por el fabricante sobre la distribución de dosis debe verificarse antes de su uso. Para determinar el factor de retrodispersión y corregir el efecto de construcción de dosis por retrodispersión, el MPE a menudo deberá recurrir a tablas que indiquen estos valores para la calidad específica de la radiación en términos de espesores de media atenuación en aluminio y cobre.

Para la realización práctica de una planificación de irradiación, el MPE necesita conocer la calidad de la radiación en términos de espesores de media atenuación en aluminio y cobre. Con esta información, se pueden extraer valores relativos de dosis en profundidad de las tablas del BJR 25 [112] (aunque es preferible utilizar mediciones propias). Los factores de retrodispersión (RSF) ya están incluidos cuando la región corporal atravesada tiene un grosor superior a 10 cm, ya que en este caso las contribuciones de la retrodispersión alcanzan la saturación. Las normas de calibración de los equipos de radioterapia con rayos X exigen, por lo tanto, un grosor mínimo de material de retrodispersión de 10 cm. Si el grosor es menor, la retrodispersión no alcanza la saturación, lo que reduce la dosis en la superficie. Este efecto aumenta hasta aproximadamente 150 kV y luego disminuye a voltajes más altos. En casos de grosores reducidos de solo unos pocos centímetros, este fenómeno puede provocar una subdosificación de hasta un 30% [825]. En tales situaciones, el MPE debe realizar una corrección de dosis utilizando tablas específicas [72,157]. Otra opción, por ejemplo, en irradiaciones de la mano, es colocar material adicional de retrodispersión debajo de la misma [327]. La dosimetría también debe realizarse con esta configuración.

Además de la retrodispersión, también se produce dispersión lateral, lo que, en campos de irradiación a partir de aproximadamente 6x6 cm², provoca que los límites del tubo no coincidan con los bordes del campo definidos según la ICRU 50 [348]. En su lugar, la isodosis del 50% se desplaza aproximadamente 2 - 3 mm hacia el exterior. Este efecto se observa en todas las calidades de radiación entre 50 y 300 kV y debe tenerse en cuenta al determinar el margen de seguridad. Este fenómeno es especialmente crítico en irradiaciones cercanas al ojo. Se debe considerar que, si bien las medidas de protección con plomo en estructuras críticas como el cristalino reducen significativamente la radiación primaria, los efectos de dispersión pueden aumentar la dosis planificada hasta en un 25%.

Mientras que el tejido muscular y graso modifican la distribución de la dosis en profundidad en comparación con el agua en menos de un 5%, la transferencia de energía mediante el efecto fotoeléctrico en energías fotónicas de hasta aproximadamente 200 keV puede provocar una

sobreexposición ósea de hasta un 700% [157]. Si se desea recurrir a los coeficientes de interacción tabulados para fotones monoenergéticos con el fin de corregir la dosis y la distribución de la dosis en profundidad en el paso de la radiación de rayos X a través del tejido óseo, se requiere la "energía fotónica efectiva". Esta se define como la energía de una radiación fotónica monoenergética que posee el mismo primer espesor de media en cobre que la radiación policromática presente. Se determina mediante el cálculo del coeficiente medio de atenuación másico para el cobre a partir de la relación

$$\mu/\rho = \ln 2 / (\rho * s_1)$$

interpolado a partir de los coeficientes de atenuación másicos tabulados para fotones monoenergéticos [631].

El coeficiente de atenuación lineal está tabulado para los diferentes tejidos en función de la energía de los fotones monoenergéticos [157]. Utilizando la ley de atenuación, se puede corregir numéricamente la distribución de la dosis en profundidad en el hueso o estimar la sobreexposición mediante representaciones gráficas de la absorción relativa de energía másica en función de la energía fotónica.

Otra forma de determinar la dosis en la superficie para un tejido específico (medio) a partir de la dosis en la superficie de un fantoma de agua consiste en la conversión mediante el siguiente factor de corrección:

$$C_w^{med} = \frac{B_{med}}{B_w} \left[\left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right)_{med,w} \right]_{air}$$

donde $\left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right)_{med,w}$ como la relación de los coeficientes de absorción de energía másica del medio y el agua, promediada sobre el espectro fotónico primario en aire libre, y Bmed y BW como los factores de retrodispersión (RSF) para el medio y el agua, respectivamente [490]. En el informe AAPM TG-61 se presentan factores de corrección para diferentes tipos de tejidos.

Control de calidad

Las imágenes de control de campo en el acelerador lineal han sido un estándar en la radioterapia con rayos X ultraduros durante décadas. Desde hace aproximadamente 20 años, se realizan principalmente con sistemas de imagen portal electrónicos. Para la irradiación de enfermedades benignas como la enfermedad de Dupuytren, la epicondilopatía humeral, la fascitis plantar y la periartropatía húmero-escapular, se realizaron imágenes de control de campo en un equipo de radioterapia de rayos X (20 – 200 kV) utilizando fantomas humanoides y placas de almacenamiento a diferentes niveles de voltaje. Se observó que el valor de voltaje debía reducirse ligeramente en comparación con el nivel de voltaje terapéutico para obtener imágenes útiles para el control de la posición y la documentación: en la mano, de 40 kV a 20 kV; en el pie, codo y rodilla, de 75 kV a 50 kV [73].

3.1.2.2. Equipos emisores de radiación gamma

Como equipos emisores de radiación gamma, todavía se utilizan en parte dispositivos de Co-60. La energía de la radiación gamma emitida por el decaimiento radiactivo del Co-60 es de 1,17 MeV y 1,33 MeV. El procedimiento es análogo al del acelerador lineal.

3.1.2.3. Aceleradores lineales

En los aceleradores lineales, los electrones emitidos por un cátodo son acelerados en campos electromagnéticos. En este proceso, se pueden utilizar tanto los electrones acelerados como los fotones generados por la frenado de los electrones al impactar sobre un blanco.

Fotones en un rango de energía de 6-18 MeV

Electrones en un rango de energía de 6-21 MeV

El tratamiento de enfermedades benignas [632,702] se lleva a cabo siguiendo principios análogos a los empleados en la planificación y ejecución de la radioterapia de enfermedades malignas en la radiooncología [155,165,166,167,348,349,351,632,702,742]. A continuación, se describe el procedimiento:

Definición del volumen blanco

Tras la anamnesis del paciente y la determinación de la indicación, el médico especialista en radioterapia establece el volumen blanco clínico (clinical target volume - CTV). Para tener en cuenta imprecisiones en la colocación del paciente, artefactos de movimiento y posibles inexactitudes en la determinación del volumen tumoral, se define el volumen blanco de planificación (planning target volume - PTV), el cual se emplea en la planificación de la radioterapia [155, 165,166,167].

Planificación de la radioterapia

Teniendo en cuenta el volumen blanco, su ubicación y la proximidad a órganos de riesgo sensibles a la radiación, así como las posibilidades técnicas disponibles, un experto en física médica y un médico especialista en radioterapia elaboran un plan de irradiación. Para evitar efectos secundarios no deseados en el tejido circundante [168], es necesario irradiar el volumen blanco de planificación [155,166,167,168] de manera lo más homogénea posible con la dosis prevista en el punto de referencia de la dosis [156] y con la menor dosis posible en las estructuras de riesgo adyacentes y en los tejidos normales.

Esto se logra mediante la elección de un tipo y energía de radiación adecuados (ver tabla 3), así como mediante una técnica de irradiación apropiada. Dependiendo del tipo de enfermedad y la ubicación del volumen blanco, se utilizan cálculos tabulares o sistemas de planificación de irradiación asistidos por computadora [155,347]. En muchos casos, el uso de técnicas de campo estático y de contracampo es suficiente [156].

Sin embargo, deben aprovecharse las posibilidades geométricas disponibles mediante el uso de aceleradores lineales, como la fácil conformación de los campos de radiación mediante MLC o bloques, especialmente cuando el volumen blanco se encuentra en proximidad directa a órganos críticos.

Si es necesario, se deben considerar otras opciones de optimización de la dosis, como la fabricación individual de bolus.

En caso de aplicar irradiación con electrones para el tratamiento de volúmenes blancos superficiales [351,702], es necesario fabricar protectores electrónicos especiales para delimitar el campo de irradiación, los cuales deben ser dosimetrados adecuadamente antes de su uso en el paciente.

Irradiación

Para la implementación del plan de irradiación y la técnica de irradiación, el plan debe ser transferido al paciente y aplicado en el dispositivo de irradiación de manera reproducible mediante marcaciones removibles en la piel del paciente. Para la determinación del isocentro del plan de irradiación y, en su caso, de los puntos de entrada del campo, se disponen de las siguientes opciones.

Configuración en el dispositivo

En situaciones simples, el paciente puede ser posicionado directamente en el dispositivo de irradiación según criterios anatómicos, tras la determinación previa del punto de dosis de referencia [155], el diámetro del paciente en el punto de ajuste (cuando se utilizan técnicas de campos opuestos) y el tamaño del campo aplicable. En estos casos, es necesario realizar imágenes de control para verificar la precisión del posicionamiento (véase 1.4.4 Control de calidad).

Simulación virtual

Se realiza una tomografía computarizada de planificación para la planificación asistida por computadora de la irradiación, determinando simultáneamente el isocentro de la técnica de irradiación planificada mediante un sistema de láser móvil y marcándolo en la piel del paciente.

Simulación

Se utiliza un dispositivo de rayos X con capacidad de fluoroscopia, que cuenta con la misma geometría y posibilidades técnicas de ajuste de los campos que el dispositivo de irradiación. En este procedimiento, la técnica de irradiación seleccionada se verifica mediante control radiológico en el simulador, y se realizan las correspondientes marcas en la piel del paciente utilizando el sistema láser fijo de la sala y las puertas de entrada del campo.

Posteriormente, el paciente puede ser posicionado en el dispositivo de irradiación de acuerdo con las marcas realizadas y recibir el tratamiento.

Control de calidad

Para verificar la correcta implementación del plan de tratamiento y la técnica de irradiación (verificación [165]), es necesario comprobar la ubicación precisa de las puertas de entrada de los campos de irradiación individuales, así como la forma del campo (tamaño y posible conformación). Esto puede lograrse mediante diferentes métodos de imágenes de control de campo:

Imágenes convencionales en placa:

Captura de cada campo de irradiación en placas durante la sesión de tratamiento.

Sistemas de imagen portal:

En lugar de placas, pueden utilizarse métodos electrónicos como los sistemas de imagen portal, que registran la radiación emitida por el acelerador durante la sesión de tratamiento.

3.1.3. Braquiterapia

Objetivo

Como consecuencia de la ley del inverso del cuadrado de la distancia, la dosis de radiación disminuye abruptamente en las proximidades inmediatas de la fuente radiactiva. Este principio se aprovecha específicamente en la braquiterapia para administrar una dosis elevada directamente en la zona objetivo, permitiendo una óptima protección de los tejidos circundantes no afectados [167].

Una modalidad de radioterapia en enfermedades no malignas es la braquiterapia endovascular, en la que líquidos radiactivos se introducen en un catéter con balón, por ejemplo, para la prevención de la re-estenosis. Sin embargo, esta técnica, que se aplica exclusivamente a la irradiación de vasos sanguíneos, no será abordada en este documento.

Terapia de contacto

En la terapia de contacto, los emisores de radiación se colocan directamente sobre la zona objetivo. Los radiooncólogos han dejado de utilizar placas dérmicas de radioestroncio para la irradiación de la piel [354].

Para aplicaciones oftalmológicas, se utilizan aplicadores en forma de cúpula con diámetros de 5,2 a 12 mm. Para la planificación de la irradiación, es necesario conocer tanto la dosis máxima en la superficie como el espesor de la primera capa de media en el tejido. La extensión en profundidad de las lesiones superficiales a tratar no debe superar los 10 mm.

Radionucleidos

Se emplea el emisor beta estroncio-90, que se desintegra emitiendo electrones beta de baja energía (0,546 MeV) con una vida media prolongada de 28,7 años. El nucleido hijo, itrio-90, emite electrones beta de alta energía (2,27 MeV). Su corta vida media de 64 horas no tiene mayor relevancia, ya que se establece un equilibrio de desintegración entre el estroncio-90 y el itrio-90. El espesor de capa de valor medio es de 1,5 mm en agua [250]. El producto final de la desintegración es circonio-90.

Otro aplicador oftalmológico común es el rutenio-106 (que se desintegra en rodio-106), el cual ofrece la ventaja de una mayor energía de los electrones beta (3,4 MeV) y un mayor espesor de la capa de media (3 mm) en comparación con el estroncio-90/itrio-90 [250]. Su vida media es de 369 días, más corta que la del estroncio-90 [157].

El paladio-103, un emisor gamma (con diferentes energías de 0,08 - 0,48 MeV), se emplea en aplicaciones oftalmológicas. Su espesor de la capa de valor medio y su vida media son de 16 mm y 17 días, respectivamente.

Planificación de la irradiación

Para la planificación de la irradiación, es necesario conocer tanto la dosis máxima en la superficie como el espesor de la primera capa de media en el tejido. Las tablas de tiempos de irradiación deben ajustarse al decaimiento radiactivo: anualmente para los aplicadores de estroncio-90, semanalmente para los de rutenio-106 y diariamente para los de paladio-103.

Protección radiológica

Al manipular los emisores beta, se debe considerar que, aunque su profundidad de penetración en los tejidos es de solo unos pocos milímetros, el alcance de los electrones de alta energía en el aire, como en el caso del estroncio-90, es de aproximadamente 10 m. Por ello, nunca se deben orientar las caras activas de los aplicadores en dirección a una persona.

3.1.4. Documentación

Todos los parámetros de los tratamientos de radioterapia (plan de irradiación, concepto de irradiación, dosis, período y placas de verificación) se documentan en el denominado protocolo de irradiación [166], el cual debe conservarse durante 30 años conforme a las disposiciones legales [742].

Equipo	Energía	Profundidad de dosis	Grado de recomendación
Equipo de rayos X - Terapia superficial	10 - 50 keV	0,1 - 0,15 mm	B
Equipo de rayos X - Terapia de rayos blandos	50 - 100 keV	< 2 cm	B
Equipo de rayos X - Terapia de ortovoltaje	100 - 400 keV	< 5 cm	B
Equipo de cobalto	1,17 o 1,33 MeV	< 10 cm	B
Acelerador lineal: - Fotones - Electrones	6 MeV - 18 MeV 6 MeV - 21 MeV	Todas las profundidades (si es necesario, uso de material adicional de construcción de dosis, p. ej., Flabs)	B
Braquiterapia (Fuente Sr^{90})	Radiación β -de 2.2 MeV Terapia de contacto	< 10 mm	B

Tabla 3. Equipos recomendados en función de la profundidad de dosis del volumen blanco a tratar

3.2. Mecanismos radiobiológicos del efecto antiinflamatorio de bajas dosis de radiación (Actualización 2022)

La inflamación es un proceso inmunológico fundamental en respuesta a daños de cualquier tipo, ya sean infecciosos, químicos o físicos. La respuesta inflamatoria es un proceso regulado a múltiples niveles, caracterizado por una interacción patofisiológica compleja y crónica entre diversas células inmunitarias y factores solubles. En consecuencia, se presume que la eficacia antiinflamatoria y analgésica de las bajas dosis de radiación, demostrada clínicamente de manera empírica, se basa en la modulación de varios componentes y mecanismos esenciales relacionados con la inflamación. Esto ha sido confirmado en estudios experimentales.

Un paso inicial en la cascada inflamatoria es la adhesión de leucocitos mononucleares y polimorfonucleares (monocitos y granulocitos) del torrente sanguíneo periférico a células endoteliales activadas, seguida de la migración de estas células inmunitarias hacia el tejido inflamado. Se ha observado que la radioterapia de baja dosis (0,3-1,0 Gy) reduce significativamente este proceso de adhesión, independientemente del compartimento irradiado (leucocitos o células endoteliales) [322,407]. Esta característica coincide con una mayor expresión y actividad de la citocina anti adhesiva Transforming Growth Factor beta 1 (TGF- β 1) en células endoteliales, la cual también se ha identificado en modelos animales como un factor clave en la inhibición de la adhesión inducida por radiación [20,648]. Estudios recientes también han demostrado que la reducción en la adhesión está asociada con una producción discontinua de metabolitos reactivos de oxígeno (ROS), la cual se basa en una disminución inducida por la radiación en la actividad del factor de transcripción Nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) y enzimáticas como la glutatión peroxidasa [182,455]. Se ha señalado recientemente que el estudio fisiológico de estos procesos es esencial [182].

La radiación también puede inducir respuestas de estrés que llevan a la muerte celular. La apoptosis es un mecanismo fisiológico de autodestrucción celular, inducido por diversos estímulos, incluyendo la radiación ionizante [299]. Desempeña un papel clave en la homeostasis, el desarrollo corporal, la regulación de la respuesta inmunitaria y la respuesta a la radiación. Se ha observado un patrón discontinuo en la inducción de apoptosis tras la irradiación de granulocitos y monocitos, con un máximo relativo en el rango de dosis de 0,5 a 1,0 Gy [234,406], lo que podría contribuir a una menor acumulación de células inflamatorias debido a la pérdida celular. Esto se ve reforzado por una menor expresión superficial de moléculas de adhesión como E-selectina en células endoteliales [322,648] y por la escisión proteolítica de L-selectina en monocitos apoptóticos [406]. Además, se ha evidenciado una modulación de la AKT-quinasa, una enzima clave para la supervivencia celular [234], y una reducción en la liberación de la citocina quimiotáctica CCL20 en granulocitos irradiados dentro del rango de dosis de 0,3-0,7 Gy [646]. Por otra parte, las células apoptóticas son eliminadas de manera neutral o antiinflamatoria, es decir, los macrófagos que las fagocitan secretan citocinas antiinflamatorias [789].

La fase efectora de la inflamación se caracteriza por la acumulación de monocitos y su posterior diferenciación en células dendríticas y macrófagos inflamatorios [774]. Los macrófagos contribuyen a la inflamación local a través de múltiples funciones, incluyendo la fagocitosis, la actividad citotóxica, la presentación de antígenos y la secreción de citocinas, ROS y óxido nítrico (NO) [230]. El NO regula la permeabilidad vascular, favorece la formación de edema y está involucrado en la generación del dolor inflamatorio [333]. Sin embargo, tras la irradiación de macrófagos activados, se ha observado una reducción en la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y en la producción de NO [325], así como en la liberación de ROS [677]. Estos mecanismos pueden contribuir a los efectos analgésicos clínicamente observados en la radioterapia de baja dosis. También se ha identificado que la inhibición de la progresión de la artritis en modelos animales está asociada con la modulación de la actividad de iNOS [321]. Otros estudios han demostrado una reducción en la

migración y secreción de la citocina proinflamatoria Interleucina-1 (IL-1) en macrófagos estimulados, mientras que la expresión del factor antiinflamatorio TGF- β 1 se encuentra aumentada [480,829]. Adicionalmente, hay indicios de que los macrófagos mantienen un fenotipo estable (inflamatorio M1 o antiinflamatorio M2) tras la irradiación, aunque su fenotipo podría ser modulado por la interacción con fibroblastos sinoviales en la articulación [150].

Una característica común de los efectos antiinflamatorios de la radioterapia de baja dosis es la relación dosis-efecto discontinua, con una mayor eficacia en el rango de 0,3 a 0,7 Gy [222,643]. Este patrón también se ha observado en la actividad bifásica de factores de transcripción relevantes para la inflamación y el estrés oxidativo, como NF- κ B y Nrf2 [455,480,645], en la detección no lineal del marcador de roturas de doble cadena de ADN γ H2AX [456], y en la expresión discontinua del regulador de apoptosis X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein (XIAP) en células endoteliales [642]. XIAP no solo tiene efectos antiapoptóticos, sino que también puede modular la actividad de NF- κ B y está asociado con la reducción en la adhesión celular y la liberación de TGF- β 1. Los mecanismos moleculares de estas relaciones no lineales aún no están completamente comprendidos. No obstante, parecen derivarse de efectos diferenciados con distintos umbrales y cinéticas, que actúan de manera escalonada [643].

Además de los avances en la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes, la eficacia antiinflamatoria de las bajas dosis de radiación ha sido objetivada en numerosos modelos experimentales en animales [644]. En modelos inducidos de artritis en conejos, ratas y ratones, se ha demostrado que cinco fracciones semanales de 1,0 Gy o 0,5 Gy inhiben la proliferación de células sinoviales y la síntesis de líquido sinovial, previniendo la destrucción del cartílago y el hueso [102,208,763]. También se ha observado que una dosis única de 0,5 Gy reduce la inflamación y la erosión ósea en modelos animales [149]. Esta reducción puede explicarse por una modulación local y sistémica del sistema inmunológico, como lo sugieren estudios en modelos animales [806] y análisis en pacientes [170]. La reducción de la erosión ósea se debe, en parte, a la disminución del número y actividad de los osteoclastos [181,149], así como al aumento de la tasa de mineralización de los osteoblastos [149].

Para determinar la dosis mínima efectiva y el momento óptimo del tratamiento, se han evaluado diferentes esquemas de fraccionamiento. Se ha observado el mejor efecto terapéutico con fraccionamientos diarios de 5 x 0,5 Gy y un inicio temprano del tratamiento [471]. Estudios recientes en modelos genéticos de artritis también han demostrado que la irradiación con 5 x 0,5 Gy previene la progresión de la artritis y reduce la inflamación y el deterioro de la articulación [221,806]. De manera consistente con otros modelos, la mayor eficacia se observa en la fase aguda de la inflamación o cuando la radioterapia se aplica en etapas tempranas de la enfermedad.

En resumen, los estudios experimentales y clínicos recientes confirman la eficacia antiinflamatoria e inmunomoduladora de la radioterapia de baja dosis [488]. Además de reducir la inflamación existente, parece tener un efecto beneficioso sobre el metabolismo óseo. La investigación en osteo inmunología ha proporcionado información valiosa y sigue siendo objeto de estudio [223]. A pesar de estos avances, aún quedan muchas preguntas sin resolver sobre su aplicación en enfermedades inflamatorias crónicas, degenerativas e hiperproliferativas [641], lo que resalta la necesidad de investigaciones traslacionales y clínicas adicionales.

3.3. Riesgo de malignidad tras radioterapia de baja dosis en enfermedades benignas (Actualización 2022)

3.3.1. Observaciones preliminares

En principio, cualquier aplicación médica de radiación ionizante conlleva un riesgo de efectos secundarios estocásticos no deseados. Estos se basan en transformaciones o mutaciones de las células afectadas y pueden dar lugar a cambios neoplásicos o enfermedades hereditarias; sin embargo, estas últimas no serán consideradas en el presente análisis. En general, se asume que la radioterapia de baja dosis aplicada en tendinopatías degenerativas o artrosis implica un riesgo adicional de malignidad extremadamente bajo a nivel individual. Esta evaluación se fundamenta en la edad avanzada de la mayoría de los pacientes, en la localización predominante de los volúmenes blancos fuera del tronco del cuerpo y en las dosis totales relativamente bajas. No obstante, la evaluación exclusiva del riesgo individual resulta insuficiente. Basándose en los resultados del informe de investigación sectorial sobre protección radiológica de la Sociedad Alemana de Radiooncología (DEGRO) [636], en Alemania se realizaron en 2016 más de 250.000 ciclos de tratamiento de enfermedades benignas (incluidos tumores benignos). Por lo tanto, incluso riesgos muy bajos, sin relevancia individual significativa, pueden ser socialmente relevantes a gran escala.

Un componente central en la evaluación de la radiación ionizante es el concepto de riesgo radiológico, el cual debe ser claramente definido cuando se utiliza. En la terminología frecuentemente empleada por la ICRP¹, el riesgo radiológico (Detriment) es un concepto multidimensional. Sus principales componentes incluyen diversas magnitudes estocásticas: la probabilidad de desarrollar un cáncer mortal, la probabilidad de un cáncer no mortal, la probabilidad de efectos hereditarios graves y la reducción en la esperanza de vida [345]. Un bajo riesgo radiológico (Detriment) no implica automáticamente un bajo riesgo absoluto de desarrollar un cáncer inducido por la radiación. Por ejemplo, el cáncer de piel se encuentra en el último lugar en cuanto al impacto en el riesgo radiológico (Detriment), pero, según la Tabla A.4.1 de la publicación 103 de la ICRP, es el tipo de cáncer inducido por radiación más frecuente [345]. Esto se debe a la baja morbilidad y mortalidad asociadas a los tumores cutáneos. Por esta razón, los términos y definiciones diseñados principalmente para la protección radiológica en el ámbito de la salud pública (ICRP) no deberían emplearse indiscriminadamente para evaluar el riesgo individual [160].

El impacto de la edad en la exposición a la radiación parece ser un factor determinante en la probabilidad de desarrollar cánceres inducidos por radiación [279]. Los datos epidemiológicos obtenidos de los sobrevivientes de las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki, según el estudio Life Span Study (LSS), indican una reducción significativa en la incidencia de cáncer en función de la edad en el momento de la exposición [448]. Sin embargo, es importante señalar que en los datos de origen del LSS, la población mayor de 50 años en el momento de la exposición está notablemente subrepresentada, especialmente para dosis superiores a 0,5 Gy [264]. Además, otros estudios epidemiológicos sobre el riesgo de cáncer tras radioterapia en enfermedades benignas se han centrado principalmente en personas expuestas durante la infancia, adolescencia o juventud [506]. Actualmente, algunos investigadores cuestionan la suposición de que el riesgo de cáncer inducido por radiación disminuye significativamente cuando la exposición ocurre en la edad adulta media [722].

¹ International Commission on Radiological Protection

3.3.2. Procedimiento

Se considera exclusivamente la probabilidad absoluta de aparición de malignomas tras una radioterapia analgésica o antiinflamatoria de baja dosis (rango de dosis hasta 6,0 Gy). No se utilizan terminologías propias de la protección radiológica, como el riesgo por radiación (detrimento) o la dosis efectiva (véase más arriba).

Los datos cuantitativos se obtienen de la columna "Nominal Risk Coefficient²" de la Tabla A.4.1. (Summary of sex-averaged nominal risks and detriment) de la publicación 103 de la ICRP [345]. Se emplean exclusivamente los valores correspondientes a una población de 18 años o más en el momento de la exposición, extraídos de la tabla mencionada. Dada la sensibilidad del tema, los valores calculados se comparan con los de una publicación de Trott et al. (2006), que sigue una metodología similar [762]. Además, se incluyen datos de la literatura adicional.

Finalmente, se presentan experiencias personales basadas en la propia cohorte de pacientes. Hasta enero de 2022, este grupo consta de 4.294 pacientes tratados hasta enero de 2010. Casi todos los pacientes recibieron 6 x 1 Gy (terapia ortovoltaje). La edad media al momento del tratamiento fue 65 años, con un pequeño porcentaje (alrededor del 15%) menor de 50 años. En cuanto a la distribución por género, predominaban las mujeres (63%). A partir de la irradiación, la esperanza de vida media estimada según el método de Kaplan-Meier fue de 16 años.

Para la evaluación del riesgo, parece razonable diferenciar tres grupos de pacientes, o mejor dicho, regiones corporales:

Irradiaciones en regiones alejadas del tronco sin médula ósea roja hematopoyética, como codo, manos/dedos, rodilla o pie

Irradiaciones en regiones alejadas del tronco con médula ósea roja hematopoyética, como el hombro o la cadera/bursitis trocantérica

Irradiaciones en el tronco, como por ejemplo en la articulación sacroilíaca o la columna vertebral.

La médula ósea roja hematopoyética en adultos se distribuye principalmente en la columna vertebral, el tórax y la pelvis; sin embargo, también se encuentran pequeñas proporciones en la región del hombro y la cadera. La distribución porcentual aproximada se muestra en la Figura 1. En las irradiaciones del tronco, además de una carga en ocasiones elevada sobre la médula ósea roja hematopoyética, se suman exposiciones adicionales a la radiación en órganos como los pulmones, el esófago o el tracto gastrointestinal. Según los datos propios, el 98% de todos los pacientes reciben irradiaciones en regiones alejadas del tronco, de los cuales el 61% sin y el 37% con pequeñas proporciones de médula ósea roja hematopoyética. Solo el 2% de todos los pacientes reciben irradiaciones en volúmenes objetivo en el tronco.

Para la estimación del riesgo de tumores inducidos por radiación, se debe diferenciar entre malignidades sólidas y sistémicas. Los tumores sólidos suelen localizarse clínicamente dentro del campo de irradiación o en su margen. Sin embargo, al emplear megavoltaje, la radiación dispersa puede inducir malignidades incluso fuera de la zona de alta dosis, por lo que este riesgo no puede excluirse completamente [502,549]. El período de latencia para el desarrollo de tumores sólidos suele ser de 10 a 60 años, con un aumento continuo [448], aunque en casos individuales puede ser más corto, como en los angiosarcomas inducidos por radiación [220]. Las enfermedades malignas sistémicas (hemoblastosis) presentan diferencias en este aspecto. A diferencia de los tumores sólidos, el intervalo de tiempo entre la exposición y la manifestación clínica es considerablemente más corto

² Nominal Risk Coefficient: Cases per 10000 persons per Sievert

en las leucemias, situándose entre 5 y 10 años, seguido de un marcado descenso posterior [867]. Naturalmente, las hemoblastosis se manifiestan clínicamente fuera de los campos de irradiación.

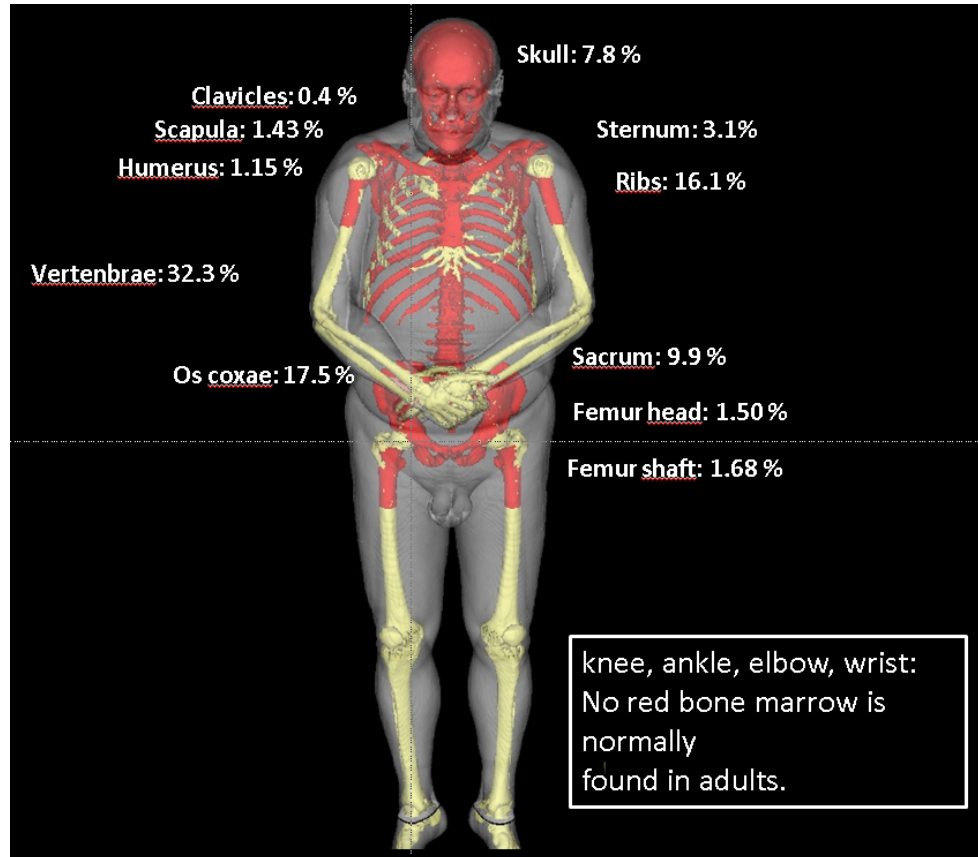


Figura 1: Distribución de la médula ósea roja activa en adultos (figura elaborada personalmente según datos de [368] y [344])

3.3.3. Tumores malignos sólidos en la irradiación de regiones alejadas del tronco

En el tratamiento de regiones alejadas del tronco, generalmente se exponen en cierta medida la piel, los huesos y los tejidos blandos.

3.3.3.1. Piel

El riesgo espontáneo a lo largo de la vida de desarrollar un tumor cutáneo maligno es de 1 en 5 (20 %) [639].

Existen múltiples indicios de que el carcinoma basocelular (BCC) de la piel puede ser inducido por la radiación, y el riesgo persiste durante toda la vida. En cambio, la relación con el carcinoma de células escamosas (SCC), el melanoma o la enfermedad de Paget de la piel no está claramente establecida [744]. En las víctimas de las bombas atómicas se ha descrito un marcado efecto de la edad en la exposición y la aparición de un BCC inducido por radiación. El riesgo relativo adicional (ERR³) es de 15 cuando la exposición ocurre en la infancia (0-9 años), de 5,7 en la adolescencia (10-19 años), de 1,3 en adultos jóvenes (20-39 años) y prácticamente nulo en mayores de 40 años (según la Tabla 3 en [744]). Sin embargo, estos datos provenientes de Japón tienen ciertas limitaciones, ya que la tasa natural de cáncer de piel en Hiroshima y Nagasaki es significativamente más baja que en Europa [744]. Además, los tumores cutáneos malignos rara vez son letales y, por lo tanto, pueden no ser captados en estudios epidemiológicos o no ser considerados cuando el criterio principal de evaluación es la mortalidad [506].

Ejemplo de cálculo: El coeficiente nominal de riesgo para la inducción de tumores (casos por 10,000 por 1 Sievert) para personas entre 18 y 64 años se indica en la publicación 103 de la ICRP (Tabla A.4.1) con un valor de 670 (exposición de toda la piel) [345]. Si se considera una superficie cutánea total de 2 m², un campo de 10x10 cm representaría aproximadamente el 0,5 % de esta. Con el riesgo mencionado de 670 casos por 10,000 personas por 1 Sv en la exposición de toda la piel, el riesgo proporcional para la zona irradiada sería de 670 × 0,5 %, lo que equivale a 3 casos por 10,000 personas o un 0,03 % por 1 Sv. Basándose en una relación lineal dosis-efecto, esto implica que para una serie de irradiación típica de 3 Gy o 6 Gy, el riesgo de desarrollar un tumor cutáneo sería de aproximadamente 0,1 % (3 Gy) o 0,2 % (6 Gy). Dado que estos valores corresponden a un intervalo de edad de 18 a 64 años en el momento de la exposición, es probable que los pacientes de mayor edad estén aún menos afectados.

Trott et al. (2006) estiman un riesgo del 0,1 % para una dosis de 1 Gy en áreas de piel expuestas al sol con un campo de 100 cm², mientras que en zonas no expuestas al sol, el riesgo es aproximadamente un orden de magnitud menor [762].

En la propia cohorte de pacientes, hasta enero de 2022, se ha observado un caso de carcinoma basocelular (edad del paciente en el momento de la exposición: 55 años) dentro del campo de irradiación, ocurrido 11 años después de un tratamiento analgésico con radioterapia en el hombro izquierdo con 6x1 Gy (ortovoltaje).

3.3.3.2. Sarcomas de tejidos blandos y hueso

El riesgo espontáneo a lo largo de la vida de desarrollar un sarcoma óseo es de aproximadamente 0,07 % [106]

³ Excess relative risk: La tasa de enfermedad en una población expuesta dividida por la tasa de enfermedad en una población no expuesta, menos 1.0. Esto se expresa a menudo como el riesgo relativo excedente por Gy o por Sv. (Publicación de la ICRP 103, 2007 [345])

Se sabe que los sarcomas malignos pueden ser inducidos por radioterapia. La distribución entre sarcomas de tejidos blandos y óseos es probablemente similar, al igual que el período de latencia, que se estima en un rango medio de entre 11 y 16 años [74,415], aunque la variabilidad puede ser considerable. Los sarcomas son muy raros cuando las dosis dentro del campo son inferiores a 10 Gy [74,431]. Los estudios LSS (Life Span Study) sobre las bombas atómicas no proporcionan datos al respecto [345]. En la irradiación para la espondilitis anquilosante, se observó un aumento significativo en la mortalidad por sarcoma óseo tras radioterapia [141]; sin embargo, las dosis totales utilizadas en la columna vertebral en la primera serie de irradiación superaron también los 10 Gy, con un valor medio de 14 Gy [802]. Bloechle et al. (1995) describieron 11 pacientes que se presentaron entre 1975 y 1993 con un sarcoma in-field tras una irradiación previa. Las dosis totales administradas también fueron superiores a 10 Gy (entre 12 Gy y 60 Gy), con una media de 40 Gy [74]. No se encontraron en la literatura estudios que analizaran el riesgo de sarcomas en el rango de dosis bajas (< 10 Gy).

Ejemplo de cálculo: El coeficiente nominal de riesgo para la inducción de un tumor óseo maligno en personas entre 18 y 64 años se indica en la publicación 103 de la ICRP con 5 casos por 10,000 personas por 1 Sv de exposición corporal total [345]. En una irradiación típica de la articulación de la rodilla con un campo de 15 cm × 10 cm, aproximadamente el 5 % del volumen total del sistema esquelético se expone a la radiación⁴. Con el coeficiente nominal de riesgo mencionado de 5 casos por 10,000 personas por 1 Sv (0,05 %), el riesgo estimado para una irradiación típica de la rodilla, bajo el supuesto de una relación lineal dosis-efecto, sería de 0,008 % con una dosis de 3,0 Gy y de 0,015 % con una dosis de 6,0 Gy, lo que equivale a 0,75 y 1,5 casos por 10,000, respectivamente. Valores similares pueden aplicarse a los sarcomas de tejidos blandos.

Trott et al. (2006) estiman un riesgo de por vida para un osteosarcoma de <1 en 100,000 (0,001 %) para una dosis de 1 Gy y un campo de 100 cm² [762].

En la propia cohorte de pacientes, hasta enero de 2022, no se ha registrado ningún caso de sarcoma dentro del campo de irradiación.

3.3.4. Tumores malignos sólidos en la irradiación del tronco

El riesgo espontáneo a lo largo de la vida de desarrollar un carcinoma bronquial es de aproximadamente 7,8 % en hombres y 6,8 % en mujeres [106].

Las irradiaciones en el tronco se realizan ocasionalmente para el tratamiento de alteraciones degenerativas dolorosas en las articulaciones de los arcos vertebrales (espondiloartrosis) o en los cuerpos vertebrales y espacios intervertebrales (espondilosis deformante), así como en inflamaciones crónicas progresivas de las articulaciones sacroilíacas (sacroilitis). En la propia cohorte de pacientes, solo cerca del 2 % de todos los pacientes recibieron radioterapia analgésica en la región del tronco. A diferencia de las regiones alejadas del tronco, en estos casos se exponen otros órganos, principalmente la glándula tiroides en la columna cervical (CC), volúmenes parciales de los pulmones y el esófago en la columna torácica (CT), así como segmentos del estómago e intestino en la columna lumbar y la pelvis (CL, pelvis).

Los carcinomas de tiroides inducidos por radiación se describen con mayor frecuencia en casos de exposición durante la infancia que en adultos. En una cohorte de 8.144 personas (el 82 % con edades entre 40 y 69 años) de un estudio sueco, en la que los pacientes recibieron tratamiento en la columna cervical y se estimó una dosis media en la glándula tiroides de aproximadamente 1 Gy, se identificaron 22 casos de carcinoma tiroideo frente a los 13,77 esperados. La mayoría de los cánceres de tiroides fueron diagnosticados aproximadamente 15 años después de la exposición [140].

⁴ Datos propios. Calculados a partir de un escaneo corporal completo seleccionado aleatoriamente: volumen total del sistema óseo: 5769 cm³, volumen de la rodilla (hueso): 326 cm³.

Los tumores malignos de pulmón son, después de los de piel, los tumores sólidos inducidos por radiación más frecuentes [361]. Los carcinomas sólidos inducidos de esófago, estómago y colon son menos comunes que los carcinomas pulmonares, con coeficientes de riesgo nominal según la publicación 103 de la ICRP de 16, 60 y 50 casos por 10,000 personas por 1 Sv de dosis total al órgano, respectivamente. Partes del pulmón estuvieron dentro del volumen objetivo en la radioterapia para la espondilitis anquilosante. Darby et al. [141] observaron 224 casos de muerte por cáncer de pulmón frente a un valor esperado de 184. Los tumores pulmonares representaron un tercio de todos los cánceres con desenlace fatal y fueron considerados la forma más frecuente de tumor inducido por radiación tras la radioterapia para la espondilitis anquilosante. La dosis media en el mediastino fue de 5 Gy (datos tomados de [762]).

Ejemplo de cálculo: El coeficiente nominal de riesgo para un tumor maligno de pulmón en personas entre 18 y 64 años se indica en la publicación 103 de la ICRP con 127 casos por 10,000 personas (1,27 %) en caso de exposición corporal total [361]. Se considera una irradiación de la columna torácica mediante un campo dorsal de 10 cm × 15 cm, 6 MV de megavoltaje, 3,0 Gy con normalización (punto de referencia) a 4 cm, lo que da una distancia foco-superficie (FHA⁵) de 96 cm. De esto se calcula una dosis media en el pulmón de aproximadamente 0,9 Gy⁶, lo que resultaría en un riesgo de aproximadamente 1,14 % o 114 casos por 10.000 personas. Sin embargo, al utilizar ortovoltaje, este valor podría disminuir.

Trott et al. (2006) estiman una exposición pulmonar total de 1 Gy en una irradiación típica de la columna vertebral y calculan un riesgo absoluto de aproximadamente 1 % para un tumor pulmonar inducido por radiación en un período de 25 años [762].

En la propia cohorte de pacientes, hasta enero de 2022, se ha registrado un caso de carcinoma bronquial (edad del paciente en el momento de la exposición: 53 años) dentro del campo de irradiación (paravertebral), ocurrido 12 años después de una radioterapia analgésica en la columna torácica con 6×1 Gy (ortovoltaje).

3.3.5. Enfermedades malignas sistémicas

El riesgo espontáneo a lo largo de la vida de desarrollar leucemia es de aproximadamente 2,1 % en hombres y 1,2 % en mujeres [106].

La inducción de leucemia por radiación ionizante se considera comprobada, con la excepción de la leucemia linfocítica crónica (CLL) [211], y ha sido confirmada tras irradiaciones para el tratamiento de enfermedades benignas, como en la radioterapia para la espondilitis anquilosante [98,141], metrorragias [662] o úlceras gástricas [477]. La inducción por radiación también podría aplicarse a otras neoplasias hematológicas originadas en la médula ósea, como el mieloma múltiple (MM) [137] o, al menos, a ciertos subgrupos de linfomas no Hodgkin (NHL) [63]. Sin embargo, la relación entre la exposición a la radiación y el desarrollo de MM o NHL sigue sin estar claramente establecida [79, 474].

Las leucemias son especialmente relevantes para la estimación del riesgo por radiación en pacientes de edad avanzada, ya que, a diferencia de los carcinomas sólidos, el intervalo medio estimado entre la exposición a la radiación y la manifestación clínica suele ser inferior a 10 años [395]. Dado que las leucemias y otras neoplasias hematológicas se originan a partir de células mutadas de la médula ósea roja activa (RBM), solo deberían ser inducidas por radiación cuando se expongan huesos que

⁵ Fokus-Haut-Abstand (Distancia foco-piel)

⁶ Datos propios. Calculados a partir de un escaneo corporal completo seleccionado aleatoriamente con un volumen pulmonar total de 2738 cm³; planificación propia basada en los datos proporcionados.

contienen RBM. A diferencia de los niños, en los adultos la RBM se encuentra únicamente en regiones específicas del esqueleto, véase el capítulo 3.3.2 y la Figura 1.

Damber et al. (1995) encontraron en una cohorte de 20.024 pacientes tratados con radioterapia analgésica de baja dosis entre 1950 y 1964 un aumento en la razón de incidencia estandarizada de leucemia de 1,01 en ausencia de exposición, 1,22 con exposición moderada y 1,40 con alta exposición a la médula ósea roja (RBM) [139]. En la irradiación de partes de la columna vertebral, el riesgo aumenta significativamente. Para una dosis media de médula ósea de 1 Gy en la radioterapia de la espondilitis anquilosante, Darby et al. (1987) [141] informaron de 39 fallecimientos por leucemia en aproximadamente 14.000 pacientes irradiados, en comparación con los 12,29 esperados. En el informe NCRP 116, se estima un riesgo letal total de leucemia del 0,5 % por 1 Sv [citado en 448].

Ejemplo de cálculo: El coeficiente nominal de riesgo para la leucemia (casos por 10,000 personas por 1 Sv) en personas entre 18 y 64 años se indica en la publicación 103 de la ICRP con 23 casos por 10,000 (0,23 %) en caso de exposición corporal total [351]. En la irradiación del hombro, se estima que aproximadamente el 2 % de la médula ósea roja activa de un adulto queda expuesta (véase la Figura 1). De ello se deriva un riesgo adicional de aproximadamente 0,005 % por 1 Gy, lo que equivale a 0,015 % y 0,03 % para dosis de 3,0 Gy y 6,0 Gy, respectivamente, bajo la suposición de una relación lineal dosis-efecto. Atención: En una irradiación correspondiente en la región de la columna vertebral, estos valores pueden multiplicarse por diez!

Trott et al. (2006) estiman un riesgo de por vida más alto para la leucemia, de aproximadamente 1 % por 1 Gy de exposición corporal total [762]. Con una exposición del 2 % de la médula ósea roja (RBM), esto equivaldría a un riesgo adicional de 0,02 % por 1 Gy, y de 0,06 % y 0,12 % para dosis de 3 Gy y 6 Gy, respectivamente.

En la propia cohorte de pacientes, el 0,15 % de todos los pacientes desarrollaron una leucemia no CLL sin exposición a la médula ósea hematopoyética, mientras que el 0,30 % lo hicieron con exposición.

3.3.6. Resumen

Las estimaciones del riesgo de malignidad tras radioterapia de baja dosis para enfermedades benignas son inherentemente imprecisas, ya que las probabilidades absolutas son relativamente bajas y quedan enmascaradas por la tasa natural de malignidad. Los períodos de seguimiento necesarios suelen extenderse durante décadas y, en el caso de tumores sólidos, rara vez son alcanzables dentro del rango de edad típico de los pacientes expuestos. Sin embargo, el comportamiento es diferente en las enfermedades malignas sistémicas, especialmente la leucemia, cuyo pico de incidencia ocurre dentro de los 10 años posteriores a la exposición.

Es fundamental diferenciar entre irradiaciones en regiones alejadas del tronco y tratamientos en la pelvis o la columna vertebral. En las regiones alejadas del tronco, el riesgo absoluto de tumores sólidos inducidos por radiación es extremadamente bajo, situándose por debajo o en el rango inicial del orden de una por mil. Además, existe un riesgo similar de enfermedades malignas hematológicas si se irradian regiones con actividad medular ósea, como el hombro o la cadera.

En las irradiaciones poco frecuentes de la pelvis o la columna vertebral, se suma una mayor exposición de regiones con médula ósea activa y de órganos particularmente sensibles a la radiación, como el pulmón, lo que puede llevar a que los riesgos adicionales alcancen el rango de un porcentaje bajo. Por esta razón, es esencial una adecuada información al paciente y una estricta justificación de la indicación del tratamiento.

3.4. Riesgos determinísticos (Actualización 2022)

El contenido se centra exclusivamente en la radioterapia analgésica de baja dosis para enfermedades ortopédicas benignas. Las terapias de radiación antiproliferativas, como las utilizadas en la enfermedad de Dupuytren o la enfermedad de Ledderhose, no son objeto de esta exposición.

3.4.1. Consideraciones previas

A primera vista, puede parecer curioso hablar de los riesgos de efectos determinísticos en relación con la radioterapia analgésica de baja dosis para enfermedades esqueléticas. En general, esta forma de terapia se considera bien tolerada y prácticamente libre de riesgos. Incluso los formularios de consentimiento habituales apenas mencionan el riesgo de daños tisulares permanentes [619]. Sin embargo, las dosis totales comúnmente utilizadas de 3,0 - 6,0 Gy no son insignificantes para la célula humana: una dosis de 1 Gy por célula provoca aproximadamente 1.000 roturas de cadena sencilla, 50 roturas de cadena doble, 200 daños en bases, 150 enlaces cruzados de ADN y 450 lesiones voluminosas [302]. Si bien la reparación ocurre en cuestión de horas, de cada 100 roturas de doble cadena críticas, entre 2 y 3 se reparan incorrectamente y entre 0 y 1 no se reparan en absoluto [668]. Se conocen bien los efectos espermicidas o hematotóxicos de dosis de aproximadamente 5,0 Gy, así como la alopecia inducida por radiación o la catarata radioinducida en el cristalino del ojo. Incluso en la práctica clínica de la radioterapia analgésica de baja dosis, pueden producirse efectos determinísticos si, por ejemplo, el lecho ungueal queda artificialmente dentro del campo de irradiación en el tratamiento de una artrosis dolorosa de la falange distal del dedo, lo que podría provocar una decoloración temporal o la pérdida de la uña.

A pesar de ello, la radioterapia analgésica de baja dosis se considera en general libre de daños tisulares determinísticos. Sin embargo, esta afirmación sólo es válida si el tratamiento se lleva a cabo de manera adecuada y con dosis totales de entre 3 Gy y 6 Gy, con la posibilidad de una repetición tras 6 - 12 semanas (la denominada segunda serie) [796]. No obstante, con repeticiones adicionales de irradiación en la misma región, la seguridad relativa de la radioterapia analgésica disminuye progresivamente con el número de series. Por ello, en este capítulo se presentarán las recomendaciones de actuación pertinentes.

3.4.2. Procedimiento

Las recomendaciones de tratamiento aquí presentadas se derivan del conocimiento general accesible sobre los efectos radiobiológicos. Este conocimiento debería ser familiar para cualquier terapeuta que utilice radiación ionizante de manera responsable en el tratamiento de pacientes. Además, se complementa con la experiencia personal en la propia cohorte de pacientes, que hasta enero de 2022 incluía 4.294 pacientes tratados hasta enero de 2010. Casi todos los pacientes recibieron un esquema de 6x1 Gy (ortovoltaje), muchos de ellos una segunda serie y algunos una tercera serie en la misma región. Desde la irradiación, la esperanza de vida media estimada mediante el método de Kaplan-Meier fue de 16 años.

En este contexto, se definirán los siguientes conceptos: riesgo tolerable, unidad de referencia y valor de tolerancia de dicha unidad de referencia.

3.4.3. Riesgo tolerable

En términos generales, las enfermedades tratadas en estos pacientes son benignas en lo que respecta al pronóstico vital, especialmente en comparación con el tratamiento oncológico. Por lo tanto,

debería existir el objetivo de llevar a cabo un tratamiento que sea "con certeza casi absoluta" seguro, lo que en el ámbito jurídico equivale a una probabilidad del 99,8 %. Este estándar puede parecer inicialmente inusualmente alto. Sin embargo, considerando que anualmente se completan más de 250.000 ciclos de tratamiento para enfermedades benignas [636], incluso un riesgo de sólo el 0,2 % de daños determinísticos por radiación equivaldría a un número de casos en el rango de tres cifras por año.

3.4.4. Unidad de referencia

En primer lugar, se debe definir una unidad de referencia uniforme, sobre la cual se pueda establecer posteriormente un límite superior. Esta unidad de referencia debe ser sencilla y aplicable de manera universal a los distintos conceptos técnicos y de dosificación, que en algunos casos presentan diferencias significativas.

Con frecuencia, se utiliza el término "número de series" como referencia. Sin embargo, es evidente que, dada la amplia variabilidad en los conceptos de dosificación dentro de una serie de irradiación, que puede variar desde $6 \times 0,5$ Gy hasta $6 \times 1,0$ Gy o $12 \times 0,5$ Gy, el número absoluto de series no constituye una unidad de referencia adecuada para definir un límite superior de irradiación.

Sin embargo, tampoco resulta adecuado utilizar la dosis prescrita en un punto de referencia (normalización) o en un volumen como unidad de referencia. Según la Tabla 2 del informe BfS-RESFOR-173/20 [636], se estima que en 2016 se realizaron más de 250.000 tratamientos ambulatorios para enfermedades benignas, de los cuales aproximadamente 140.000 utilizaron radiación de rayos X, lo que indica que más de la mitad de estos tratamientos se realizaron con ortovoltaje. Precisamente en la técnica de ortovoltaje, la elección del punto de referencia varía considerablemente, abarcando desde la superficie (0 cm) hasta profundidades de dosificación de 4 cm, e incluso 6 cm en casos específicos. Como resultado, dosis prescritas formalmente idénticas pueden dar lugar a diferencias significativas en las dosis máximas recibidas por órganos de riesgo, como se ilustra en la Figura 2.

De lo expuesto anteriormente se deduce que la única unidad de referencia universalmente comparable es el **máximo absoluto de dosis (Dmax en Gray)** en los órganos de riesgo. El Dmax proporciona valores directamente comparables para todas las técnicas y conceptos de dosificación, independientemente de sus diferencias. Además, el Dmax está sujeto a la obligación general de documentación, lo que permite incluir fácilmente irradiaciones previas realizadas en otros centros.

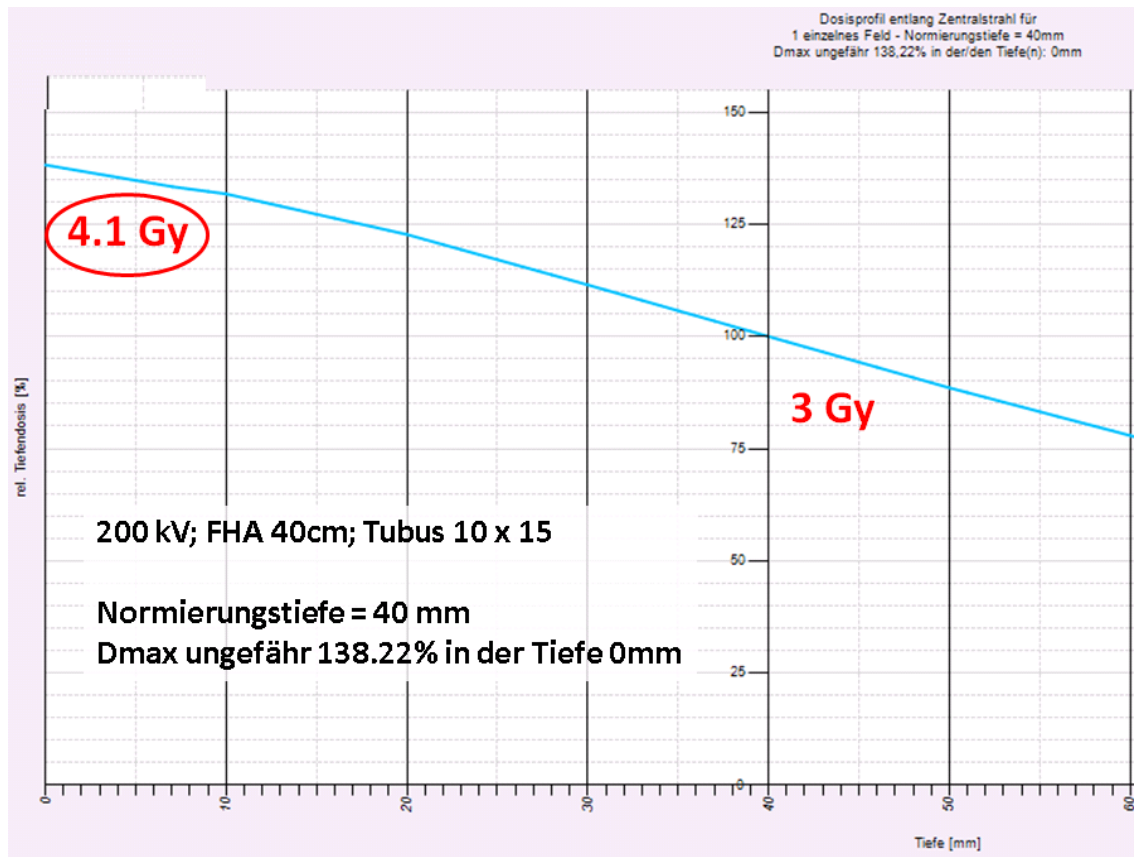


Figura 2: Distribución de dosis de un campo directo con ortovoltaje a 200 kV, colimador de 10×15 cm, distancia foco-haz-aplicador (FHA) de 40 cm, filtro 09. Prescripción de un total de 3,0 Gy a una profundidad tisular de 4 cm. (Fuente: Cálculo propio mediante XBeam versión 1.2.0.24, calibrado para el equipo de terapia de ortovoltaje propio)

3.4.5. Valores de tolerancia

El concepto clásico de "dosis de tolerancia" en oncología radioterápica no es adecuado para su aplicación en la radioterapia analgésica de baja dosis para enfermedades benignas, ya que los límites de dosis establecidos en este contexto asumen deliberadamente un riesgo del 5 % de daños tisulares determinísticos graves [187]. Este nivel de riesgo es inaceptablemente alto para el tratamiento de enfermedades benignas (véase el capítulo 3.4.3). Para minimizar el riesgo de daño tisular, es necesario mantener una distancia significativa respecto a estos valores de tolerancia oncológicos.

Al menos en el uso de la técnica de ortovoltaje, la piel es el órgano de riesgo más frecuentemente afectado por daños determinísticos. Según Turesson et al. (1984) y Emani et al. (1991), en una radioterapia normofraccionada con dosis por fracción de 1,8 - 2,0 Gy y un campo de aproximadamente 100 cm², el riesgo de alteraciones cutáneas permanentes (p. ej., telangiectasias) es de aproximadamente 1 % con 40 Gy y de 5 % con 50 Gy en un período de 5 años [187,768]. Para las ulceraciones cutáneas, el riesgo es del 3 % con 50 Gy y del 5 % con 55 Gy [187]. Con superficies de campo menores a 100 cm², estos riesgos aparecen solo con dosis totales más altas, mientras que en superficies mayores pueden manifestarse con dosis más bajas. Factores de riesgo frecuentes, como la edad (reducción en la cantidad de células madre dérmicas) o comorbilidades como trastornos circulatorios o diabetes mellitus, ya están considerados en estos valores, aunque no así enfermedades hereditarias raras con defectos en la reparación del ADN. Si bien, según el modelo lineal-cuadrático, estas dosis de tolerancia se incrementan aproximadamente en un 20 % con dosis por fracción de 1 Gy y en casi un 12 % con 1,4 Gy⁷ (equivalente a 1,0 Gy a 200 kV en 4 cm de profundidad tisular), la prolongación extrema del tratamiento en semanas, meses o incluso años entre series no parece tener un gran impacto. En la publicación 118 de la ICRP (2012), en el capítulo 2.4 "Skin", se señala que: "Las reacciones tardías muestran muy poca reducción del daño debido a la prolongación de la dosis, ya que no hay ninguna contribución de la repoblación celular, que es la explicación para la reducción del daño en las reacciones tempranas." [346].

De lo expuesto anteriormente, para lograr una terapia prácticamente libre de daños, se debe mantener una distancia significativa respecto a las dosis de tolerancia oncológicas, con el fin de adaptarse a la amplia variabilidad de técnicas y modalidades de prescripción, incluidas diferentes dimensiones de campo de hasta 10×15 cm. Por razones de practicidad, se recomienda utilizar la mitad del valor de la dosis de tolerancia oncológica para el órgano correspondiente, lo que para la piel equivaldría a aproximadamente 25 Gy, considerando siempre como referencia el máximo absoluto de dosis. Dado que la prolongación del tratamiento entre series tiene un impacto mínimo en la probabilidad de reacciones tardías determinísticas, este valor de dosis puede considerarse como una suma acumulativa de todas las series de irradiación y debe respetarse de por vida. En una cohorte de más de 4.000 pacientes tratados, no se han observado daños tisulares determinísticos dentro de este límite, lo que respalda la validez de esta recomendación.

3.4.6. Exceso de dosis

Existen casos en los que podría considerarse una superación de esta recomendación, por ejemplo, cuando una irradiación repetida a lo largo de los años ha demostrado ser eficaz, pero sólo proporciona un alivio temporal del dolor. Sin embargo, en tales situaciones, la radioterapia analgésica de baja dosis deja de cumplir con su definición original. En cambio, se trataría de una radioterapia con riesgos asociados, que debe ser presentada como tal a los pacientes. Debe realizarse y documentar una información detallada sobre los riesgos, ya que los formularios estándar de consentimiento no contemplan estas circunstancias. En particular, se debe advertir sobre el riesgo elevado de alteraciones cosméticas permanentes, incluidas úlceras cutáneas no cicatrizantes, que pueden manifestarse incluso años después del tratamiento. Los pacientes de edad avanzada son

⁷ Cálculo propio mediante el modelo lineal-cuadrático con un valor alfa-beta (tardío) de 3.0 Gy.

especialmente susceptibles debido a su reducida reserva de células madre, así como aquellos en los que se emplean campos de irradiación superiores a 100 cm². Dependiendo de la localización del máximo de dosis acumulada, también deben considerarse riesgos como contracturas tendinosas, miositis en músculos o necrosis óseas.

3.4.7. Recomendación

El concepto de dosis máxima acumulativa, calculada como la suma de todas las series de irradiación, parece ser el más adecuado para definir un límite de dosis unificado y aplicable a todas las técnicas de irradiación y esquemas de dosificación. Además, permite integrar fácilmente irradiaciones previas realizadas en otros centros. Siguiendo las dosis de tolerancia conocidas en oncología, se recomienda mantener una distancia significativa respecto a estos valores. En este sentido, se sugiere que dicho margen corresponda aproximadamente a la mitad de los valores de tolerancia oncológicos y se aplique de por vida.

4. Parte especial

4.1. Artrosis

4.1.1. Recomendaciones para la aplicación práctica de la radioterapia de dosis bajas en las enfermedades musculoesqueléticas más frecuentes (Actualización 2022)

4.1.1.1 Generalidades

Dado que la mayoría de los centros de radioterapia tratan a pacientes con enfermedades benignas con aceleradores lineales, la definición adecuada del volumen objetivo es cada vez más importante [445]. En muchas instituciones, la radioterapia se planifica en 3D, por lo que es necesario un conocimiento preciso de los respectivos conceptos de volumen objetivo. El tratamiento de las enfermedades benignas [632,702] sigue los mismos principios que el tratamiento de las enfermedades malignas [155,165,166,167,348,349,351,632,702,742].

4.1.1.2 Grandes articulaciones de las extremidades inferiores

Gon- y coxartrosis

El volumen objetivo de la artrosis debe incluir, además de la articulación con las estructuras óseas y musculares vecinas, las siguientes estructuras: Engrosamiento capsular, formación de derrames así como inflamación de partes blandas, osteofitos y afectación de articulaciones vecinas así como vainas nerviosas y ópticas. Debe protegerse la región gonadal. Siempre debe procurarse que se trate la región inflamada y no necesariamente toda la articulación.

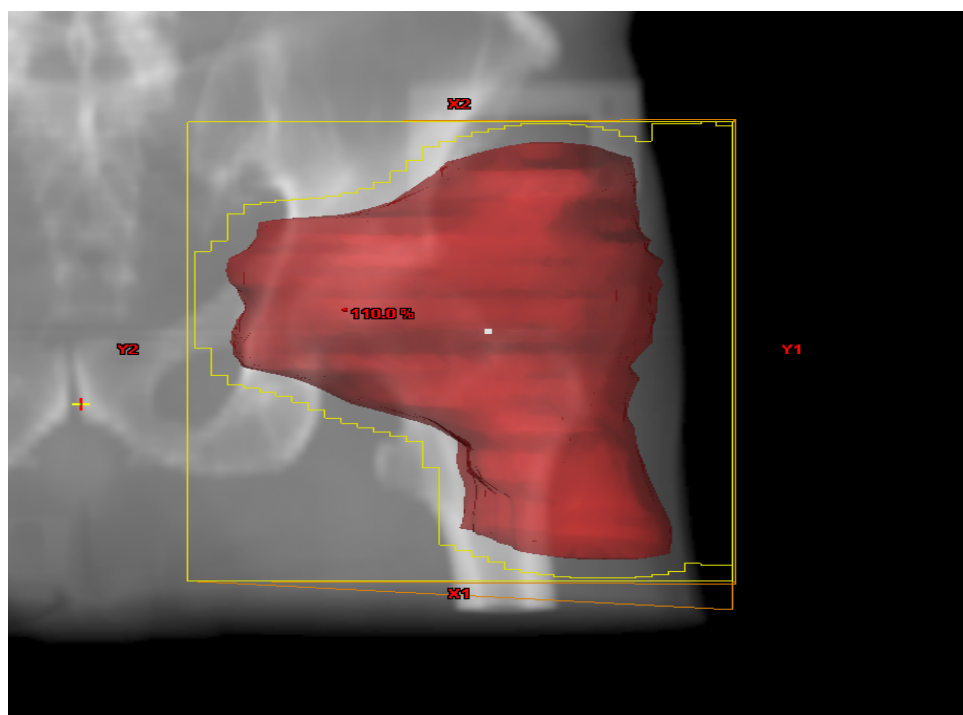


Ilustración 3: Planificación 3D coxartrosis (propiedad R. Mücke)

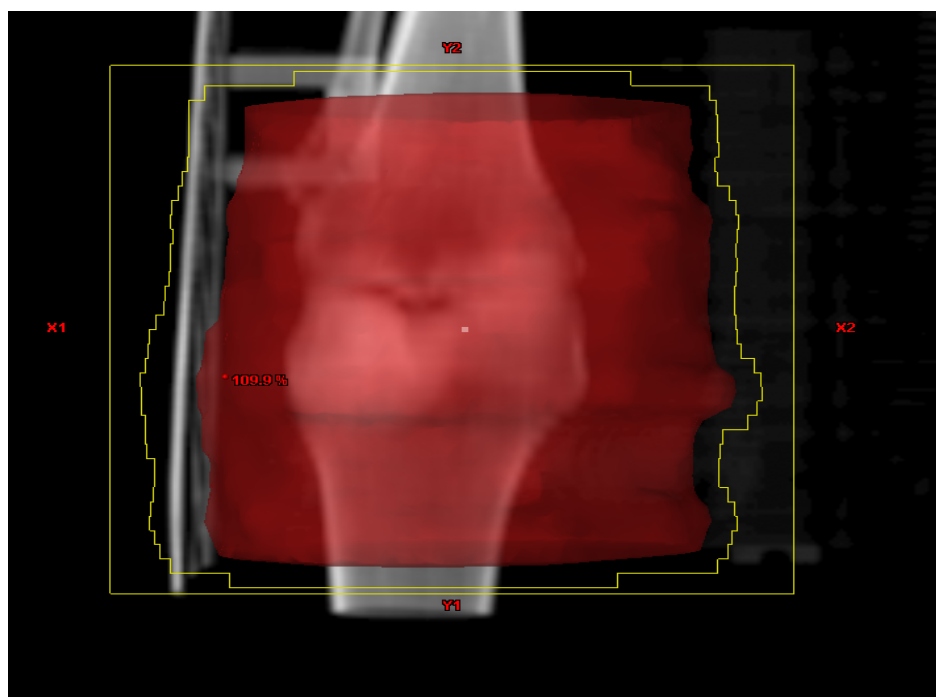


Ilustración 4 : Planificación 3D gonartrosis (propiedad R. Mücke)

Profilaxis de la osificación heterotópica

Si ya existen osificaciones antes de la intervención, en el volumen objetivo debe incluirse toda la osificación visible en la TC de planificación, además de toda la articulación. Si no existen osificaciones, se incluye toda la articulación con las estructuras óseas y musculares adyacentes.

Bursitis trocantérica

El volumen objetivo debe incluir con seguridad la bursa superficial y profunda, así como las bursas primaria y secundaria del músculo glúteo mayor. También debe incluirse la bursa gluteofemoral. Ésta puede tener una extensión craneocaudal de hasta 7 cm en caso de inflamación pronunciada [826]. Una RM diagnóstica puede ser útil para definir el volumen objetivo.

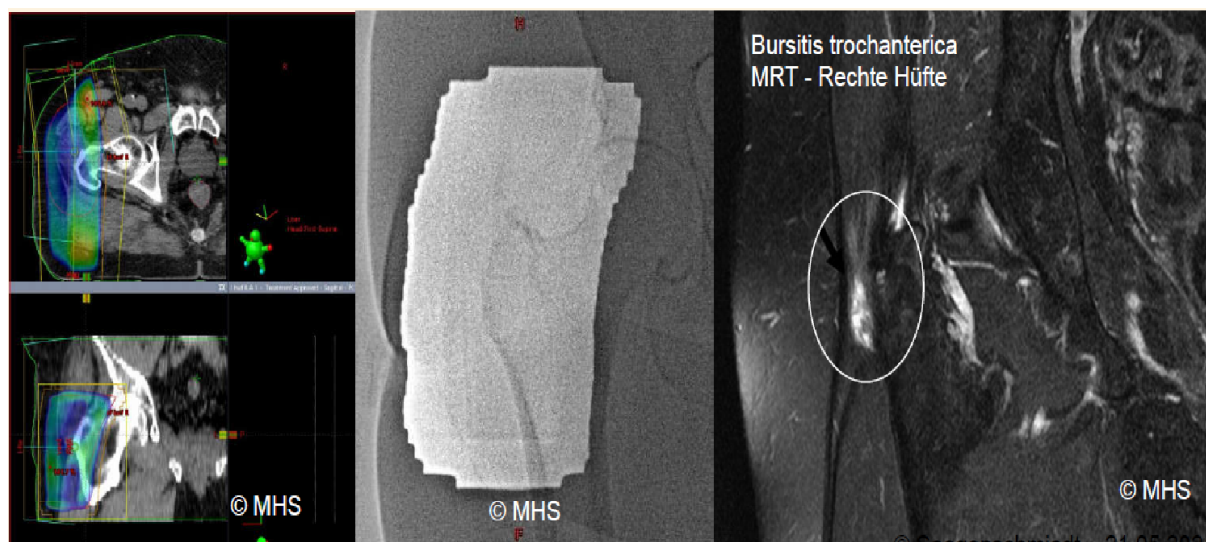


Ilustración 5: Planificación 3D de la bursitis trocantérea (propiedad de H. Seegenschmiedt)

4.1.1.3 Calcaneodinia/Aquilodinia

En el caso de la calcaneodinia, se incluye todo el calcáneo plantar y/o dorsal con las estructuras óseas y musculares adyacentes.

El ajuste puede realizarse tanto clínicamente en la máquina de radioterapia como tras la planificación 3D. En ambos casos, la localización precisa del dolor por parte del paciente es crucial para definir el volumen objetivo.

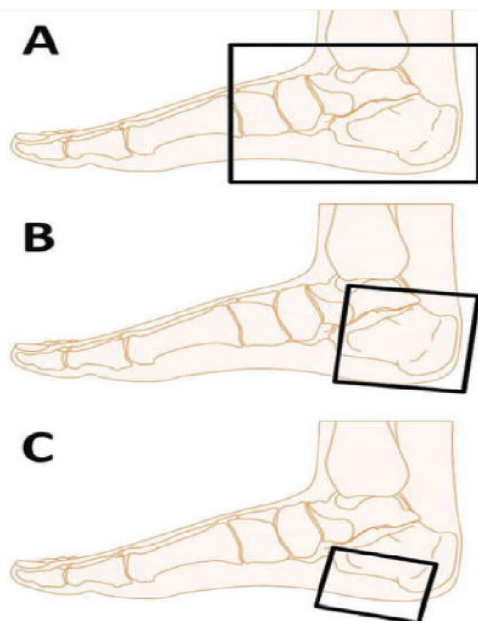


Ilustración 6: Definición clínica del PTV con diferentes tamaños de campo para la irradiación de la calcaneodinia según Hermann et al [301].

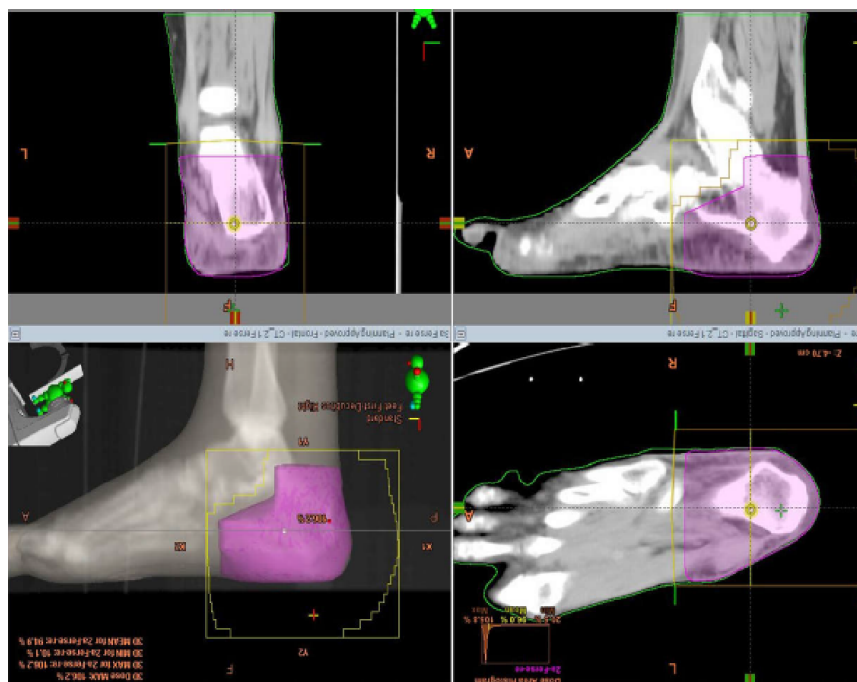


Ilustración 7: Definición del PTV y planificación 3D de la calcaneodinia/aquilodinia (propiedad de H. Seegenschmiedt)

En el caso de la aquilodinia, debe cubrirse todo el tendón doloroso y la tuberosidad del calcáneo. Los ajustes pueden realizarse tanto clínicamente en la máquina de radioterapia como tras la planificación 3D.

4.1.1.4 Grandes articulaciones de las extremidades superiores

Síndrome del hombro doloroso

Siempre debe procurarse que se trate la región afectada y no necesariamente toda la articulación. El pulmón y la glándula mamaria adyacentes deben excluirse de la zona objetivo. En caso de tendinitis supraespinosa o subdeltoidea aislada, también puede seleccionarse un volumen objetivo menor.

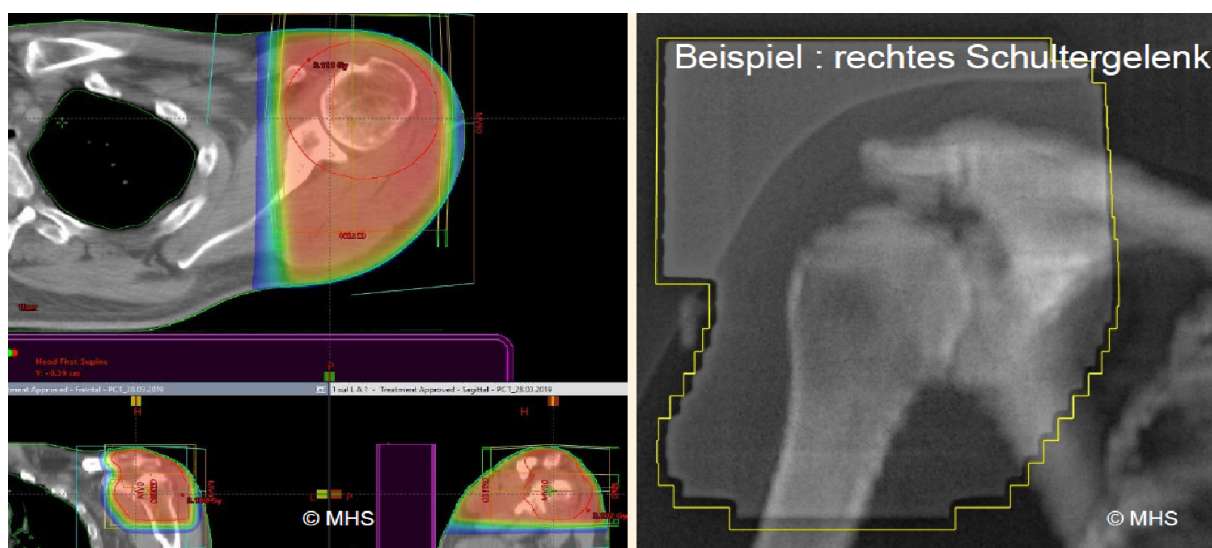


Ilustración 8: Planificación 3D Omartrosis (propiedad de H. Seegenschmiedt)

Síndrome del codo doloroso

Siempre se debe tener cuidado para garantizar que se trata la región inflamada y no necesariamente toda la articulación. El volumen objetivo debe incluir todo el epicóndilo lateral o medial con las estructuras óseas y musculares vecinas. Debido a la ubicación extraarticular del epicóndilo, no es necesario incluir toda la cápsula articular. El ajuste puede realizarse tanto clínicamente en la máquina de radioterapia como tras la planificación 3D.

Región de la mano y articulaciones de los dedos

La extensión del volumen objetivo depende del número de articulaciones afectadas. Las articulaciones individuales también pueden tratarse localmente. Si hay varias articulaciones afectadas, debe tratarse toda la mano. Si es posible, hay que asegurarse de que las uñas de los dedos queden adecuadamente protegidas. El ajuste debe realizarse clínicamente en la máquina de radioterapia.



Ilustración 9: Definición clínica del PTV de las articulaciones de los dedos (PIP) (propiedad de H. Seegenschmiedt)

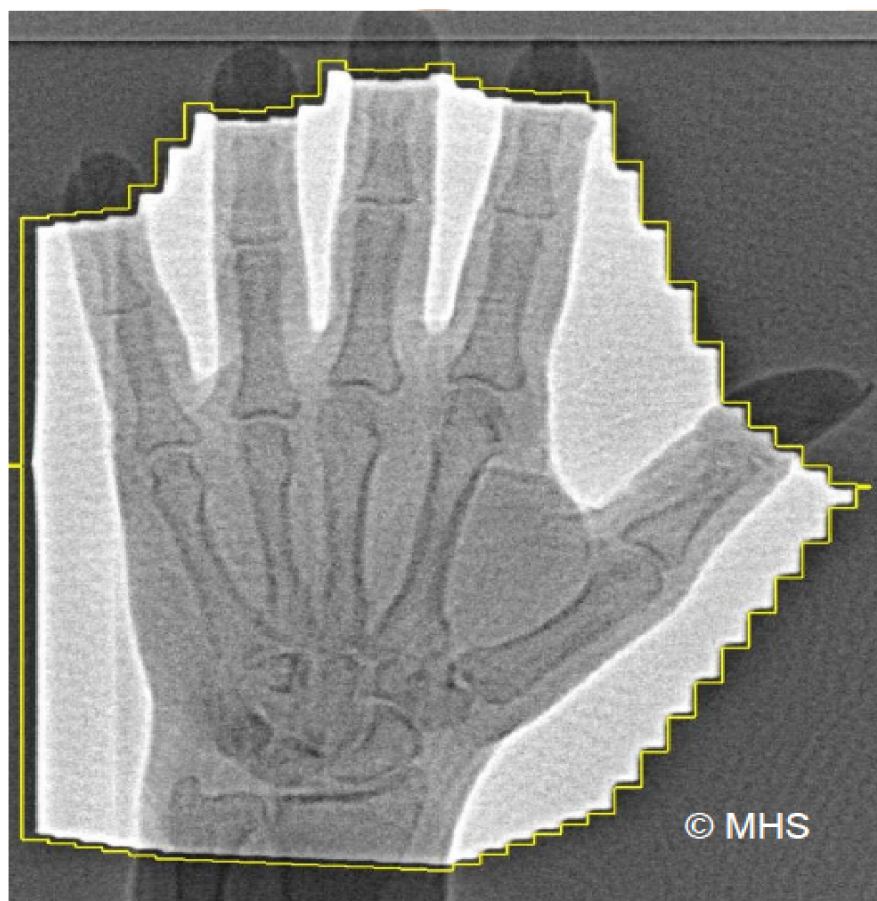


Ilustración 10: Definición clínica del PTV de toda la mano (propiedad de H. Seegenschmiedt)

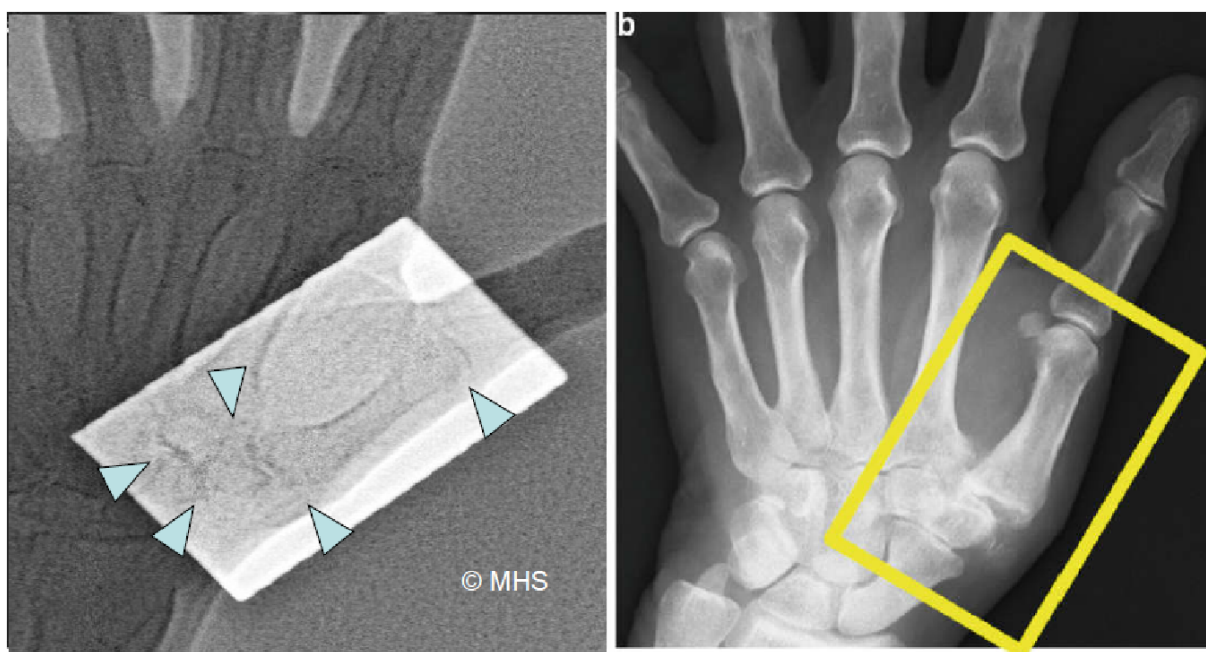


Ilustración 11: Definición clínica del PTV de la rizartrrosis (propiedad de H. Seegenschmiedt)

4.1.2. Radioterapia para el tratamiento de la artrosis dolorosa de las grandes articulaciones de las extremidad inferior (Actualización 2022)

4.1.2.1 Definición

La artrosis es una enfermedad degenerativa crónica caracterizada por la destrucción progresiva del cartílago articular con afectación de estructuras articulares como el hueso, la cápsula sinovial y fibrosa de la articulación y los músculos periarticulares.

La gonartrosis se refiere a todas las enfermedades degenerativas de la articulación de la rodilla (femoro-tibial y femoro-patelar) [512].

La coxartrosis se refiere a todos los cambios degenerativos de la articulación de la cadera caracterizados por un deterioro funcional doloroso. Los sinónimos son los siguientes: Artrosis de la articulación de la cadera, artrosis deformans de la articulación de la cadera, artrosis deformans coxae, osteoartrosis de la articulación de la cadera, malum coxae senile, artrosis de la cadera [374,439].

4.1.2.2 Epidemiología

La prevalencia de la artrosis de rodilla a los 60 años ronda el 20 %. En el grupo de edad de 70 a 74 años, esta proporción aumenta hasta el 40 %. Si el diagnóstico se basa únicamente en los síntomas clínicos, la prevalencia desciende al 10 % en la edad adulta. Solo alrededor del 15 % de los pacientes con artrosis de rodilla confirmada radiológicamente afirma sentir dolor de rodilla. La tasa de nuevos casos al año se estima en torno al 1 % de la población mayor de 70 años [512].

La coxartrosis es menos frecuente que la gonartrosis, se da en aproximadamente el 3,7% de los hombres y en aproximadamente el 5,6% de las mujeres mayores de 60 años, con afectación bilateral en aproximadamente el 44% de los pacientes afectados [374].

4.1.2.3 Etiología y patogénesis

Se distingue entre artrosis primaria (idiopática) y secundaria. Las causas de la artrosis secundaria de rodilla pueden ser: desviaciones axiales, lesiones de la articulación de la rodilla, artropatías (metabólicas, neurogénicas, endocrinas, en la hemofilia, en enfermedades sistémicas), artritis reumatoide, artritis bacteriana, distopía rotuliana, desequilibrios musculares, osteocondrosis disecante, displasia de la articulación, osteonecrosis (por ejemplo, enfermedad de Ahlbäck), condromatosis. Las causas de la coxartrosis secundaria pueden ser: luxaciones congénitas de cadera, epifisiolisis capitis femoris, coxitis reumatoide y bacteriana, enfermedad de Perthes, traumatismos, osteocondrosis disecante, condromatosis articular, necrosis idiopática de la cabeza femoral y poliartritis crónica.

Otros factores que influyen son la obesidad, la carga incorrecta y los factores endocrinos. Se considera que el cartílago articular hialino es el blanco de las noxas causantes de la artrosis y el lugar de inicio de la enfermedad [512].

Desde el punto de vista patogénico, diversas causas provocan daños en los condrocitos y en la matriz del cartílago, lo que inicia la artrosis [5,593].

Patofisiología [439,512]

- Liberación de enzimas que degradan el cartílago
- Cambio de las propiedades mecánicas del tejido
- Destrucción de los condrocitos
- Desequilibrio entre la síntesis y la degradación de la matriz
- En el curso posterior, la inflamación reactiva de la membrana sinovial en fases
- Esclerosis subcondral
- Osteofitos y quistes óseos

4.1.2.4 Diagnóstico y diagnóstico diferencial*Anamnesis enfocada en casos de gonartrosis. [512]*

- Dolor: localización, irradiación del dolor, ritmo diario, duración, intensidad, restricción funcional, distancia caminada sin dolor
- Capacidad de carga
- Cojera
- Movilidad
- Pinzamiento, bloqueo, sensación de inestabilidad
- Tendencia a hincharse, molestias al bajar escaleras/cuesta abajo
- Ayudas para caminar

Anamnesis enfocada en casos de coxartrosis [439]

- Dolor en la cadera
- Rigidez matutina de la cadera que dura más de 30 minutos y menos de 60 minutos
- Rotación interna dolorosa
- Limitación de los movimientos
- Distancia máxima al caminar
- Dolor en otras articulaciones
- Tratamiento previo de la articulación afectada

Exploración clínica

Los síntomas clínicos dependen del estadio. El síntoma principal es el dolor articular al esfuerzo. El dolor persistente en reposo o durante la noche puede interpretarse como un signo de artrosis avanzada. El examen clínico debe incluir datos generales relevantes, hallazgos visuales y táctiles, examen del movimiento y, si es necesario, pruebas funcionales especiales.

Exámenes especiales en casos de gonartrosis [512]

- Estabilidad de ligamentos
- Pruebas de menisco
- Análisis de la marcha

Exámenes especiales en casos de Coxartrosis [439]

- Estabilidad de los ligamentos
- Dolor inicial, dolor al comenzar la marcha, dolor al esfuerzo
- Lumbalgia con hiperlordosis compensatoria por contractura en flexión de la cadera enferma

Imágenes diagnósticas y estadificación [439,512]

Las radiografías convencionales deben estandarizarse y realizarse en al menos dos planos. En función del problema, deben realizarse radiografías funcionales especiales. Las radiografías sirven para clasificar los estadios de la gonartrosis y la coxartrosis según Kellgren y Lawrence [404]. Además, se

puede realizar una gammagrafía ósea, un TAC y, sobre todo, una resonancia magnética para visualizar el cartílago hialino.

Estadios de la gonartrosis según Kellgren y Lawrence

- Grado 0 - sin hallazgos
- Grado 1 - osteoartritis inicial, osteofitos incipientes
- Grado 2 - estrechamiento moderado del espacio articular, esclerosis subcondral moderada
- Grado 3 - estrechamiento del espacio articular > 50 por ciento, sin redondeo del cóndilo femoral, esclerosis subcondral extensa, osteofitos pronunciados
- Grado 4 - destrucción articular, espacio articular completamente anulado, quistes de detritus en la meseta tibial y el cóndilo femoral, posición de subluxación

Estadios de la coxartrosis según Kellgren y Lawrence

- Grado 0 - sin hallazgos
- Grado 1 - osteofitos
- Grado 2 - osificaciones periarticulares
- Grado 3 - estrechamiento del espacio articular, esclerosis subcondral
- Grado 4 - quistes
- Grado 5 - deformidades óseas de la articulación de la cadera

Clasificación

Se recomiendan las siguientes puntuaciones en la versión original para su comparación científica:

- Knee-Society-Score (Insall et al. 1989) [360]
- HSS-Score (Ranawat und Shine 1973) [625]
- Lequesne-Score (1987) [468]
- Womac-Arthrose Index [55]
- Harris Hip Score [285]

Pueden ser necesarios análisis de sangre y pruebas microbiológicas adicionales, así como una punción para profundizar en el diagnóstico diferencial de la coxartrosis [439].

4.1.2.5 Opciones generales de tratamiento

Esquema terapéutico paso a paso de la artrosis de rodilla [512,603]:

1. Tratamiento no farmacológico: reducción de peso, ayudas ortopédicas, medidas físicas y fisioterapéuticas [46,94,97,218,342,373,660,784].
2. Tratamiento farmacológico (paracetamol, AINE, opiáceos, Symptomatic Slow Action Drugs for Osteoarthritis-SYSADOA, fitoterapéuticos) [113, 203,475,759,760].
3. Inyección intraarticular de corticoides y ácido hialurónico para el derrame y el dolor intenso [56,57].
4. Medidas quirúrgicas conservadoras de la articulación [96].
5. Terapias quirúrgicas de reemplazo articular

Esquema terapéutico paso a paso de la coxartrosis [439]:

1. Medidas generales: comportamiento en la vida cotidiana, esfuerzo físico en el trabajo y el deporte, reducción de peso, ejercicios para eliminar los déficits musculares, especialmente mediante ejercicios hechos por el paciente [46, 217, 373].
2. Tratamiento farmacológico (paracetamol, metamizol, AINE, inhibidores de la Cox-2, opiáceos, suspensiones de cristales de glucocorticoides para inyecciones intraarticulares, SYSADOA, vitamina E, fitoterapéuticos) [113, 203, 475, 759, 760].
3. Fisioterapia [94, 342, 660, 784].
4. Otros procedimientos conservadores (terapia ocupacional, ayudas ortopédicas, acupuntura).
5. Medidas quirúrgicas para preservar la articulación.
6. Terapia quirúrgica de reemplazo articular.

4.1.2.6 Radioterapia**Resultados hasta la fecha de la radioterapia para la gonartrosis y la coxartrosis:**

Los resultados suelen registrarse en la literatura mediante escalas analógicas visuales y la puntuación «von Pannewitz» [591]. Se describe una respuesta a la radioterapia en términos de reducción significativa del dolor y ausencia de dolor en el 58-91 % de los pacientes con artrosis de rodilla; se analizó retrospectivamente un total de 10.187 pacientes sometidos a radioterapia [34, 47, 125, 226, 253, 265, 287, 289, 305, 399, 403, 515, 527, 536, 591, 594, 612, 659, 669, 686, 758, 812, 813, 840] (Tabla 4). En 2010, se publicaron los resultados de un estudio sobre patrones de atención para Alemania, que revelaron que el 78,8 % de los centros de radioterapia de Alemania ofrecen radioterapia para la artrosis dolorosa de rodilla [536]. Se notificó una respuesta a la radioterapia en términos de reducción significativa del dolor y ausencia de dolor en el 24-89 % de los pacientes con coxartrosis de un total de 741 pacientes analizados retrospectivamente [34,125,226,241,265,289,304,305,399,473,527,594,659,686,758,812,813,840] (Tabla 5).

Existen estudios aleatorizados y controlados con placebo y doble ciego. Dos estudios históricos de los años setenta siguieron este diseño de estudio, aunque con un número insuficiente de pacientes, un periodo de seguimiento demasiado corto y dosis poco habituales: Goldie et al. (1970) con 92 gonartrosis y 23 coxartrosis, y Valtonen et al. (1975) con 16 gonartrosis y 16 coxartrosis. En ambos estudios se administraron dosis únicas de 1,5-2,0 Gy, y los periodos de seguimiento máximos fueron de 6 semanas [256, 775]. Por lo tanto, los resultados deben interpretarse con cautela. Ninguno de los investigadores pudo demostrar que la irradiación tiene un efecto en la reducción del dolor más allá de un efecto placebo. Un estudio actual aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego del 2018, aleatorizó a un total de 55 pacientes con gonartrosis sintomática y también llegó a la conclusión de que la irradiación no tenía ningún efecto en la reducción del dolor más allá de un efecto placebo. Sin embargo, el 45,5 % de los pacientes (n = 25) tenían síntomas de más de 5 años antes de la RT, lo que debe tenerse en cuenta [524].

Un estudio publicado en 2021 por Niewald et al. señaló que se conseguía un buen alivio del dolor con radioterapia para la artrosis de las articulaciones de la rodilla con esquemas de 6 x 0,5 Gy y 6 x 0,05 Gy, sin diferencias significativas en el efecto entre ambas dosis [554]. En este estudio, la duración media del dolor antes de la radioterapia fue de 56,2 y 49,6 meses en ambos grupos de estudio. Esta duración fue similar a la de los participantes en el estudio anterior [524]. Las conclusiones de los últimos ensayos aleatorizados [524, 554] son: por un lado, existe la necesidad de seleccionar mejor a los pacientes en futuros estudios, y, por otro, los pacientes deben ser vistos por un radioterapeuta

mucho antes. Se sabe desde hace tiempo que una historia de dolor de más de seis meses se asocia a un peor pronóstico. Esto debería discutirse con los médicos remitentes.

Indicación gonartrosis:

Según los datos disponibles hasta la fecha, la radioterapia de dosis baja debería recomendarse y llevarse a cabo como opción de tratamiento eficaz para la gonartrosis dolorosa en los estadios 2-3 según Kellgren si las intervenciones quirúrgicas aún no son posibles o no son deseables [536] y las terapias conservadoras no conducen al éxito deseado, tienen demasiados efectos secundarios o están contraindicadas.

Indicación coxartrosis:

Por lo que respecta a la coxartrosis dolorosa en los estadios 2-4 según Kellgren, la radioterapia a dosis bajas puede ser una opción de tratamiento según los datos disponibles hasta la fecha si las intervenciones quirúrgicas aún no son posibles o no se desean y las terapias conservadoras no conducen al éxito deseado, tienen demasiados efectos secundarios o están contraindicadas.

Definición del volumen de tratamiento:

El volumen objetivo debe incluir toda la articulación con las estructuras óseas y musculares vecinas. La región gonadal debe cubrirse con blindaje de plomo si es necesario.

4.1.2.7 Técnica:*Gonartrosis*

Deben utilizarse campos opuestos ventrodorsales o laterales. La dosis debe fijarse a una profundidad uniforme (por ejemplo, en el centro de la articulación de la rodilla). Por razones dosimétricas, se recomiendan energías más elevadas (≥ 4 MV). Deben utilizarse dosis únicas de 0,5-1,0 Gy y dosis totales de 3,0-6,0 Gy, con irradiación 2-3 veces por semana.

Coxartrosis

Deben utilizarse campos opuestos ventrodorsales. La dosis debe fijarse a una profundidad uniforme (por ejemplo, en el centro de la articulación de la cadera). En lo que respecta a la energía de la radiación, siempre que sea posible se deben favorecer las energías más altas (≥ 10 MV). Deben utilizarse dosis únicas de 0,5-1,0 Gy y dosis totales de 3,0-6,0 Gy, con irradiación 2-3 veces por semana.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Deben utilizarse puntuaciones funcionales (véase más arriba) o la escala visual analógica para evaluar la situación de dolor.

Declaración de ortopedistas en el 2010 sobre la radioterapia para la gonartrosis: «La radioterapia a dosis bajas también está indicada para la gonartrosis dolorosa en los estadios 2-3 según Kellgren [513].»

4.1.2.8 Recomendación

Gonartrosis

Se puede realizar radioterapia si está indicada.

Nivel de evidencia 2c, grado de recomendación C

Coxartrosis

Se puede realizar radioterapia si está indicada.

Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C

Articulación superior e inferior del tobillo:

Debido a la escasez de datos, no es posible determinar el nivel de evidencia sobre el uso de la radioterapia. No obstante, los principios descritos para la gonartrosis y la coxartrosis se aplican por analogía en lo referente a la técnica y la dosificación de la radioterapia.

Autor	# Pacientes	Radioterapia Energía	Respuesta (%)	RC (%)	RP (%)	SR (%)
Fried (1934) [226]	126	Ortovoltaje	90,6	30,5	60,1	9,4
Bakke (1939) [34]	148	Ortovoltaje	83,8	26,2	57,6	16,2
Toschke (1941) [758]	148	Ortovoltaje	79,0	4,7	74,3	21,0
Cocchi (1943) [125]	188	Ortovoltaje	70,2	25,5	44,7	29,8
Pape y Gölles (1954) [594]	190	Ortovoltaje	76,0	25,0	51,1	24,0
Hess y Bonmann (1955) [305]	366	Ortovoltaje	60,1	11,7	48,4	39,9
Pizon (1957) [612]	201	Ortovoltaje	87,4	43,7	43,7	12,6
Wieland y Kuttig (1965) [812]	222	Ortovoltaje	90,1	62,6	27,5	9,9
Wieland (1966) [813]	341	Ortovoltaje	89,0	62,0	27,0	11,0
Mitrov y Harbrov (1967) [527]	820	Ortovoltaje	91,0	57,0	34,0	9,0
Grasshoff (1970) [265]	51	Ortovoltaje	74,5	9,8	64,7	25,5
Von Pannewitz (1970) [591]	Keine Angabe	Ortovoltaje	85,0	46,0	39,0	15,0
Hartweg et al. (1973) [287]	124	Ortovoltaje	87,0	29,0	58,0	13,0
Zschache (1972) [840]	461	Ortovoltaje	84,1	18,2	65,9	15,9
Hassenstein (1976) [289]	124	Ortovoltaje	85,5	29,0	56,5	14,5
Keilholz (1998) [399]	49	Ortovoltaje	63,3	20,4	42,9	36,7
Sautter-Bihl (1993) [669]	21	Co-60	81,0	14,0	67,0	19,0
Schultze (2000) [686]	113	Ortovoltaje	58,4	13,3	45,1	41,6
Glatzel (2004) [253]	214	Ortovoltaje	68,2	9,3	58,9	31,8
Ruppert (2004) [659]	31	Ortovoltaje	64,0			36,0
Keller (2013) [403]	1039	Ortovoltaje, Cäsium, Linac	79,3	10,5	68,8	20,7
Bartmann (2017) [47]	139	Ortovoltaje, Linac	51,0	8,8	42,2	49,0
Total	5118		77,2	25,3	51,9	22,8
PCS (2010) [536]	5069	Ortovoltaje, Linac, Co-60	79,5	27,8	51,7	20,5

Tabla 4. Revisión bibliográfica sobre los resultados de la radioterapia para la gonartrosis dolorosa, incluidos los resultados de la PCS

Autor	# Pacientes	Radioterapia Energía	Tasa de respuesta (%)	RC (%)	RP (%)	SR (%)
Fried (1934) [226]	10	Ortovoltaje	80,0	20,0	60,0	20,0
Bakke (1939) [34]	83	Ortovoltaje	82,0	18,0	64,0	18,0
Toschke (1941) [758]	26	Ortovoltaje	42,3	0,0	42,3	57,7
Cocchi (1943) [125]	107	Ortovoltaje	68,2	24,3	43,9	31,8
Pape y Göllles (1954) [594]	30	Ortovoltaje	66,7	20,0	46,7	33,3
Hess y Bonmann (1955) [305]	70	Ortovoltaje	24,3	4,3	20,0	75,7
Wieland y Kuttig (1965) [812]	31	Ortovoltaje	77,4	54,8	22,6	22,6
Wieland (1966) [813]	44	Ortovoltaje	89,0	52,3	36,7	11,0
Mitrov y Harbrov (1967) [527]	120	Ortovoltaje	77,5	27,5	50,0	22,5
Grasshoff (1970) [265]	55	Ortovoltaje	56,4	10,9	45,5	43,6
Zschache (1972) [840]	73	Ortovoltaje	65,8	9,6	56,2	34,2
Heß (1974) [304]	23	Ortovoltaje	39,1	21,7	17,4	60,9
Hassenstein (1976) [289]	120	Ortovoltaje	69,2	35,9	33,3	30,8
Lindner y Freisleder (1982) [473]	53	Ortovoltaje	43,3	9,4	33,9	56,7
Gärtner (1988) [241]	8	Ortovoltaje	75,0	12,5	62,5	25,0
Keilholz (1998) [399]	7	Ortovoltaje	71,4	28,6	42,8	28,6
Schultze (2000) [686]	31	Ortovoltaje	38,7	9,7	29,0	61,3
Ruppert (2004) [659]	7	Ortovoltaje	67,0			33,0
Total	895		62,9	21,1	41,7	37,2

Tabla 5. Revisión bibliográfica de los resultados de la radioterapia en la coxartrosis dolorosa

4.1.3. Radioterapia para la artrosis dolorosa de pequeñas articulaciones (Actualización 2022)

4.1.3.1 Definición de artrosis:

Manifestación patológica en una o más articulaciones con remodelación articular más o menos grave. Puede haber destrucción del cartílago, formación de hueso nuevo y cambios en la cápsula articular y la membrana sinovial.

4.1.3.2 Epidemiología

Casi todas las personas mayores de 65 años presentan signos radiológicos de artrosis deformante, pero no necesariamente síntomas clínicos. El número de mujeres afectadas es significativamente mayor que el de hombres (75%/25%). Los trastornos metabólicos como la diabetes mellitus, la hiperuricemia, las enfermedades endócrinas, los trastornos circulatorios y los traumatismos pueden acelerar y agravar el proceso de la enfermedad.

4.1.3.3 Etiología

El estrés mecánico y, con el paso del tiempo, los cambios fisicoquímicos ocupan un primer plano. Con la edad, el metabolismo de la articulación se ralentiza. Se produce un desequilibrio entre la carga y la capacidad de recuperación [581] del cartílago y el hueso, lo que provoca desgaste.

Se hace una distinción entre la artrosis deformante primaria como resultado del (sobre)uso, que es una enfermedad de la edad avanzada, y la artrosis deformante secundaria como resultado de trastornos inflamatorios o traumáticos [136].

Las diferentes fases de la artrosis

- Fase 1: La superficie lisa del cartílago se ve alterada por el enmascaramiento del tejido fibroso y se vuelve rugosa.
- Fase 2: Aumento del desgaste del cartílago.
- Fase 3: El cartílago dañado se destruye cada vez más por microtraumatismos, se reduce su elasticidad, aumenta la presión subcondral, se produce osteosclerosis reactiva y se forman osteofitos marginales.
- Fase 4: El hueso subcondral queda expuesto – comienza el desgaste óseo; a través de los defectos en la lámina límite subcondral, el líquido sinovial penetra en la cavidad medular, apareciendo los quistes subcondrales típicos (quistes de inclusión o “quistes de desgaste”).
- Fase 5: Tejido de granulación que cubre la superficie articular (durante el movimiento sin presión) o anquilosis (en ausencia de movimiento).

4.1.3.4 Diagnóstico

Cuadro clínico: la artrosis deformante puede afectar a una sola articulación, pero a menudo se produce en varias articulaciones vecinas. Al principio, hay una sensación subjetiva de pesadez y rigidez en la articulación afectada, seguida de dolor, hinchazón y pérdida de la función articular. El dolor se describe como una sensación de pesadez y tensión profunda que se intensifica con el esfuerzo y disminuye con el reposo.

Hallazgos radiológicos

Las radiografías muestran el engrosamiento característico de las líneas articulares. La atrofia del cartílago provoca esclerosis subcondral y estrechamiento del espacio articular. En los bordes de la articulación pueden observarse las típicas formaciones de protuberancias marginales y, en los estadios avanzados, los característicos quistes tuberosos. Gammagrafía con radionúclidos: la gammagrafía trifásica es un método de exploración especialmente sensible, pero menos específico, que resulta útil para el diagnóstico diferencial de inflamación, neoplasia y necrosis avascular.

TC y RM: La tomografía computarizada y la resonancia magnética también se utilizan para la diferenciación, por ejemplo para excluir metástasis óseas en el caso de una enfermedad tumoral conocida o para excluir osteomielitis. Al detectar la sinovitis, la resonancia magnética puede utilizarse para diagnosticar una artrosis incipiente incluso antes de que se produzcan cambios óseos. Los cambios de señal similares al edema de médula ósea en las secuencias supresoras de grasa son cambios pre-erosivos y potencialmente reversibles sin correlación en la imagen radiográfica convencional [634].

4.1.3.5 Opciones terapéuticas*Fisioterapia*

Termoterapia: tanto el calor como las sustancias hiperémicas y las aplicaciones de frío pueden aliviar el dolor. También se utilizan la fisioterapia y el masaje. La inmovilización con férulas para la artrosis o la artrodesis quirúrgica también puede mejorar los síntomas.

Tratamiento farmacológico

La terapia farmacológica es, sin duda, uno de los focos del tratamiento de la artrosis. Los antiinflamatorios no esteroideos son los más utilizados. Estos inhiben la enzima ciclooxigenasa presente de forma natural en el organismo. Esta enzima desempeña un papel decisivo en la formación de prostaglandinas. Al inhibir su síntesis, se bloquea la producción de prostaglandinas, sustancias encargadas de regular funciones como el dolor, la inflamación y la fiebre, lo que produce un alivio del dolor e inhibe la inflamación. Los glucocorticoides también tienen un buen efecto antiinflamatorio, pero también fuertes efectos secundarios diabéticos, catabólicos y ulcerogénicos [88]. Los apósitos en pomada con agentes antirreumáticos tienen menos efectos secundarios que la aplicación sistémica, pero la analgesia no es suficiente para el dolor intenso.

La radiosinoviotesis es actualmente una terapia local muy utilizada: el procedimiento se conoce desde hace unos 50 años y se basa en la obliteración radiogénica de la membrana sinovial inflamada. Se inyecta intra-articularmente un radionúclido en forma coloidal [491]. En función de la actividad inflamatoria, se irradia la membrana sinovial inflamada alterada, se destruyen las capas hipertrofiadas y posteriormente se produce la fibrosis de la superficie sinovial. El alcance máximo es de sólo unos milímetros, lo que significa que esta terapia alcanza sus límites cuando se produce un engrosamiento masivo de la membrana sinovial [194].

Otros métodos de tratamiento: también se utilizan terapias homeopáticas, de medicina complementaria y acupuntura, así como tratamientos biológicos, que pretenden intervenir directamente en el proceso de inmunomodulación [634]. El tratamiento con ultrasonidos también puede dar buenos resultados.

La cirugía reconstructiva y el reemplazo articular suelen utilizarse como último recurso.

4.1.3.6 Radioterapia

Concepto de dosis

Se aplican dosis de 3,0-6,0 Gy en fracciones únicas de 0,5 a 1,0 Gy dos veces por semana. Según las directrices DEGRO para la radioterapia de enfermedades no malignas [517,705], se recomienda el siguiente esquema de dosis:

Para una inflamación aguda con una duración de los síntomas < 3 meses, se recomienda una dosis única de 0,5 Gy; para una duración de los síntomas > 3 meses, se recomienda una dosis única de 1 Gy, aplicada 2-3 veces/semana [704,705].

Si el efecto no es suficiente, puede realizarse una segunda serie con la misma dosis al cabo de 6-8 semanas.

Pueden utilizarse rayos X con energías de 100 KV y 200 KV. Cuando se utilizan fotones de 6 MV, debe aplicarse un moulage de 5 mm a las articulaciones pequeñas para conseguir una distribución de dosis comparable a una profundidad de 5 mm. Una técnica de campo opuesto es preferible a la técnica de campo estacionario.

Un reciente estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego de 2018 aleatorizó a un total de 56 pacientes con osteoartritis sintomática de las manos y llegó a la conclusión de que no había ningún efecto de la radioterapia del dolor más allá de un efecto placebo [524]. Sin embargo, el 39,3 % de los pacientes (n=22) tenían una duración de los síntomas antes de la RT de más de 5 años, lo que debe considerarse como una limitación [524].

Un estudio publicado en el 2021 por Niewald et al. informó de que se conseguía un buen alivio del dolor con radioterapia de 6 x 0,5 Gy o 6 x 0,05 Gy para la artrosis de mano, sin diferencias significativas en el efecto entre las dos dosis [554]. En este estudio, la duración media del dolor antes de la radioterapia fue de 56,2 y 49,6 meses en ambos brazos del estudio. Esta duración fue similar a la comunicada en el estudio anterior [524]. Las conclusiones de los últimos ensayos aleatorizados [524,554] son, por un lado, la necesidad de una selección más adecuada de los pacientes, que debería ser el objetivo de futuros estudios, y, por otro, que necesitamos ver a los pacientes mucho antes. Se sabe desde hace tiempo que una historia de dolor de más de 6 meses se asocia a un peor pronóstico. Esto debería discutirse con los médicos remitentes.

Definición del volumen de tratamiento

La planificación de la irradiación debe cumplir las directrices de ICRU 50: el volumen objetivo es la articulación afectada y debe definirse el punto de referencia de la dosis. Cuando se irradian los dedos de manos y pies, las uñas deben protegerse con plomo si es posible para evitar alteraciones del crecimiento.

La indicación debe realizarse tras una consulta interdisciplinaria (con participación, por ejemplo, de ortopedistas, reumatólogos y terapeutas del dolor). Deben tenerse en cuenta los hallazgos radiológicos y el examen clínico. Análisis de riesgos y beneficios: el uso de radiaciones ionizantes solo debe realizarse si otras terapias no producen resultados igual de buenos o son más arriesgadas. Para minimizar los posibles daños a los órganos de riesgo, deben utilizarse todas las opciones de protección radiológica (dirección del haz, colimadores, protección de plomo, etc.).

Antes de la radioterapia debe facilitarse información sobre los efectos secundarios posibles y potenciales, y debe obtenerse el consentimiento por escrito del paciente.

La documentación del hallazgo inicial, la elaboración del plan terapéutico y el primer posicionamiento del campo se realizan por el oncólogo radioterapeuta; las sesiones posteriores de irradiación deben llevarse a cabo bajo supervisión médica especializada. La colocación del paciente, el ajuste del campo,

los colimadores, las protecciones de plomo, etc., deben documentarse (por ejemplo, mediante fotografía).

La evaluación y documentación del hallazgo final pueden realizarse según la escala de síntomas de Pannewitz [704]:

Categoría 0 = sin dolor: El paciente no siente ningún dolor y, por lo tanto, está completamente libre de dolor.

Categoría 1 = significativamente mejorado: Se ha producido una marcada reducción del dolor con fases de ausencia total de dolor alternadas con molestias leves.

Categoría 2 = mejorado: Disminución de los síntomas - el dolor ha disminuido hasta un nivel tolerable.

Categoría 3 = sin cambios: Ningún cambio como resultado de la radioterapia, o el nivel de dolor vuelve al nivel anterior al inicio de la terapia tras una mejoría temporal.

Categoría 4 = empeorado: A pesar de la radioterapia, se ha producido un empeoramiento.

4.1.3.7 Resumen y recomendaciones

La radioterapia para la artrosis de articulaciones pequeñas es una terapia eficaz, rentable y de bajo riesgo que representa una alternativa a otras formas de tratamiento.

Sin embargo, debido al riesgo general de radiación, debe realizarse una cuidadosa evaluación de riesgos y beneficios en los pacientes jóvenes.

El 75% de los pacientes con artrosis de pequeñas articulaciones se benefician de la radioterapia analgésica. Incluso después de > 5 años, puede conseguirse un alivio duradero del dolor en más de la mitad de estos pacientes [362].

La radioterapia con 6,0 Gy ofrece muy buenos resultados, no solo tras un gran número de tratamientos previos, sino que también beneficia a largo plazo a los pacientes con dolor de más de 10 años de evolución. Aunque la radioterapia debe utilizarse en una fase temprana de la evolución de la enfermedad, la duración de los síntomas no influye significativamente en el éxito de la terapia. La localización, la edad o el sexo tampoco son factores influyentes.

Una segunda serie de radioterapia es eficaz en más del 80 % de los pacientes. Incluso una tercera serie sigue siendo analgésicamente eficaz, pero ya no en la misma medida que la segunda.

Teniendo en cuenta la protección radiológica y la distribución por edad de los pacientes (mediana de 65 años), el riesgo de tumor puede considerarse despreciable [92]. En los rangos de dosis utilizados en la radioterapia de la artrosis articular, no se ha descrito en la literatura ninguna inducción tumoral. [85, 319, 324, 840].

4.1.3.8 Recomendación

Se puede realizar radioterapia si está indicada.

Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C

4.1.4. Síndrome del hombro doloroso

4.1.4.1 Definición

El síndrome del hombro incluye la periartritis o periathropathia humeroscapularis (PHS), así como la omartrosis y la artrosis acromioclavicular.

La PHS engloba diversas enfermedades degenerativas e inflamatorias de los tejidos blandos de la articulación del hombro, como la bursitis subacromial y subdeltoidea, las tendinopatías de los diversos tendones (músculo supraespinoso, músculo bíceps braquial y manguito de los rotadores) y la tendinopatía insercional de la apófisis coracoides. Las primeras descripciones fueron de Duplay y Codman [126,176].

4.1.4.2 Epidemiología

El síndrome del hombro doloroso afecta a alrededor del 2-5% de la población, predominantemente a personas mayores de 40 años y mujeres menopáusicas. Los diabéticos tienen un riesgo aproximadamente 5 veces mayor de desarrollar la enfermedad. El hombro derecho se ve afectado con más frecuencia que el izquierdo.

4.1.4.3 Etiología y patogénesis

La sobrecarga con microtraumatismos suele considerarse la causa de los cambios inflamatorios en tendones y bursas.

En el curso crónico, estos procesos inflamatorios y cicatriciales también pueden calcificarse, aunque la calcificación no tiene necesariamente un valor patológico [313]. Las calcificaciones se detectan en las radiografías de muchos individuos afectados, pero también se producen en personas no afectadas [238, 523, 614, 672].

Los tendones del manguito rotador engrosados por calcificaciones pueden provocar un estrechamiento bajo el arco coracoacromial (Fornix humeri), lo que causa una limitación significativa del movimiento de abducción, fenómeno conocido como síndrome de impingement [427, 546].

4.1.4.4 Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La evaluación del síndrome del hombro doloroso incluye la historia clínica y el examen físico, así como radiografías del hombro en varios planos. El examen clínico también incluye la amplitud de movimiento y la movilidad contra resistencia, sobre todo en elevación y abducción.

4.1.4.5 Opciones terapéuticas generales

Las opciones de tratamiento incluyen la aplicación tópica y sistémica de fármacos antiinflamatorios, la aplicación local de frío, la electroterapia, el tratamiento con ultrasonidos y ondas de choque, la instilación de sustancias moduladoras de la inflamación, la fisioterapia y las medidas quirúrgicas. Existen varias revisiones Cochrane sobre este tema, aunque algunas de ellas presentan resultados bastante modestos.

4.1.4.6 Radioterapia

Ya en 1898, Sokoloff informó sobre la aplicación de radioterapia para las alteraciones articulares dolorosas. En 1925, Staunig publicó sus experiencias con más de 400 pacientes con lesiones dolorosas del hombro [729, 738].

La recopilación de los resultados se realiza en la literatura a menudo utilizando la escala de Pannewitz [590]. Dado que el efecto terapéutico suele aparecer con retraso, la evaluación del éxito del tratamiento sólo tiene sentido varias semanas después de finalizada la terapia.

Se ha descrito una respuesta a la radioterapia en términos de reducción significativa del dolor y ausencia de dolor en el 58-100 % de los pacientes con síndrome de hombro doloroso. Se analizaron retrospectivamente 7928 pacientes: el 55 % quedaron libres de dolor y el 33 % experimentaron una mejoría de los síntomas; solo el 12 % no tuvieron cambios en los síntomas [313].

Lamentablemente, no existen estudios modernos aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego. Tres estudios históricos con un número reducido de pacientes, breves periodos de seguimiento y, en algunos casos, dosis inusuales, no pudieron demostrar más que un efecto placebo en la radioterapia del dolor, por lo que deben considerarse con cautela [256, 613, 775].

Se obtienen mejores resultados con síntomas agudos y precoces que con síntomas crónicos, es decir, síntomas que han persistido durante más de seis meses [1, 11, 32, 243, 266, 303, 329, 419, 423, 436, 460, 473, 523, 602, 721]. Los datos sobre una mayor tasa de respuesta en pacientes con calcificaciones parecen contradictorios [11, 32, 115, 238, 424, 440, 473, 493, 504, 602].

Numerosos autores informan de que las calcificaciones desaparecen tras la radioterapia [1, 11, 23, 32, 34, 59, 80, 98, 423, 424, 427, 436, 440, 459, 721, 739]. La regresión de la calcificación no se correlaciona con la mejoría clínica de los síntomas [32, 34, 59, 427, 436, 440].

Una indicación adecuada y rigurosa debería mejorar los resultados del tratamiento. Esto también parece sensato, ya que existe un riesgo bajo pero real de inducción tumoral [98, 669, 674].

Indicación

Según los datos disponibles, la radioterapia de dosis baja debe recomendarse y llevarse a cabo como opción de tratamiento eficaz y sin efectos secundarios antes de las intervenciones quirúrgicas si las terapias conservadoras no conducen al éxito deseado, tienen demasiados efectos secundarios o están contraindicadas, y las intervenciones quirúrgicas son muy drásticas.

Definición del volumen de tratamiento

El volumen objetivo debe incluir toda la articulación del hombro con las estructuras óseas y musculares vecinas, excluyendo de la zona de tratamiento el pulmón y la glándula mamaria. En caso de tendinitis supraespinosa o subdeltoidea aislada, puede seleccionarse un volumen de tratamiento más pequeño.

Técnica

Para el tratamiento puede utilizarse un aparato de ortovoltaje o de alto voltaje. La dosis debe fijarse a una profundidad uniforme (por ejemplo, en el centro de la articulación del hombro).

Deben utilizarse dosis individuales de 0,5-1,0 Gy y dosis totales de 3,0-6,0 Gy, administrando la radioterapia de 2 a 5 veces por semana.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

El alivio del dolor y la mejoría de la movilidad son los objetivos principales del tratamiento, mientras que la resolución de cualquier calcificación presente no es un objetivo del mismo.

Para evaluar la movilidad y la intensidad del dolor pueden utilizarse puntuaciones funcionales o escalas análogas visuales.

4.1.4.7 Recomendación

Se puede realizar radioterapia si está indicada.

Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C

4.2. Entesopatías

4.2.1. Bursitis trocantérica

4.2.1.1 Definición

La bursitis trocantérica (BT) es un diagnóstico que resume la inflamación abacteriana aguda o crónica de la bursa que rodea el trocánter mayor. En la literatura angloamericana, los términos «síndrome de dolor trocantérico» o «síndrome de dolor del trocánter mayor» suelen utilizarse como sinónimos [129,130].

4.2.1.2 Epidemiología

Según las cifras disponibles, la BT es uno de los síndromes dolorosos más comunes de la región de la cadera en los países industrializados occidentales, con una frecuencia del 10-25 % [818]. La distribución por edades muestra un máximo en la cuarta a sexta década de vida, y las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia, en una proporción de 3 a 4:1 [711, 723, 757]. Segal et al. [711] demostraron una prevalencia del 17,6 % en un estudio multicéntrico y retrospectivo que incluía a 3026 adultos. Lieviense et al. [472] comunicaron una incidencia de 1,8 casos por 1000 habitantes/año.

4.2.1.3 Etiología y patogénesis

La aparición de la bursitis trocantérica (BT) es, con mayor probabilidad, de origen multifactorial. Se considera que está causada, por un lado, por una microtraumatización crónica de los tejidos debido a una sobrecarga o carga mecánica incorrecta persistente, y por otro lado, por una disfunción regional musculoligamentosa. El complejo sintomático característico de la BT suele desencadenarse por un evento agudo, como una carga de marcha inusual, un trauma local o una presión crónica sobre el trocánter [714,818]. Estas cargas incorrectas pueden derivarse, por ejemplo, de una coxartrosis dolorosa o de un síndrome lumbar; la coincidencia con un síndrome lumbar se estima entre el 20 y el 35 % [129,476,711,757]. La edad avanzada, el sexo femenino, molestias ipsilaterales en la región del tracto iliotibial, una gonartrosis o coxartrosis activada, el sobrepeso y la presencia de un síndrome lumbar se consideran factores de riesgo que pueden favorecer la aparición de una BT [476,711,818].

4.2.1.4 Diagnóstico, diagnóstico diferencial

La BT es ante todo un diagnóstico clínico. El síntoma principal es un dolor agudo, intermitente o crónico que, en alrededor de la mitad de los pacientes, se irradia desde la región trocantérea a través de la cara lateral del muslo hasta la articulación de la rodilla a lo largo del tracto iliotibial. En la historia clínica se mencionan con frecuencia como causas estar tumbado sobre el lado afectado, estar de pie durante mucho tiempo, sentarse con las piernas cruzadas, subir escaleras y correr intensamente. Sin embargo, con una marcha normal, los síntomas pueden disminuir en ocasiones. La prueba de Patrick Fabere permite, en muchos casos, provocar dolor durante el examen clínico. En caso de persistencia prolongada, la debilidad de los abductores puede manifestarse con un signo de Trendelenburg positivo.

El diagnóstico por imagen puede apoyar el diagnóstico clínico. En casos prolongados, pueden detectarse calcificaciones inespecíficas peritrocantéreas de los tejidos blandos por medios de radiografía convencional; la distensión de la bursa puede detectarse mediante ecografía articular. La resonancia magnética (RM) es el método de diagnóstico de imagen de elección, sobre todo para la planificación quirúrgica. Las secuencias T2 detectan con fiabilidad cambios inflamatorios en las bursas y lesiones en las inserciones musculares [69,434,793].

Los posibles diagnósticos diferenciales incluyen el prolapso discal agudo u otras dolencias vertebrales, una fractura en abducción del cuello femoral, coxartrosis, coxitis inespecífica, tendovaginitis o tendinopatías insercionales de los músculos de la cadera.

4.2.1.5 Opciones terapéuticas (generalidades)

En cuanto al tratamiento primario, se priorizan las medidas conservadoras, ya que también son posibles regresiones espontáneas de los síntomas [489]. Un papel importante lo desempeña el cambio de comportamiento, como por ejemplo mediante la descarga mecánica, la reducción de peso o la supresión de cargas que desencadenen los síntomas. Además de la terapia extracorpórea con ondas de choque [231], se aplica prácticamente todo el espectro de medidas de terapia física [245,372,781]. Para el tratamiento local analgésico y antiinflamatorio han demostrado ser eficaces las aplicaciones de frío, los AINE y las infiltraciones locales con corticoides, mediante las cuales se puede lograr una remisión del dolor en el 60–100 % de los casos [41,127,183].

La cirugía debe reservarse para los casos refractarios al tratamiento conservador. Se han descrito diversas técnicas quirúrgicas, como bursectomías abiertas o asistidas por endoscopia [33,196,214,688,725], osteotomías trocántéricas [261], incisiones o alargamientos de la fascia lata [607] o del tracto iliotibial [119].

4.2.1.6 La especial importancia de la radioterapia

Con respecto a la efectividad de la radioterapia de baja dosis para el tratamiento de la bursitis trocántérica (BT), solo se dispone de datos publicados en una medida muy limitada (n=157) [47,251,386,515,519,573]. Glatzel et al. [251] informaron en un resumen sobre 34 pacientes (30 mujeres, 4 hombres) que recibieron una terapia de ortovoltaje (175 kV, 20 mA, FHA 40 cm) entre julio de 1996 y marzo de 2000 debido a una "tendinopatía de inserción" en el trocánter mayor. Se aplicó una dosis por fracción de 1,0 Gy tres veces por semana; la dosis total por serie fue de 6,0 Gy, y 5 pacientes recibieron una segunda serie de irradiación. El período medio de seguimiento fue de 14 meses. Tres meses después de finalizar la radioterapia, el 38 % estaba libre de síntomas (CR), el 18 % tuvo una clara reducción del dolor, el 29 % una mejoría moderada y el 15 % no presentó mejoría o tuvo síntomas progresivos. Olschewski y Klein [573] informaron diez años más tarde sobre 26 pacientes (20 mujeres, 6 hombres) que fueron irradiados entre octubre de 2008 y septiembre de 2009 en un total de 27 lesiones. En más del 80 %, las molestias habían persistido por más de un año. Se realizaron controles en intervalos de tres meses mediante una escala de dolor. En total, seis pacientes (23 %) presentaron una remisión completa del dolor, 13 (50 %) una remisión parcial y siete pacientes (27 %) no mostraron cambios en la intensidad del dolor. No se observaron efectos secundarios relevantes; sólo un caso desarrolló un eritema transitorio. Micke et al. publicaron en 2017 [515] 27 casos de pacientes ≥ 70 años, de los cuales, tras un seguimiento medio de 29 meses (3–39), el 69,2 % estaba libre de dolor o presentaba una reducción significativa del mismo. Kaltenborn informó sobre 60 casos con una tasa de respuesta del 70 % a los 3 meses, de los cuales el 37 % estaba libre de dolor [386]. Bartmann [47], en el marco de una tesis doctoral, informó sobre 70 casos, de los cuales tras un seguimiento medio de 24 meses (3–40), el 29,9 % estaba libre de dolor, el 16,4 % presentó una mejora significativa, el 19,4 % una mejora leve, el 29,9 % permanecía sin cambios y el 4,5 % había empeorado. Los resultados de esta tesis fueron posteriormente incluidos en una publicación original de 2018 [519].

Concepto de dosificación/tecnología de la radioterapia.

Por analogía con el tratamiento de otras enfermedades degenerativo-inflamatorias, se utilizan dosis individuales de 0,5 a 1,0 Gy; las dosis totales por serie son, por tanto, de 3,0 a 6,0 Gy. Dado que existe la posibilidad de remisiones espontáneas, los síntomas deben persistir durante al menos tres meses antes de iniciar la RT. Debido a la proximidad, se debe tener cuidado para maximizar la protección de

las gónadas, en particular en edad reproductiva, y se debe adoptar un enfoque crítico de las indicaciones.

En cuanto a la técnica de irradiación, debe garantizarse la inclusión segura de las bolsas glútea mayor superficial y profunda, primaria y secundaria; además, debe incluirse caudalmente la bolsa glúteo-femoral, que puede tener una extensión de hasta 7 cm en sentido craneocaudal en caso de inflamación pronunciada [826]. Para el tratamiento con un acelerador lineal, se recomiendan campos opuestos, que deben ajustarse en el simulador; las energías de fotones de 6-10 MV permiten una distribución homogénea de la dosis. Para determinar con precisión el tamaño de la bolsa puede considerarse la planificación de la radioterapia con apoyo de TC o la realización previa de una RM diagnóstica de la región de la cadera. Los valores empíricos recogidos en la bibliografía se limitan a la irradiación con ortovoltaje; para conseguir una distribución de dosis lo más homogénea posible, deben utilizarse 2-3 campos (vddv + lateral).

4.2.1.7 Recomendación

Se puede realizar radioterapia si está indicada.

Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C

4.2.2. Radioterapia para la fascitis plantar

4.2.2.1 Definición

Cambio inflamatorio de la aponeurosis plantar con formación de un espolón óseo en el borde distal del calcáneo, dolor e incapacidad para caminar debidos a la propia inflamación, así como a la presión del espolón sobre las estructuras de los tejidos blandos de la planta del pie.

4.2.2.2 Epidemiología

La incidencia es de aproximadamente el 8 - 10 %, en particular el 10 % de los corredores están afectados. Las mujeres son más frecuentemente afectadas que los hombres, con un pico de edad por encima de los 40 años [520].

4.2.2.3 Etiología

El mecanismo subyacente es una pronación anormal del retropié. Esto puede verse favorecido, por ejemplo, por malformaciones de la parte inferior de la pierna y del pie como la tibia vara, el pie equino y una posición vara en el pie, pero también por la obesidad, la práctica de deportes de forma inadecuada y el uso de calzado incorrecto [520].

4.2.2.4 Patogénesis

El estiramiento excesivo de la aponeurosis plantar provoca microtraumatismos, sobre todo en la inserción proximal del tendón del calcáneo. Aquí se desarrolla una inflamación crónica que, en última instancia, favorece la formación del espolón óseo [520].

4.2.2.5 Diagnóstico

Anamnesis

Además de la historia clínica general, se debe registrar la duración del dolor, el tratamiento previo realizado y la carga deportiva y laboral sobre el talón. En particular, debe preguntarse qué momentos mejoran o empeoran los síntomas de dolor.

Exploración

La exploración ortopédica y la radiografía convencional son esenciales. La ecografía, la gammagrafía ósea y la resonancia magnética [412] pueden realizarse opcionalmente si el diagnóstico básico no está claro.

Deben utilizarse cuestionarios estandarizados para registrar los síntomas, por ejemplo el cuestionario GCGBD correspondiente [556].

Clasificación

Aquí también se recomienda el uso de una puntuación estandarizada, por ejemplo, la puntuación de calcaneodinia según Rowe [556,655].

4.2.2.6 Opciones terapéuticas diferentes a la radioterapia

Metaanálisis resumido de Salvioli et al. 2017 [664]: Efectos positivos de ondas de choque, láser, ortesis, tratamiento de radiofrecuencia guiado por ecografía, tratamiento con agujas y taping frente a placebo, evidencia de moderada a baja.

Metaanálisis individuales (extractos):

- Plasma rico en plaquetas frente a inyecciones de corticoides (Yang et al., 2017, [830])
- Inyecciones de corticoides (David et al., 2017 [142])
- Tratamiento con ondas de choque extracorpóreas (Sun et al., 2017, [748], Lou et al., 2017, [484])
- Inyecciones de toxina botulínica A (Tsikopoulos et al. 2016, [765])
- Plantillas/ortosis (Lee et al., 2009, [464], Hawke et al., 2008, [295])
- En general, evidencia de moderada a baja; los mejores datos aún están disponibles para la terapia con ondas de choque y las ortosis.

4.2.2.7 Radioterapia

Mecanismo de acción de la radioterapia

Aún no se comprende del todo. En el pasado, se suponía una influencia sobre el endotelio, el pH tisular y el sistema nervioso autónomo, así como una liberación de enzimas. En estudios más recientes, se cree que influye en la función de los macrófagos, la apoptosis y la secreción de citoquinas (especialmente TGFβ1). Disminución de la adherencia de los macrófagos al endotelio. Aumento de la muerte celular inducida por la actividad de las células polimorfonucleares. Disminución de la adhesión de los granulocitos a las células endoteliales. El máximo efecto antiinflamatorio se consigue con una dosis única de 0,3-0,7 Gy [21, 234,323,643,647,649].

Indicación de la radioterapia

Espolón calcáneo doloroso con una historia de más de 3 meses. En general, los pacientes menores de 40 años no deben ser tratados con radioterapia. Los pacientes de entre 30 y 40 años pueden ser tratados con radioterapia si se han agotado sin éxito todos los métodos conservadores. Se requieren pruebas clínicas y radiológicas del espolón calcáneo [556].

Técnica de radioterapia

Terapia con ortovoltaje con campo plantar de pie. Atención: Bolus en el borde lateral, dorsal y medial del talón, la dosificación debe ajustarse a una profundidad uniforme.

Alternativamente, fotones de 4-6 MV de un acelerador lineal a través de campos opuestos laterales, dosificación según ICRU en el centro del talón.

Dosis

Dosis total de referencia 3,0-6,0 Gy, dosis única 0,5-1,0 Gy, 2 veces por semana. Debe preferirse una dosis única de 0,5 Gy basándose en los resultados radiobiológicos mencionados y de acuerdo con el trabajo de Ott et al [579].

Resultados retrospectivos

Clasificación de los resultados según von Pannewitz [589]

Con este tipo de radioterapia se puede conseguir un alivio del dolor en el 13-81% de los pacientes, y un alivio del dolor en el 7-70% de los pacientes (resumido en [520]).

Estudios retrospectivos recientes: Mücke et al, 2007, [535], factores pronósticos positivos: pacientes con una sola serie de tratamiento, edad >58 años, tratamiento de alto voltaje.

Badakhshi et al. 2014 [30], Koca et al. 2014 [428] y Uysal et al. 2015 [773] muestran ausencia de dolor en al menos el 58% de los pacientes.

Hermann et al. 2013 [301]: no hay influencia del tamaño del campo de tratamiento en el alivio del dolor.

Hautmann et al. 2014 [294]: Efecto positivo de la rerrradiación tras el fracaso del tratamiento inicial.

Estudio Patterns-of-care:

- Micke et al. (2004, [516])

Estudios aleatorios:

- Heyd et al., 2001, [319]: 3,0 Gy/0,5 frente a 6,0 Gy/1,0 Gy, 2 veces por semana en cada caso, sin diferencias significativas.
- Niewald et al. 2012 [555]: Seguimiento 48 semanas. 6,0 Gy/1,0 Gy vs. 0,6 Gy/0,1 Gy, 2 x por semana en cada caso, la dosis más alta es muy superior en su eficacia.
- Ott et al. 2013, 2014 [579,580]: Mediana de seguimiento 32 meses: 6,0 Gy/1,0 Gy vs 3,0 Gy/0,5Gy cada 2 x/semana, resultados idénticos. Consecuencia: reducción de la dosis a 3,0/0,5Gy en la mayoría de las instituciones.
- Niewald et al [553], Prokein et al. 2017 [620]: Seguimiento 48 semanas: 6,0 Gy/1,0 Gy 2x/semana frente a 6,0 Gy/0,5 Gy 3x/semana: resultados idénticos, no se pudo demostrar la influencia del fraccionamiento en los pacientes.

Comparación aleatoria con métodos alternativos:

- Canyilmaz et al, 2014 [108]: Radioterapia frente a infiltraciones con corticoides: mediana de seguimiento 12,5 meses, radioterapia superior.
- Gogna et al, 2016 [255]: Radioterapia frente a plasma rico en plaquetas: seguimiento 6 meses: mismos resultados.

4.2.2.8 Resumen

La radioterapia debe indicarse si hay síntomas correspondientes y pruebas clínicas y de imagen. Se recomienda la radioterapia con una dosis total de referencia de 3,0(-6,0 Gy) con fracciones individuales de 0,5(-1,0 Gy), 2-3 veces por semana.

La radioterapia es posible mediante terapia de ortovoltaje o fotones de baja energía provenientes de un acelerador lineal. Se puede conseguir un alivio del dolor sin efectos secundarios en hasta el 90 % de los pacientes.

4.2.2.9 Resumen y recomendaciones

La radioterapia debe realizarse si está indicada.

Nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A

4.2.3. Radioterapia para el síndrome del codo doloroso

4.2.3.1 Definición

El síndrome del codo doloroso es una irritación adquirida que cursa con cambios degenerativos en el tejido conjuntivo en las zonas de inserción de los tendones musculares en el área del epicóndilo humeral radial o del epicóndilo humeral cubital.

Como sinónimos se utilizan tendinopatía insercional, tendinopatía, tendinitis y epicondilitis [62]; en el caso de síntomas de dolor lateral, también epicondilopatía humeri radialis, calambre del escritor [657], codo del tenista, y en el caso de localización medial, epicondilopatía humeri ulnaris y codo del golfista o del lanzador.

4.2.3.2 Epidemiología

La prevalencia del síndrome del codo doloroso en la población adulta general mayor de 40 años es del 1-4% [720]. Es más frecuente entre los 40 y los 60 años [152,281,720, 824]. No hay diferencias claras en la distribución por sexos, pero la mayoría de los estudios parten de la base de que las mujeres tienen más probabilidades de desarrollar la afección [200,461,719,720,824]. En una comparación directa por sexos, el dolor se produce con más frecuencia radialmente y en el lado dominante [281,314,640,718]. No se presuponen factores socioeconómicos influyentes [162,281].

4.2.3.3 Etiología y patogénesis

Las hipótesis patogénicas comunes se basan en la idea de que la sobrecarga mecánica, los movimientos cíclicos, repetitivos e intensos bajo tensión excéntrica conducen a un tipo de fatiga del tejido, a daños estructurales submicroscópicos y a cambios inflamatorios, inflamatorios-degenerativos, degenerativos o microtraumáticos y luego reparativos-degenerativos [511].

Se han descrito signos de lipoidosis, hialinización, fragmentación de las fibrillas tendinosas, calcificación, necrosis y fibrosis en las inserciones tendinosas que se correlacionan morfológicamente con los síntomas [622,681,682]. Además, en este contexto también se ha descrito una proliferación vascular y celular patognomónica [441,616,630,667]. Las roturas tendinosas pueden ser interpretadas como una consecuencia del proceso de degeneración [681].

4.2.3.4 Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Anamnesis

El síntoma principal es el dolor articular dependiente de la carga, por ejemplo al agarrar o transportar y sostener cargas. En algunos casos, este dolor puede llegar a dificultar gravemente las actividades cotidianas, como dar la mano o levantar una taza. Además del dolor asociado con el esfuerzo, también se menciona el dolor nocturno y en reposo. En la historia clínica, los pacientes suelen contar que realizan actividades poco habituales (por ejemplo, cargar un bebé en brazos) o repetitivas (por ejemplo, en un puesto de trabajo con ordenador) [652].

Examen clínico

El síntoma característico para el diagnóstico es el dolor localizado en la zona del epicóndilo radial o cubital del húmero [720]. Los síntomas de dolor pueden irradiarse proximal y distalmente a lo largo del brazo [116]. La exploración clínica suele revelar una función sin restricciones con respecto a la flexión y la extensión. La pronación, especialmente contra resistencia, suele estar restringida por el

dolor. No son típicos signos de inflamación apreciables externamente, déficits motores o sensoriales asociados ni trastornos circulatorios.

Exploraciones especiales:

- Thompson Test [314]
- Prueba de extensión del dedo medio [314]
- Extensión forzada [314]
- Elevación de la silla o prueba de la silla [314]

Diagnóstico por imagen y estadificación

En caso de síntomas de dolor persistente, una radiografía convencional del codo en dos planos forma parte de la exploración diagnóstica básica, sobre todo para evitar pasar por alto procesos neoplásicos accidentales [123]. Sin embargo, en la mayoría de los casos, las imágenes muestran hallazgos normales apropiados para la edad. En ocasiones, se encuentran calcificaciones en la inserción del tendón. La resonancia magnética es adecuada para obtener imágenes adicionales y visualizar cambios inflamatorios, además de imágenes óptimas de los tejidos blandos [671, 795].

No existe una estadificación ampliamente aceptada del síndrome del codo doloroso.

4.2.3.5 Otras opciones terapéuticas

- Evitar la sobrecarga mecánica crónica
- Terapia con ondas de choque extracorpóreas [67,679]
- Iontoforesis [67,369]
- Láser [67,68,685]
- Aplicaciones fisioterapéuticas [67,571]
- Acupuntura [67.685.761]
- Vendajes [67.679]
- Inyecciones de corticosteroides [661,679,824]
- Inyecciones de bótox [235.384]
- AINE [67.679]
- Terapia celular [132.564]
- Terapia quirúrgica [116.128.416]

4.2.3.6 Radioterapia

Resultados de la radioterapia

Entre 1923 y 2011, se comunicaron los resultados tras la radioterapia para el síndrome del codo doloroso en más de 2000 pacientes. La mayoría de las publicaciones describieron una respuesta al tratamiento en $\geq 70\%$ de los casos. Más detalles en la tabla 6.

Indicación

La radioterapia antiinflamatoria a dosis bajas para el síndrome del codo doloroso debe recomendarse y llevarse a cabo como una opción de tratamiento eficaz si las terapias conservadoras no conducen al éxito deseado, tienen demasiados efectos secundarios o están contraindicadas y la cirugía no es apropiada, posible o deseable [317,696].

Definición del volumen de tratamiento

El volumen diana debe incluir todo el epicóndilo lateral o medial con las estructuras óseas y musculares vecinas. Para la radioterapia, el volumen a tratar se determina utilizando un simulador o una planificación en 3D. Debido a la localización extraarticular del epicóndilo, no es necesario incluir toda la cápsula articular.

Técnica de irradiación

En función de la localización del dolor, se emplea un campo fijo en el aparato Ortovoltaje en la zona del epicóndilo lateral o medial del húmero.

En el acelerador lineal, la irradiación se realiza mediante campos opuestos y utilizando fotones de baja energía. El punto de referencia de la dosis se halla a lo largo del eje central, a medio diámetro de la profundidad de la articulación. La dosis por fracción única es de 0,5 Gy, la dosis total por serie es de 3,0 Gy. La radioterapia debe realizarse 2-3 veces por semana. Los tamaños habituales de los campos de radiación son 7x7, 6x8 y 10x10 cm. Si el dolor persiste, es posible realizar una segunda serie de radioterapia al cabo de 10-12 semanas.

Evaluación de la respuesta terapéutica

Al evaluar la respuesta al tratamiento tras la radioterapia para el síndrome del codo doloroso, el criterio de valoración principal es el alivio del dolor. La evaluación rutinaria de la remisión del dolor debe realizarse mediante la escala visual análoga (EVA) y la puntuación de Pannewitz [589,590]. Exámenes funcionales más exhaustivos, como el método cero neutral [753], la prensión de Thompson [314], la prueba de extensión del dedo medio [314], la extensión forzada [314], la prueba de elevación de la silla (Chair-Test) [314], o la puntuación de Morrey modificada [531] pueden ser útiles.

4.2.3.7 Recomendación

La radioterapia debe realizarse si está indicada.

Nivel de evidencia 2c, grado de recomendación B

Ref.	Año	Casos (n)	Técnica	Tasa de respuesta [%]	RC [%]	RP [%]	NC [%]
Gütig C. [273]	1923	15	Ortovoltaje	93	33	60	7
Mustakallio et al. [541]	1939	18	Ortovoltaje	96	82	14	4
Cocchi U. [125]	1943	22	Ortovoltaje	59	41	18	41
Canigiani [107]	1946	23	Ortovoltaje	87	70	17	13
Morvay E. [532]	1953	102	Ortovoltaje	94	94	-	6
Hess et al. [305]	1955	65	Ortovoltaje	89	54	35	11
Pizon P. [612]	1957	10	Ortovoltaje	100	80	20	-
Reinhold et al. [633]	1961	212	Ortovoltaje	90	58	32	10
Keim H. [400]	1965	4	Ortovoltaje	25	-	-	75
		3	Co-60	100	-	-	-
Wieland et al. [812]	1965	15	Ortovoltaje	87	74	13	13
von Pannewitz G. [592]	1970	43	Ortovoltaje	90	52	38	10
Zschache [840]	1972	150	Ortovoltaje	69	5	64	31
Keinert et al. [401]	1975	639	Ortovoltaje	84	64	20	16
Görlitz et al. [259]	1981	50	Ortovoltaje	84	54	30	16
Mantell B.S. [494]	1986	30	Ortovoltaje	47	40	7	53
Gärtner et al. [240]	1988	26	Ortovoltaje	50	-	-	50
		44	Co-60	64	-	-	36
Kammerer et al. [388]	1990	299	Ortovoltaje	73	16	57	27
Sautter-Bihl et al. [669]	1993	11	Co-60	91	64	27	9
Schäfer et al. [674]	1996	30	Cs-137	75	57	18	25
Heyd et al. [314]	1997	45	Co-60	69	16	53	31
Seegenschmiedt et al. [696,700]	1998	85	Ortovoltaje	91	54	37	8
Ott et al.[577]	2012	199	Ortovoltaje	91	18	73	9
Ott et al.[578]	2014	199	Ortovoltaje	94	51	43	6
Leszek M et al. [469]	2015	50	Megavoltaje	70	-	-	-

Tabla 6. Resultados tras el tratamiento con radioterapia para el síndrome del codo doloroso.

4.3. Procesos hiperproliferativos

4.3.1. Radioterapia para la enfermedad de Dupuytren

4.3.1.1 Introducción

La contractura de Dupuytren o enfermedad de Dupuytren (M.D.), en inglés: Dupuytren's Disease (DD), es una enfermedad hiperproliferativa del tejido conjuntivo y del tejido adiposo subcutáneo, originada en la aponeurosis palmar de una o ambas manos, con induración del tejido conectivo en la palma y una extensión gradual hacia las áreas de los dedos. La enfermedad lleva el nombre del anatomista francés Baron Guillaume Dupuytren (1777-1835), aunque fue descrita previamente por Felix Platter (1614) y Astley Cooper (1824) [177,178]. Debido al endurecimiento y la contracción gradual de la aponeurosis palmar, se forman nódulos y cordones fibrosos rígidos, que a largo plazo causan graves limitaciones funcionales de la mano y los dedos, y, debido a la contractura en flexión, limitaciones en la vida laboral y recreativa. De manera correspondiente, la enfermedad de Ledderhose (M.L.), en inglés: Ledderhose Disease (LD), se refiere a una enfermedad hiperproliferativa similar del tejido conjuntivo y el tejido adiposo subcutáneo, que se origina en la aponeurosis plantar de una o ambas plantas de los pies, con ocasional extensión hacia la zona del antepié y los dedos. [12,28,95,124,462,485,522,526,534,610,624,678,786,828,833].

4.3.1.2 Epidemiología y Etiología

El M.D. se manifiesta de diversas formas, con preferencia en el área inervada por el nervio ulnar, afectando principalmente el cuarto y quinto dedo de la mano. Sin embargo, también existen formas radiales y polimórficas mixtas de M.D. A lo largo de la vida, la enfermedad se manifiesta en la mayoría de los casos de forma bilateral; alrededor del 10-15% de los pacientes con enfermedad de Dupuytren también presentan enfermedad de Ledderhose, mientras que en pacientes con M.L. primario, el 25-30% también presenta M.D. Por ello, es recomendable siempre interrogar a los pacientes sobre la afectación en manos y pies, y realizar una inspección y palpación completa de todas las extremidades en la primera consulta.

La enfermedad afecta predominantemente a la "raza caucásica", aunque también se presenta fuera de este grupo étnico. En las naciones industrializadas de Occidente, la prevalencia es del 1-3%, alcanzando hasta el 17% en ciertas regiones (por ejemplo, en Irlanda y algunas zonas de Francia). El riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta con la edad, especialmente a partir de los 40 años. Los hombres son generalmente tres veces más propensos a padecerla que las mujeres. Hasta la fecha, no se ha encontrado correlación con la lateralidad de la mano; sin embargo, en la mayoría de los casos, la afección se vuelve bilateral con el tiempo. Las causas de la enfermedad siguen siendo objeto de debate. No obstante, se conoce un mayor riesgo en casos con antecedentes familiares positivos (de primer o segundo grado), abuso de alcohol y nicotina, enfermedades hepáticas (especialmente cirrosis), diabetes mellitus, epilepsia o el uso de medicamentos antiepilépticos, así como la presencia de otras fibromatosis como la enfermedad de Ledderhose y la enfermedad de Peyronie, la formación de queloides postoperatorios y el síndrome de "hombro congelado" (frozen shoulder). [91,485,503,522,540,698,707,828].

4.3.1.3 Patogénesis y Clasificación

Histopatológicamente y clínicamente, se pueden distinguir tres etapas de la enfermedad (según Luck), las cuales son relevantes para el tratamiento con radioterapia. [485]:

- (1) En la fase de proliferación, se observa inicialmente un aumento de células inflamatorias y, especialmente, de fibroblastos altamente proliferativos, lo que conduce a una mayor formación de colágeno tipo I. Al mismo tiempo, se observa un incremento en la presencia de

macrófagos y células inflamatorias perivasculares [18]. Esta fase de la enfermedad es radiosensible debido a la influencia radiogénica sobre las células inflamatorias y los fibroblastos proliferativos.

- (2) En la fase de involución, predominan los procesos reparativos. Se produce una acumulación de miofibroblastos en el tejido fibrinoso de los haces de fibras, lo que inicia la formación de nódulos y cordones. Esta fase es sólo ligeramente radiosensible y su efecto se limita a la inhibición de la proliferación de los fibroblastos presentes.
- (3) En la fase residual, cesa la actividad de los fibroblastos, el colágeno depositado madura, lo que provoca un endurecimiento del tejido conjuntivo afectado, y finalmente lleva a contracturas en flexión y a una mayor formación de cicatrices en los dedos afectados. Esta fase de la enfermedad no es adecuada para la radioterapia.

En la enfermedad de Dupuytren (M.D.), además de los fibroblastos prominentes, los llamados miofibroblastos representan una particularidad. Gabbiani et al. detectaron por primera vez los miofibroblastos en el tejido afectado por Dupuytren [232]. Estas células, relacionadas con las células musculares lisas, son fibroblastos modificados con miofilamentos intracitoplasmáticos. La procedencia histogenética de los miofibroblastos no está aclarada. Se ha planteado una proliferación de células endoteliales capilares que migran como pericitos y proliferan en la fascia, especialmente de manera perivascular [756]. El estadio clínico de la enfermedad se evalúa según Tubiana et al. [766]. Esta clasificación, importante para la práctica clínica, se basa, entre otros aspectos, en la magnitud del déficit de extensión en las articulaciones metacarpofalángica (MP) e interfalángica proximal (PIP) afectadas (ver Tabla 9).

Grado 0:	sin cambios (visibles), posiblemente solo síntomas tempranos sin indicación para RT	
Grado N:	nódulo sin contractura flexora	muy buena indicación para RT
Grado N/I:	contractura flexora de 1° a 10° con Nódulo	alta efectividad de la RT
Grado I:	contractura flexora de 11° a 45° con Nódulo	baja efectividad de la RT
Grado II:	contractura flexora de 46° a 90° con Nódulo	sin efectividad de la RT
Grado III:	contractura flexora de 91° a 135° con Nódulo	sin efectividad de la RT
Grado IV:	contractura flexora de >135° con Nódulo	sin efectividad de la RT

Tabla 7. Clasificación clínica por etapas de la enfermedad de Dupuytren y su relevancia para la indicación de radioterapia.

Esta clasificación, donde hay varios grados antes del II, es actualmente utilizada solo por los radioterapeutas para mejorar la indicación [398]. En cambio, para los cirujanos de mano, los déficits funcionales recién a partir de 30° son relevantes para la indicación de intervenciones invasivas (por ejemplo, fasciotomía percutánea con aguja).

4.3.1.4 Opciones terapéuticas

Sin tratamiento alguno, se observaron tasas de progresión clínica (aumento de nódulos y cordones, déficit angular de los dedos) superiores al 50% en las etapas tempranas después de más de seis años [51,193].

Procedimientos no quirúrgicos

Además de una actitud de espera (estrategia de "Wait and See") hasta que sea necesario un tratamiento quirúrgico, en las fases iniciales es posible reducir los factores de riesgo (por ejemplo, abstinencia de nicotina y alcohol), cambios en la medicación (por ejemplo, suspender el condroitín

sulfato o medicamentos antiepilépticos de ser posible) y, en su caso, la administración de medicamentos preventivos (como la vitamina E). Hasta la fecha, los tratamientos conservadores locales no han mostrado efectos duraderos. La administración sistémica de medicamentos, se considera ineficaz, y carece de estudios controlados y aleatorizados a largo plazo.

La eficacia de la radioterapia local percutánea para evitar la progresión en la fase inicial de la enfermedad de Dupuytren (M.D.) está respaldada por numerosos estudios clínicos de fases 1-2 (ver Tabla 9) [4,205,300,306,398,430,487,698,699,707,788,799], aunque solo un número limitado de estudios controlados de fase 3 proporciona evidencia concluyente.

Procedimientos quirúrgicos

Los enfoques quirúrgicos se consideran efectivos, ya que, en principio, solo se aplican cuando la función de la mano está limitada, con el objetivo de corregir los déficits funcionales. Los trastornos funcionales en la vida cotidiana y un déficit de extensión funcional a partir de 30° a 45° son indicaciones generalmente aceptadas para procedimientos quirúrgicos, cuyo objetivo es la mejora funcional. Hasta ahora, no es posible curar la enfermedad mediante métodos quirúrgicos. Estos procedimientos están reservados para las etapas avanzadas de la enfermedad y se consideran la última opción de tratamiento.

Existen dos enfoques diferentes: además de los procedimientos mínimamente invasivos (fasciotomía con aguja), también se consideran intervenciones abiertas más extensas, como la fasciectomía parcial para lesiones limitadas o la fasciectomía completa para casos muy avanzados; estos procedimientos se consideran bien evaluados y establecidos en cirugía de mano y cirugía plástica [193,244,340,457,503,526]. Sin embargo, no existen estudios aleatorizados que comparen los distintos procedimientos quirúrgicos. En general, los tratamientos quirúrgicos en la mano presentan una tasa de complicaciones significativa, de entre el 15 y el 20% [151]. Además, a largo plazo, entre el 30% y el 50% de los pacientes presentan una nueva progresión o recurrencia de la enfermedad dentro o fuera del área operada.

Inyección de enzima (colagenasa)

Desde hace dos décadas, en Estados Unidos se ha desarrollado un método no quirúrgico para tratar la enfermedad de Dupuytren, en el cual se inyecta una enzima específica del tejido conjuntivo (colagenasa clostridial) en el cordón de Dupuytren en etapas avanzadas (contractura avanzada) para disolverlo parcialmente y, luego, "romperlo" mecánicamente. Dado que los cordones de tejido conjuntivo endurecido están compuestos predominantemente de colágeno, el enzima colagenasa inyectada puede descomponerlos en pocas horas; generalmente, al cabo de 24 horas, se realiza el primer intento de romper o desgarrar el cordón afectado manual y mecánicamente, de manera similar a la fasciotomía con aguja. Los estudios controlados de fase 1-2 mostraron que en la mayoría de los casos, incluso los dedos fuertemente curvados pudieron extenderse casi por completo después de un mes. Por ello, la inyección enzimática se considera un método efectivo y una posible alternativa a la cirugía de mano; parece tener un efecto duradero, aunque aún faltan pruebas estadísticas concluyentes sobre su efecto a largo plazo [408]. En conjunto, el tratamiento con colagenasa se ha consolidado gradualmente como una terapia mínimamente invasiva para el tratamiento monotópico y oligotópico de la enfermedad de Dupuytren, así como en los casos de recurrencia en el repertorio de la cirugía de mano [353].

Desde 2011, el tratamiento con colagenasa ha sido aprobado en Europa y Alemania (nombre del producto: Xiapex[®]). Sin embargo, este medicamento ha sido retirado del mercado en Alemania, aunque puede obtenerse del extranjero; no obstante, por motivos de costos, no todas las aseguradoras de salud lo cubren.

4.3.1.5 Radioterapia en fase inicial

Desde la perspectiva de la cirugía de mano, la radioterapia en la enfermedad de Dupuytren sigue siendo vista con escepticismo, en parte debido a la falta de evidencia a largo plazo demostrada en estudios clínicos [36,377]. Además, aún no se conocen completamente los mecanismos de acción radiobiológicos de las radiaciones ionizantes sobre los fibroblastos y miofibroblastos proliferativos en la fase inicial [641,656]. Por ello, es crucial explicar adecuadamente la radioterapia a los pacientes y a los médicos remitentes y aplicarla solo en el estadio correcto y con una indicación clínica clara.

La radioterapia puede, como tratamiento no quirúrgico, detener la progresión de la enfermedad en sus fases iniciales (estadios N y N/I). Las áreas afectadas de la palma de la mano o la planta del pie pueden irradiarse eficazmente con radiación superficial de rayos X blandos (por ejemplo, 125-150 kV) o electrones (4-6 MeV). Todas las regiones de la mano y el pie que no están afectadas se protegen individualmente con pantallas de plomo para excluirlas del campo de irradiación.

En el pasado, se han establecido diferentes esquemas de dosis para la radioterapia: en la irradiación fraccionada, se han administrado dosis individuales de 2-4 Gy, y la dosis total ha alcanzado entre 20 y 40 Gy en la práctica clínica. Sin embargo, hasta ahora solo existen unos pocos estudios clínicos con resultados a largo plazo (más de 5 años de seguimiento) o estudios con un grupo de control no tratado o tratado de otra manera, para determinar el momento óptimo de la radiación y el esquema de dosis más eficaz.

Para realizar la terapia con radiación, se requieren numerosos pasos estandarizados..

Anamnesis/Examinación físico

Dado el curso prolongado de la enfermedad, se recomienda llevar a cabo la historia clínica y el examen clínico de manera que se puedan utilizar para comparaciones a largo plazo y realizar una documentación sistemática, incluyendo documentación fotográfica.

Se adjuntan los formularios correspondientes para la recopilación de antecedentes y documentación de hallazgos. Se aconseja siempre registrar fotográficamente el patrón de afectación en relación con los campos de irradiación elegidos, de manera que, en el futuro, las posibles reacciones agudas y/o crónicas por radiación y los posibles recidivas dentro y fuera del campo de radioterapia (RT) puedan ser asignadas con precisión.

Los nódulos y cordones palpables se marcan habitualmente en la piel con un lápiz de color. Para obtener una imagen a escala 1:1, se puede realizar una fotocopia en una fotocopidora estándar o tomar una foto digital. Esto garantiza una comparación objetiva de los hallazgos durante el seguimiento a los 3, 12 y 36 meses después de la RT con el hallazgo inicial. Los síntomas subjetivos y los cambios en las molestias pueden documentarse por escrito y en forma de tabla.

Indicación

La indicación para la radioterapia en la fase inicial de la enfermedad de Dupuytren (M.D.) está estrictamente vinculada a la presencia de una etapa temprana y una enfermedad actualmente activa; esto debe confirmarse ya sea a través del historial clínico con información detallada proporcionada por los pacientes o, en el transcurso posterior, mediante evidencia clínica y observación durante 3 a 6 meses. La indicación se basa en la fundamentación radiobiológica de que los fibroblastos y miofibroblastos proliferativos desempeñan un papel patógeno esencial en la progresión de la enfermedad.

La radioterapia no es adecuada en las etapas tempranas sin progresión demostrada, en la "fase de inactividad" tras varios años de estabilidad de la enfermedad, ni en casos de enfermedad avanzada (por ejemplo, con un déficit angular de $>30^\circ$), ya que el objetivo radiobiológico, los fibroblastos y miofibroblastos proliferativos, no está disponible ni activado en estas situaciones. Una nueva

estimulación de estas células a través de factores de crecimiento puede ocurrir, por ejemplo, después de un trauma o cirugía abierta de la mano, por lo que en estos casos un tratamiento postoperatorio con radiación ionizante podría ser beneficioso, como se ha demostrado en el tratamiento exitoso de queloides. Sin embargo, hasta la fecha, no existen estudios clínicos relevantes ni datos preliminares que permitan una indicación segura para la radioterapia en el contexto postoperatorio.

Documentación y planeamiento de la radioterapia

Antes del tratamiento, se proporciona siempre una explicación detallada al paciente sobre el carácter a largo plazo y prospectivo de la terapia. Es necesario abordar los posibles factores de riesgo (nicotina, alcohol), especialmente por el posible aumento de efectos secundarios radiogénicos. En principio, es conveniente informar sobre un leve aumento del riesgo de cáncer local a largo plazo en las áreas irradiadas [367]. Además, se destaca la necesidad de realizar exámenes de seguimiento regulares.

La radioterapia se basa en la extensión individual del hallazgo clínico objetivamente registrado en la palma de la mano o la planta del pie, incluyendo un margen de seguridad adecuado. La irradiación se realiza ya sea con ortovoltaje (con un voltaje de tubo de 125-150 kV) con un tubo de 10 x 15 cm sobre un campo de pie colocado palmar o plantar, a una distancia foco-piel de 30-40 cm, o con un acelerador lineal de electrones de 4-6 MeV con un bolus de 5 mm para ajustar la profundidad de la dosis. Las áreas no afectadas de la palma o la planta del pie se protegen individualmente con goma de plomo (en caso de terapia con ortovoltaje) o con un absorbente de plomo de 1 cm (para la irradiación con electrones). El área entre el D1 (pulgar) y el D2 (índice) generalmente no se irradia, ya que la funcionalidad del pulgar como oponente de los dedos es menos relevante que el déficit de extensión progresivo en los dedos D2 a D5. Las excepciones son, por ejemplo, pacientes con funciones manuales específicas o de alta demanda, como en el caso de los pianistas.

Como guía para definir el volumen a irradiar, se recomienda un margen de seguridad de 2 cm hacia proximal y distal, y de 1 cm hacia medial y lateral de los nódulos y cordones clínicamente visibles. Los límites del campo deben documentarse mediante un esquema o fotografía, ya que en el curso posterior de la enfermedad pueden ser necesarias otras medidas terapéuticas..

Conceptos de Dosis en Radioterapia

En el marco de un estudio de patrones de atención de la DEGRO AG para enfermedades benignas, se observó que en Alemania se aplican diferentes esquemas de radioterapia (RT) que han sido evaluados clínicamente en estudios. Se destaca que la mayoría de las instituciones emplean esquemas hipofraccionados con dosis por fracción más altas, superiores a 3 Gy, alcanzando dosis totales superiores a 30 Gy, lo cual está respaldado por estudios clínicos. Otro esquema comúnmente utilizado de 10 x 2 Gy durante 2 semanas, hasta un total de 20 Gy, tiene un respaldo limitado, sustentado sólo en un estudio clínico

Dado que la célula objetivo es el "fibroblasto/miofibroblasto" y el mecanismo diana es la "hiperproliferación", se presume que dosis por fracción más altas influyen de manera más favorable en la inhibición de la proliferación. Análisis radiobiológicos realizados por Brenner et al. respaldan esta idea, sugiriendo que en los procesos de enfermedad fibromatosa deben utilizarse dosis por fracción y totales más elevadas [91].

(1)	3 x 10 Gy → 30 Gy	con moulage de radio 1 vez al mes [204] (concepto histórico, actualmente no utilizado).
(2)	8 x 4 Gy → 32 Gy	(cada vez con 2 x 4 Gy/semana y una semana de pausa en el medio) durante 3 meses (concepto histórico, actualmente utilizado por dermatólogos).
(3)	7 x 3 Gy → 21 Gy	(cada 2 días por un periodo de 14 días) (hasta el momento evaluado solo en el marco de un estudio randomizado).
(4)	10 x 3 Gy → 30 Gy	(5 x 3 Gy en 2 series con 12 semanas de Pausa intermedia) durante 3 meses (Concepto frecuentemente utilizado, evaluado en un estudio randomizado monoinstitucional de gran escala).
(5)	10 x 2 Gy → 20 Gy	(5 x 2 Gy/semana) durante 2 semanas (Concepto frecuentemente utilizado, hasta el momento no evaluado de forma prospectiva).

Tabla 8. Conceptos de radioterapia publicados para la enfermedad de Dupuytren y su relevancia clínica

En este sentido, los resultados clínicos de los estudios de fase 1-2 realizados hasta la fecha y del estudio controlado de fase 3 desempeñan un papel crucial en la definición de los llamados "conceptos estándar" en radioterapia. Fuera de los datos publicados hasta ahora, en principio, no se puede recomendar ningún otro concepto de radioterapia, a menos que se pruebe de manera controlada en comparación con los conceptos conocidos hasta el momento.

4.3.1.6 Resultados clínicos generales de la radioterapia

En numerosos estudios monoinstitucionales no controlados de fase 1 y 2, principalmente de Europa y Alemania, se ha desarrollado con éxito el concepto de radioterapia profiláctica en la fase inicial de la enfermedad de Dupuytren (M.D.) [154,300,306,398,430,487,788,799,838]. Sin embargo, la radioterapia aún no ha logrado una aceptación internacional [465,575,746], lo cual puede deberse tanto a una infraestructura insuficiente (formación, experiencia) como a la falta de estudios controlados de fase 3 que refuercen su eficacia [36,377].

En un estudio de fase I/II, se trataron 206 pacientes (297 manos y 426 nódulos y/o cordones) con ortovoltaje (energía de 50 KV, 25 mA, filtro de 1 mm de Al, tubo redondo de 4 cm y una media de penetración de 15 mm) y un esquema de dosis de 2 x 4 Gy por semana, con intervalos de 3-4 semanas, alcanzando una dosis total de 32 Gy distribuidos en 8 semanas. En el seguimiento a largo plazo de hasta 27 años (mediana de 40 meses), 93 (45%) de los pacientes mostraron una reducción de síntomas, 72 (35%) una estabilización y 41 (20%) una progresión de los síntomas. La satisfacción subjetiva en una escala visual análoga de 10 puntos (0 = insatisfecho; 10 = extremadamente satisfecho) fue de 7.9 puntos en promedio. En total, 92 (22%) de los nódulos y/o cordones desaparecieron tras la radioterapia. Los efectos secundarios radiogénicos agudos incluyeron eritema en 42 (20%) pacientes, sequedad de piel en 82 (40%) y descamación de la piel en 8 (4%). Entre los efectos secundarios crónicos se observaron sequedad de piel en 41 (20%), atrofia cutánea en 7 (3%), pérdida de la actividad de las glándulas sudoríparas en 8 (4%), telangiectasias en 6 (3%), descamación en 5 (2%) y alteraciones sensoriales en 4 (2%) pacientes. Un factor pronóstico favorable fue una duración de los síntomas menor a 20 meses antes de la radioterapia. No se identificaron otros factores pronósticos [838].

Los análisis de seguimiento a largo plazo, especialmente los estudios de Erlangen y Essen, lograron demostrar de manera convincente la eficacia clínica a largo plazo de la radioterapia. Sin embargo, estos estudios también muestran que, con un intervalo de seguimiento prolongado, la respuesta al tratamiento disminuye, especialmente en los estadios avanzados I a IV, y a partir de un déficit de extensión de 10-30°, donde el proceso de la enfermedad es menos susceptible de ser modificado. Por lo tanto, la radioterapia se considera principalmente en estadios en los que aún no existen o solo hay limitaciones funcionales leves, y donde no hay tratamientos alternativos en competencia. Esta perspectiva y enfoque han sido adoptados por otros países y regiones de Europa, como el National

Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en Inglaterra, que establece las directrices de tratamiento para el National Health Service (NHS) en Inglaterra, Gales, Escocia e Irlanda del Norte [545].

Importancia del Estudio der Erlangen

El estudio de Erlangen desempeña un papel fundamental en la indicación y evaluación del seguimiento a largo plazo en pacientes con enfermedad de Dupuytren. Entre diciembre de 1982 y febrero de 2006, se reclutaron un total de 135 pacientes (208 manos) para el tratamiento y, desde 1985, se les realizó un seguimiento continuo para evaluar diversas influencias específicas del paciente y la enfermedad, así como parámetros pronósticos. No se plantearon preguntas específicas sobre el concepto de radioterapia; todos los pacientes recibieron el mismo esquema de dosis: 10 x 3 Gy en 2 series con un intervalo de 6-8 semanas, alcanzando una dosis total de 30 Gy. Se utilizó ortovoltaje con suficiente energía (120 kV; 20 mA; filtro de Al de 4 mm) y colimación individualizada (goma de plomo). La mediana de seguimiento fue de 13 años (rango: 2-25 años).

En comparación con la situación inicial previa al tratamiento, 123 casos (59%) se mantuvieron estables a largo plazo y 20 casos (10%) mejoraron, mientras que 65 (31%) presentaron una progresión. Según el estadio inicial, el 87% de los casos en el estadio N permanecieron estables o en regresión, en el estadio N/I el 70% se mantuvieron estables o en regresión, mientras que en los estadios avanzados I a IV la tasa de progresión aumentó significativamente a largo plazo a pesar de la radioterapia: el 62% en el estadio I y el 86% en el estadio II fueron progresivos. Dos tercios de los pacientes experimentaron una mejora de los síntomas, como ardor, picazón, presión y sensación de tensión.

Se observó una reacción leve de sequedad cutánea en el 32% de los pacientes. La radioterapia previa no aumentó la tasa de complicaciones peri- o post operatorias en los casos que requirieron cirugía posteriormente. Además, no se registró ningún caso de cáncer inducido por la radiación.

Importancia del Estudio de Essen

El estudio de Essen es actualmente el único estudio prospectivo, controlado y randomizado en el que se compara una muestra de control no tratada con dos diferentes conceptos de radioterapia (RT) a largo plazo. Entre enero de 1997 y diciembre de 2009, se reclutaron 489 pacientes (291 hombres y 198 mujeres) que fueron seguidos durante un mínimo de 5 años (rango: 5-13 años). Dado que muchos pacientes presentaban afectación bilateral, se evaluaron en total 718 manos. Según la clasificación de Tübiana, 470 manos (65,5%) estaban en el estadio N, 124 (17%) en el estadio N/I (déficit de 10°), 106 (15%) en el estadio I (déficit de 11°-45°), y 18 (2,5%) en el estadio II (déficit de 46°-90°). Tras informar a los pacientes sobre las distintas opciones (estrategia de observación o radioterapia), 83 pacientes (122 manos) optaron por la observación clínica, mientras que 406 pacientes (596 manos) eligieron la radioterapia y fueron asignados al azar a dos esquemas de dosis distintos:

- (1) 207 pacientes (303 manos) recibieron 10 x 3 Gy en 2 series de 5 x 3 Gy, con una pausa de 10-12 semanas, alcanzando una dosis total de 30 Gy.
- (2) 199 pacientes (297 manos) recibieron 7 x 3 Gy en una serie de 2 semanas, con 3 fracciones por semana.

La tasa de efectos secundarios agudos fue moderadamente mayor en el esquema de 7 x 3 Gy: una reacción de grado 1 según la CTC ocurrió en el 26,5% de los pacientes, y una reacción de grado 2 en el 2,5%. Las reacciones tardías, como la sequedad cutánea, se observaron en el 14% de los pacientes, sin casos de cáncer inducido por radiación.

Después de un seguimiento de al menos 5 años (media de 8,5 años), se observaron los siguientes resultados: 119 pacientes (16,5%) mostraron una remisión de los nódulos, cordones y/o síntomas; 383 (53%) permanecieron estables; y 206 (29%) presentaron una progresión clínica (aumento de nódulos o cordones, síntomas o déficit angular), que en 97 casos (13,5%) requirió cirugía. La tasa de progresión en el grupo de control no tratado fue del 60% y 30% fue operado. En comparación con el grupo de control, las tasas de progresión en los pacientes irradiados fueron significativamente menores: en el grupo de 21 Gy, la tasa de progresión fue del 24%, y el 12% requirió cirugía. En el grupo de 30 Gy, la tasa de progresión fue del 19,5%, y el 8% necesitó cirugía ($p < 0,0001$).

Estos resultados se mantuvieron consistentes en todos los aspectos de la enfermedad al comparar los grupos tratados con el grupo de control, como por ejemplo el número de nódulos y cordones, el déficit angular y diversos síntomas ($p < 0,01$). La progresión en el grupo de control fue en 63 Manos (52%), en el grupo irradiado con 21 Gy fue en 64 manos (22 %) y en el de 30 Gy fue en 49 Manos (16%). En total, 50 pacientes irradiados (8%) experimentaron una recurrencia o progresión dentro de la región irradiada y 114 pacientes (19%) fuera de esta. En el grupo de control, estas tasas fueron del 52% y el 28%, respectivamente. En caso de progresión después de la radioterapia, se pudo realizar una operación sin aumento de complicaciones o efectos secundarios (problemas relativos a la herida).

Los factores pronósticos univariantes y multivariantes para la progresión incluyeron: el abuso de nicotina (tendencia estadística), una duración de síntomas mayor a 24 meses antes de iniciar la radioterapia, el estadio de la enfermedad, el déficit angular y la afectación de varios dedos (todos con $p < 0,05$). El factor pronóstico independiente más importante fue el tratamiento en sí, con una clara ventaja entre los grupos tratados y no tratados, y un ligero beneficio para el grupo de 30 Gy en comparación con el de 21 Gy.

4.3.1.7 Declaraciones resumidas de la radioterapia para la enfermedad de Dupuytren (M.D.)

Si se aplican las consideraciones radiobiológicas y los resultados individuales de los estudios clínicos previos a la definición de un „Level of Evidence (LOE)“ y un „Grado de Recomendación (GdE)“ o „Grade of Recommendation (GOR)“ para la radioterapia, se obtienen las siguientes conclusiones.

Indicación

La indicación para la radioterapia se limita primariamente al „tratamiento profiláctico“ en el estadio inicial de „formación de nódulos“, sin déficit de extensión o con uno mínimo (máximo de 10 a 30°); los resultados clínicos confirman una baja respuesta en estadios avanzados. Por lo tanto, no existe „competencia“ ni „superposición de indicaciones“ entre la radioterapia y las intervenciones quirúrgicas. El objetivo del tratamiento es prevenir a tiempo un mayor avance de la enfermedad, evitar una (mayor) limitación funcional de la mano y, posiblemente, evitar una operación.

La radioterapia en la „fase inactiva“ de la enfermedad, sin progresión demostrable durante un período de 3 a 6 meses, no está indicada. En estos casos, siempre se recomienda una estrategia de *Wait & See* con controles anuales subjetivos y objetivos del estado clínico.

Actualmente no existen datos sobre la eficacia de la radioterapia tras una operación realizada para corregir un déficit funcional avanzado (estadios I a IV) con el objetivo de prevenir la formación temprana o tardía de nuevos nódulos o un nuevo déficit funcional. Tanto el momento adecuado como la dosis efectiva para este enfoque no están establecidos. En general, la radioterapia no se recomienda y, en casos individuales, debe coordinarse estrechamente con el cirujano. Este enfoque requiere estudios prospectivos randomizados a largo plazo.

Técnica de irradiación

Es fundamental garantizar una adecuada delimitación del volumen objetivo mediante una minuciosa evaluación previa, que puede incluir, si es necesario, técnicas de imagen (MRT, ultrasonido), y emplear una técnica de irradiación óptima. No se recomienda elegir un volumen objetivo demasiado pequeño ni demasiado grande. El volumen objetivo siempre se define según el hallazgo clínico actual e incluye un margen de seguridad adicional de 1-2 cm. Sin embargo, incluso con una técnica cuidadosa, pueden producirse nuevas progresiones o recurrencias dentro y fuera del volumen irradiado. Se pueden emplear tanto la técnica de ortovoltaje con una energía suficientemente alta (al menos 100-125 kV) como electrones (4-6 MeV) generados por un acelerador lineal en combinación con un bolus de 5 mm. Ambas técnicas son igualmente eficaces si se aplican correctamente. Además, se recomienda el uso de blindajes de plomo personalizados.

Concepto de irradiación

Los estudios clínicos realizados hasta ahora, incluidas numerosas investigaciones de fase 1-2 a largo plazo y un estudio controlado de fase 3, proporcionan actualmente la mayor evidencia a favor de la radioterapia en comparación con la estrategia de *Wait & See*.

Una comparación controlada directa entre los diferentes conceptos de dosificación muestra una ligera superioridad para dosis individuales de al menos 3 Gy y una dosis total mínima de 21 Gy. Para dosis individuales más bajas, como 2 Gy, o dosis totales de 20 Gy, la evidencia actual es insuficiente. El esquema de dosificación de 10 x 3 Gy en 2 series con un intervalo de 8-12 semanas tiene la mayor evidencia hasta la fecha.

Documentación y seguimiento

Los estudios clínicos realizados requieren un control de éxito a largo plazo. Por ello, se recomienda una documentación cuidadosa y estandarizada. La DEGRO AG Gutartige Erkrankungen ha desarrollado plantillas específicas para este propósito (ver anexo).

Es particularmente útil realizar una fotodocumentación antes del tratamiento y durante el seguimiento posterior (criterios de evaluación objetivos). Para registrar los síntomas y las limitaciones funcionales, son adecuados los cuestionarios preestructurados (ver anexo).

El período mínimo recomendado para evaluar el éxito de la radioterapia en el seguimiento es de 3 meses, aunque 6 y 12 meses son preferibles. El seguimiento a largo plazo puede realizarse anualmente mediante formularios, sin contacto directo con el paciente. En caso de nueva progresión o reacciones cutáneas inusuales, se recomienda una nueva evaluación inmediata por parte del radiooncólogo.

En general, se considera como recurrencia o progresión la aparición de nuevos nódulos y/o cordones o un aumento del déficit de extensión de 20-30° por dedo afectado.

Importancia de los estudios clínicos

Los resultados del estudio de Essen demuestran la ventaja de la radioterapia en casos de „enfermedad activa“ en estadios iniciales. Fuera de esta indicación, es necesario evaluar el posible uso de la radioterapia en el contexto postoperatorio, dado que se observan recidivas tempranas y tardías en estos casos. En casos individuales, después de la cicatrización completa, unas pocas semanas tras la cirugía (no inmediatamente después, como en el caso de los queloides), puede intentarse un tratamiento con una serie de radioterapia de 5 x 3 Gy (15 Gy). Sin embargo, este enfoque debe realizarse únicamente de forma interdisciplinaria y en coordinación con el cirujano tratante. Por ello, la DEGRO AG Gutartige Erkrankungen recomienda realizar un estudio específico para investigar este enfoque.

4.3.1.8 Recomendación

La radioterapia en la enfermedad de Dupuytren debe realizarse únicamente en el estadio inicial activo de la “formación de nódulos” (estadios N y N/I).

Grado de evidencia 2c, grado de recomendación B.

Observación: La radioterapia posterior a la fasciotomía con aguja, la inyección de collagenasa o las operaciones no ha sido evaluada hasta ahora y debería realizarse únicamente en el contexto de intentos terapéuticos individuales o como parte de un estudio clínico controlado y sistemático.

Estudio (Año)	Concepto de RT		Seguimiento
	Dosis por fracción	Dosis total	(Años)
Finney (1955) [205]	1-3x1.000 rad Ra-Mouflage	1.000 – 3.000 rad	desconocido
Wasserburger (1956) [799]	1-3x1.000 rad Ra-Mouflage	1.000 - 3.000 rad	“largo plazo”
Lukacs et al. (1978) [487]	(2x4 Gy) x 4 cada 4 semanas	32 Gy	desconocido
Vogt & Hochschau (1980) [788]	(2x4 Gy) x 4 cada 4 semanas	32 Gy	> 3 años
Hesselkamp et al. (1981) [306]	(2x4 Gy) x 4 cada 4 semanas	40 Gy	1 - 9 años
Köhler (1984) [430]	10x2 Gy 3- 5x / semana	20 Gy	1 - 3 años
Herbst et al. (1986) [300]	3-14x3 Gy 5x / semana; 2 RT-Serie	15 (30) 42 Gy	> 1,5 años
Keilholz et al. (1996 / 1997) [398]	10x3 Gy 5x / semana; 2 RT series	30 Gy	1 - 12 años; mediana: 6 años
Seegenschmiedt et al. (2001 y 2012) randomizado [698,699,706]	10x3 Gy versus 7x3 Gy versus solo observación	30 Gy 21 Gy	5 - 13 años; mediana: 8,5 años
Adamietz et al. (2000 / 2001); Betz et al. (2010) [4,64]	10x3 Gy 5x / semana; 2. RT-Serie	30 Gy	5 - 25 años; mediana: 12 años
Schuster et al. (2015) [690]	7 x 3 Gy (1 serie) o 10 x 3Gy (2 serien)	21 Gy 30 Gy	mediana: 30 meses
Zirbs et al. (2015) [838]	(2x4 Gy) x 4 cada 4 semanas	32 Gy	1 – 27 años mediana: 40 meses

Tabla 9. Conceptos de radioterapia / Dosis por fracción y total en la enfermedad de Dupuytren

Estudio (año)	Pacientes (casos)		Seguimiento	Resultados clínicos [N (%)]		
Autor (año)	(Estadio)	(N)	N(%)	„Regresión“	„Sin cambios“	„Progresión“
Finney (1955) [205]	43	sin datos	FU: NA 25 (58%) casos	15 / 25 (60%) „good functional result“		
Wasserburger (1956) [799]	213	sin datos	„long-term“ 146 (69%) pts	„long-term cure“ Stad. I: 62 of 69 (90%); Stad. II: 26 de 46 (57%); Stad. III : 10 de 31 (32%)		
Lukacs et al. (1978) [487]	106	(I: 140) (II: 18)	FU: NA 36 (23%) casos	I: 26 of 32 (81%) II: 3 of 4 (75%)	I: 6 / 32 (19%)	ninguno
Vogt & Hochschau (1980) [788]	(I: 98) (II: 4) (III: 7)	(154)	FU > 3 años 109 (63%) pacien.	I: 21 of 98 (21%) II: 1 of 4 (25%) III: --	I: 73 / 98 (74%) II: 2 / 4 (50%) III: 6 / 7 (86%)	I: 4 / 98 (4%) II: 1 / 4 (25%) III: 1 / 5 (20%)
Hesselkamp et al. (1981) [306]	46	(65)	FU 1 – 9 años 46 (53%) pacien.	total: 24 (52%)	total: 19 (41%)	total: 3 (7%);
Köhler (1984) [430]	31	(38)	FU 1 - 3 años 33 (87%) casos	total: 7 (21%)	total: 20 (61%)	total: 6 (18%)
Herbst et al. (1986) [300]	33	(46)	FU > 1,5 años 46 (100%) casos	ninguno	total: 45 (98%)	total: 1 (2%)
Keilholz et al. (1997) „Erlangen I“ [398]	96 paci 142 manos	(N: 82) (N/I: 17) (I: 30) (II: 13)	FU 1 – 12 años; mediana: 6 años	10(7%) mejora @ 3 meses, 130 (92%) estable, 2 (1%) en progresión Estadios: N: 99%, N/I: 88%, I: 77%, II – IV: 54% sin progreso 13 (23%) con progreso de los cuales 8 dentro del campo y 5 fuera del campo irradiado.		
Adamietz et al. (2001) „Erlangen II“ [4]	99 paci 176 manos	(N: 81) (N/I: 15) (I: 65) (II: 15)	FU 7 – 18 años; mediana: 10 años	estadios N: 84%, N/I: 67%, I: 35%, II – IV: 17% sin progreso		
Betz et al. (2010) „Erlangen III“ [64]	135 pa 208 manos	(N: 115) (N/I: 33) (I: 50) (II: 10)	FU 2 – 25 años; mediana: 13 años	20 (10%) mejora @ último seguimiento, 123 (59%) estable, 65 (31%) con progreso Estadios: N 87%, N/I: 70%, I: 38%, II – IV: 14% sin progreso		
Seegenschmiedt et al. (2001) „Essen I“ [706]	2 brazo A: 63 B: 66	(95) (103)	FU > 1 años todos (100%) paci	Subjetivo / Objetivo: 55 (56%) Síntomas 55 (53%) Síntomas	35 (37%) 39 (38%)	7 (7%) 9 (9%)
Seegenschmiedt et al. (2012) „Essen II“ [698,699]	2 brazo A: 303 B: 297 C: 122	N: 470 N/I: 124 I : 106 II : 18	mínimamente-FU > 5 años mediana: 8,5 años	A (30 Gy) progreso B (21 Gy) C (0 Gy)	49 (16%) 64 (22%) 63 (52%)	OP: 25 (8%) 35 (12%) 37 (30%)
Schuster et al. (2015) [690]	33 pac, 60 regiones: 45 manos, 15 pies		Mediana: 31 meses	Progreso local/recidiva 14/60 (23%) regiones; control local en 50 (83%) regiones. Mejora de los síntomas: Dolores 30 de 37 regiones (81%)		
Zirbs et al. (2015) [838]	206 paci 297 manos	nn	FU 1 – 27 años mediana: 40 meses	93 (45%) regresión, 72 (35%) estabilización y 41 (20%) empeoramiento de los síntomas.		

Tabla 10. Resumen bibliográfico: Resultados obtenidos hasta el momento con la radioterapia en la enfermedad de Dupuytren

4.3.1.9 Anexos de Documentación

Enfermedad de Dupuytren - Cuestionario de anamnesis	DEGRO-AG Enfermedades Benignas
--	--------------------------------------

Fecha del primer registro / /

Nombre y Apellidos: Fecha de Nacimiento: / /

Datos Generales:**N=No; S=Si**

¿Conoce a algún familiar con la enfermedad de Dupuytren? [] N [] S, ¿Quién?.....

¿Tiene las siguientes enfermedades? [] Enfermedad de Peyronie [] Enferme. de Ledderhose
 [] Nódulos de Garrod [] Cicatriz queloide

¿Tiene otras enfermedades? [] Diabetes [] Trastornos convulsivos
 [] Enfermedad hepática, cual?.....
 [] Trastorno circulatorio, cual?.....

¿Lesiones en la mano? [] N; [] S
 cuales?.....
 [] diestro, [] zurdo

¿Qué trabajo manual realiza cotidianamente? [] grueso [] fino

Profesión

Cuando empezaron los primeros signos de la enfermedad?.....(aproximadamente en meses)

Signos de la enfermedad	Mano derecha		Mano izquierda	
¿Cuál?		cuando?		cuando?
Picazón y ardor	[] N	[] S	[] N	[] S
Sensación de tensión	[] N	[] S	[] N	[] S
Sensación de presión al agarrar	[] N	[] S	[] N	[] S
Dolor en reposo	[] N	[] S	[] N	[] S
Dolor con el movimiento	[] N	[] S	[] N	[] S
Retracciones cutáneas	[] N	[] S	[] N	[] S
Nódulos palpables	[] N	[] S	[] N	[] S
Cordones palpables	[] N	[] S	[] N	[] S
Retracción de los dedos	[] N	[] S	[] N	[] S
otras molestias	[] N	[] S	[] N	[] S

Enfermedad de Dupuytren - Cuestionario de anamnesis

DEGRO-AG
Enfermedades
Benignas

¿Cree que los signos de la enfermedad han empeorado recientemente?

[] N [] S, en [] las últimas 4 Semanas:
 [] los últimos 3 Meses:
 [] los últimos 12 Meses:
 [] los últimos [] años:

¿Hubo en ese periodo un "estancamiento"? [] N [] S, cuánto tiempo?

¿Qué médicos ha consultado hasta ahora o a quién ha preguntado sobre la enfermedad?

[] Médico de Familia [] Especialista/Nombre:.....

Cuales terapias fueron realizadas hasta el momento para la/s mano/s?

Terapia:	Mano derecha	Mano izquierda
Medicamentos		
Corticoides [] N		
Alopurinol [] N		
Antirreumáticos/antiinflamatorios [] N		
Vitaminas [] N		
Enzimas [] N		
Emolientes [] N		
Otros [] N		
Operaciones: [] N		
Radioterapias: [] N		
Inyecciones locales: [] N		
Cremas Locales: [] N		
Otras Terapias:		

Enfermedad de Dupuytren - Seguimiento posterior	DEGRO-AG Enfermedades Benignas
--	--------------------------------------

Evita los siguientes factores:

- Cargas mecánicas pesadas (p. ej., levantar pesos).
- cargas físicas (p. ej., calor, frío).
- cargas químicas (p. ej., alcohol, otras sustancias irritantes).

Usa cremas/ungüentos diariamente (antes de dormir):

- Para mantener la piel hidratada según sea necesario.
- Para reponer regularmente la grasa de la piel.
- Para mantener la piel elástica a largo plazo.

Realiza ejercicios y pruebas mecánicas:

- Separación de los dedos (prueba la "amplitud de la mano/dedos").
- Extensión de toda la mano (apoyándola contra una pared).
- Prueba de la mano plana sobre una superficie ("Table Top Test").

Observa y documenta posibles cambios:

- Examina y registra el estado de las manos y los pies afectados.
- Cuenta el número de nódulos, cordones y otros cambios.
- Describe y/o fotografía todas las posibles modificaciones.
- Repite la evaluación cada 3 meses hasta 1 año después de la radioterapia, luego anualmente.

No dude en contactar con el Radiooncólogo si tiene preguntas, preferiblemente con fotos como referencia: ¡estamos aquí para su atención posterior!

4.3.2. Radioterapia para la enfermedad de Ledderhose

4.3.2.1 Hechos generales

El *Morbus Ledderhose* (M.L.), también conocido como enfermedad de Ledderhose o en inglés *Ledderhose Disease* (LD), pertenece, al igual que el *Morbus Dupuytren*, al grupo de las fibromatosis benignas. Recibe su nombre del cirujano alemán Georg Ledderhose y, por razones desconocidas, ocurre con menor frecuencia que el *Morbus Dupuytren*, aunque aparece en combinación con este último en el 10-20% de los casos. En el M.L., los nódulos, y en casos menos frecuentes las bandas fibróticas, se desarrollan principalmente en la zona de los dedos del pie desde el D1 (dedo gordo) hasta el D3, es decir, en la cara interna de la planta del pie. Inicialmente, pueden presentarse picazón, ardor y otras sensaciones como signos tempranos.

Los nódulos, al principio blandos y elásticos, suelen ser indoloros; sin embargo, con el tiempo aumentan de tamaño y se endurecen, lo que provoca dolor persistente. A medida que los nódulos crecen, pueden formarse conglomerados de nódulos que generan molestias significativas al caminar.

Mientras que en el M.D., la contracción de la mano es un signo típico a largo plazo (de ahí el nombre de *contracción de Dupuytren*), en el M.L. la contracción de los dedos del pie es poco frecuente, ya que otras fuerzas mecánicas influyen y las tensiones en los nódulos de la planta del pie son menores. Los nódulos de Ledderhose pueden alcanzar un tamaño considerable, mucho mayor que los de la palma de la mano, y su localización y volumen afectan la capacidad para caminar.

El mecanismo patogénético subyacente, es decir, la predisposición genética en combinación con un posible trauma o exposición a ciertos factores de riesgo, debe considerarse de manera análoga al M.D. Sin embargo, niños y adolescentes también pueden desarrollar un *Morbus Ledderhose* [12,111,143,180,201,254,277,370,394,453,743].

4.3.2.2 Clasificación por estadios

En el caso del *Morbus Ledderhose* (M.L.), la contracción de los dedos del pie no suele representar un problema importante, por lo que no es un criterio adecuado para la clasificación. Por esta razón, la clasificación se basa en características objetivas y fácilmente visibles o palpables. Esta clasificación no está tan orientada al desarrollo de la enfermedad, sino más bien a la evaluación de la indicación para un procedimiento quirúrgico. La primera clasificación fue propuesta por Sammarco y Mangone en el año 2000 [665].

Grado 1:	Enfermedad FOCAL (aislada) (= 1 nódulo) limitada a una pequeña área de la fascia plantar. SIN adherencia a la piel, SIN penetración profunda en la musculatura.
Grado 2:	Enfermedad MULTIFOCAL (= múltiples nódulos) con o sin propagación (distal o proximal). SIN adherencia a la piel, SIN penetración profunda en la musculatura.
Grado 3:	Enfermedad MULTIFOCAL (= múltiples nódulos) con propagación distal o proximal. CON adherencia a la piel O penetración profunda en la musculatura.
Grado 4:	Enfermedad MULTIFOCAL (= múltiples nódulos) con propagación distal o proximal. CON adherencia a la piel Y penetración profunda en la musculatura.

Tabelle 11. Klassifikation des Morbus Ledderhose

Sin embargo, esta clasificación tiene una importancia menor para la indicación de la radioterapia en comparación con el *Morbus Dupuytren* (M.D.), ya que la indicación para el tratamiento se basa casi exclusivamente en la sintomatología y el déficit funcional. Sin síntomas relevantes ni un déficit funcional significativo, la radioterapia no está indicada. En caso de duda, los procedimientos de

imagen, como la resonancia magnética [38] y el ultrasonido, pueden ser útiles para el diagnóstico, el diagnóstico diferencial y el seguimiento clínico a largo plazo.

4.3.2.3 Opciones generales de tratamiento

El diagnóstico correcto de la enfermedad es el paso más importante para una posible terapia, ya que no todo nódulo en la planta del pie es necesariamente un nódulo de Ledderhose, y por lo tanto, pueden considerarse otras terapias. Una consulta y evaluación especializada (ortopédica) es siempre necesaria antes de iniciar la radioterapia. Dado que el *Morbus Ledderhose* (M.L.) tiene las mismas o similares causas que el *Morbus Dupuytren* (M.D.), en principio están disponibles las mismas opciones terapéuticas. Sin embargo, los pies soportan una carga significativamente mayor en la vida diaria, y evitar el uso de una mano recién operada suele ser más fácil que el de un pie operado.

El objetivo del tratamiento es prevenir o reducir el crecimiento adicional de los nódulos, disminuir la inflamación asociada, aliviar el dolor local y preservar o mejorar la capacidad de caminar. Para mantener la capacidad de caminar, inicialmente se emplean métodos conservadores, como plantillas suaves para los zapatos o plantillas adaptables y plásticas para reducir el dolor al caminar. A veces, se utilizan almohadillas especiales con orificios para aliviar la presión en ciertas áreas, disminuyendo la carga sobre los nódulos. Además, se conocen los siguientes tipos de tratamientos.

- Inyecciones - Las inyecciones con triamcinolona, un corticosteroide, pueden ayudar a reducir el tamaño de los nódulos y aliviar el dolor. Sin embargo, el tratamiento debe repetirse cada 1-3 años, lo que puede causar efectos secundarios locales [605].
- Crioterapia - Este método congela profundamente los nódulos y el tejido circundante, causando la muerte de los nódulos en crecimiento. Sin embargo, no existen estudios a largo plazo, por lo que este procedimiento se considera experimental.
- Terapia con ondas de choque - En algunos casos, los nódulos se ablandan y las molestias disminuyen notablemente, pero esta terapia suele ser dolorosa y, a largo plazo, ineficaz. También faltan investigaciones relevantes a largo plazo.
- Fasciotomía con aguja (NA) - Este procedimiento se utiliza muy raramente en el caso del M.L. [52].
- Operación (OP) - La cirugía es actualmente la única medida publicada capaz de eliminar completamente los nódulos grandes. Sin embargo, los efectos secundarios pueden ser significativos. Después de la operación, es probable que se necesiten ayudas para caminar, lo que conlleva importantes limitaciones prácticas, como la imposibilidad de conducir. Muy a menudo (> 50%), se producen recaídas, a veces peores que la manifestación primaria. El resultado depende de si solo se elimina el nódulo o toda la fascia [148,797].
- N-acetilcisteína (NAC) - Este medicamento, conocido desde hace tiempo por su uso para disolver el moco en los pulmones, se ha probado solo en casos aislados para el M.L. Los primeros resultados parecen prometedores, pero aún es un tratamiento experimental y no una terapia establecida.
- Terapia láser - El tratamiento con láser de baja energía puede reducir el tamaño de los nódulos y aliviar el dolor. Esta terapia no ha sido evaluada en estudios.
- Radioterapia (Rayos X) - Puede ralentizar el progreso de la enfermedad, ablandar los nódulos y, presumiblemente, como en el caso del *Morbus Dupuytren*, disolver por completo nódulos pequeños en etapas iniciales. También se utiliza cuando, debido a cicatrices de cirugías previas, no es posible realizar otra operación (recidivas) [26].

4.3.2.4 Opciones de radioterapia

Uno de los mayores estudios de fases 1-2 sobre la radioterapia primaria en el *Morbus Ledderhose* (M.L.), con más de 100 pacientes/casos, fue publicado por el grupo Essen-Hamburg durante un simposio internacional en 2010. En este estudio, se administraron 10 x 3 Gy, siguiendo el concepto utilizado para el *Morbus Dupuytren* (M.D.) [698,699]. Otro grupo clínico de Offenbach-Frankfurt también reportó resultados muy positivos con diferentes esquemas de dosificación en un total de 24 pacientes [308]. El período de seguimiento en ambos estudios varió entre 2 y 11 años. Se utilizaron tanto rayos X (dispositivo de ortovoltaje) como electrones.

La primera publicación mundial sobre radioterapia en el M.L. provino de Essen e incluyó a 25 pacientes con M.L. sintomático [691]. Al igual que en el caso del M.D., se administró una dosis de 10 x 3 Gy en dos series hasta alcanzar una dosis total de 30 Gy. Los pacientes fueron seguidos durante al menos 1-5 años. Alrededor del 80 % experimentaron una mejora significativa de los síntomas con regresión de los nódulos, mientras que en el resto la enfermedad se estabilizó. Ninguno de los pacientes requirió cirugía.

R. Heyd et al. (2010) observaron, después de un seguimiento mediano de 22,5 meses, que ningún paciente mostró progresión de los nódulos ni aumento de los síntomas clínicos. Una remisión completa de los nódulos o bandas fibróticas se logró en 11 casos (33,3%), mientras que una reducción o disminución de los nódulos ocurrió en 18 casos (54,5%); en cuatro localizaciones (12,1%), los nódulos permanecieron estables. Se observó alivio del dolor en 13 de 19 casos (68%) y una mejor función para caminar en 11 de 15 casos (73,3%) [308].

En dos estudios adicionales, se utilizó la radioterapia después de cirugías complicadas para preservar los resultados de las operaciones [143,776]. Sin embargo, no se implementaron evaluaciones precisas ni grupos de control específicos en estos estudios. Debido a la falta de un estudio randomizado de fase 3, solo se dispone de un número limitado de estudios establecidos en cuanto al tamaño de la muestra y el análisis de los datos. No obstante, el dilema es aún mayor en el ámbito quirúrgico, donde los resultados siguen siendo insatisfactorios (ver Tabla 12).

4.3.2.5 Importancia del estudio de Essen

Entre enero de 1997 y diciembre de 2009, se incluyeron 158 pacientes (91 hombres, 67 mujeres; edad promedio de 49 años, rango de 9 a 81 años) para el tratamiento. Un total de 94 pies no estaban afectados y 222 presentaban la enfermedad (84 bilateral, 29 derecho, 25 izquierdo). De estos pacientes, 91 (47 hombres, 44 mujeres) eligieron la radioterapia como tratamiento para 136 pies, mientras que los demás sirvieron como grupo de control. Un total de 88 pacientes (97%) tuvieron nuevos síntomas (S) en los 6-12 meses anteriores, 86 (95%) presentaron dificultades para caminar debido a molestias, y 35 pies (26%) mostraron progresión o recidiva tras un tratamiento quirúrgico previo. Se utilizó radioterapia de ortovoltaje como en el caso del *Morbus Dupuytren* (125-150 kV, filtro de 4 mm de Al). El esquema de dosificación consistió, al igual que en el M.D., en dos series de radioterapia de 5 x 3 Gy con una pausa de 10-12 semanas.

Tras un tiempo mínimo de seguimiento de 24 meses (media: 68 meses; rango: 24-144), 6 pacientes (7%) y 11 pies (8%) mostraron progresión; de estos, 5 pacientes (6%) necesitaron cirugía por recidiva en 7 pies (5%). 60 pies (44%) permanecieron estables, mientras que 65 pies (48%) lograron una regresión de los nódulos, bandas fibróticas y/o síntomas clínicos. En 35 pies se alcanzó una remisión completa (CR) sin evidencia de nódulos, bandas fibróticas y/o síntomas clínicos. Los síntomas previos y las disfunciones mejoraron en cada categoría hasta en un 90%. El puntaje subjetivo de síntomas mejoró significativamente en 81 pacientes (89%). Se observaron efectos secundarios agudos en la piel de la planta del pie en grado CTC 1 o 2 en 29 (21%) y 7 (5%) pies, respectivamente. Las reacciones crónicas de grado LENT 1 (piel seca, ligera fibrosis) se presentaron en 22 pies (16%). En el grupo de control no tratado, la tasa de progresión fue significativamente mayor y los síntomas apenas

mejoraron. En el análisis multivariado, la recidiva de la enfermedad, el abuso de nicotina y los síntomas avanzados fueron factores pronósticos claros para la progresión de la enfermedad.

4.3.2.6 Conclusiones sobre la radioterapia para el Morbus Ledderhose (M.L.)

La radioterapia antiproliferativa para el M.L. ha demostrado ser exitosa tanto en el tratamiento primario como en la recidiva, aunque en menor medida. Se puede lograr una regresión significativa de los nódulos (hasta un 50%) y una mejora de los síntomas (hasta un 90%). Sin embargo, como terapia postoperatoria, la radioterapia aún no se ha establecido como un estándar. Se recomiendan los mismos esquemas de dosificación que para el *Morbus Dupuytren* (M.D.). Asimismo, las recomendaciones relacionadas con la técnica de radioterapia, la documentación y el seguimiento son equivalentes a las del M.D., por lo que no se detallan nuevamente aquí.

En general, parece razonable adoptar una actitud expectante en ausencia de síntomas. Sin embargo, ante una progresión clara de los síntomas, la radioterapia debe iniciarse lo antes posible para prevenir la propagación de la enfermedad y la necesidad de intervenciones quirúrgicas.

La DEGRO AG recomienda realizar un estudio de recopilación de casos a largo plazo que incluya todos los centros de Alemania, siguiendo el modelo del estudio de Essen. Además, podría evaluarse la posibilidad de utilizar un concepto de radioterapia con dosis por fracción y dosis total más bajas que puedan ser igualmente efectivas.

4.3.2.7 Recomendación

La radioterapia puede aplicarse en el *Morbus Ledderhose* tanto de manera primaria como secundaria tras una operación, siempre que exista una sintomatología claramente progresiva.

Grado de evidencia 4, grado de recomendación C.

Estudio (Año)	Pts	N	Tipo de operación	Tasa de recidiva	Complicaciones
Parnitzke et al. (1991) [596]	6	7	PFE, SFE, TPF	5/7 (71%)	3 con problemas de cicatrización 1 lesión del nervio 1 dolor crónico
Aluisio et al. (1996) [15]	30	33	PFE, SFE, TPF	13/33 (39%)	4 con problemas de cicatrización 2 lesiones del nervio 2 dolor crónico 1 trombosis venosa profunda
Dürr et al. (1999) [180]	11	13	PFE, SFE, TPF	8/13 (62%)	4 con problemas de cicatrización
Sammarco et al. (2000) [665]	16	21	SFE	2/16 (13%)	11 con problemas de cicatrización 1 neuroma
de Bree (2004) [143]	20	26	PFE, SFE, TPF ----- + Radioterapia	No especificado; „mejores resultados“ con RT	3 / 6 tratados con radioterapia presentaron discapacidad funcional
van der Veer (2008) [776]	27	33	PFE, SFE, TPF ----- + Radioterapia	16 (60%); 100% PFE 25% TPF „mejores resultados“ con RT	9 con problemas de cicatrización

Tabla 12. Resultados clínicos tras la cirugía en el Morbus Ledderhose
PFE = Fasciotomía parcial; SFE = Fasciotomía subtotal; TPF = Fasciotomía plantar total

4.3.2.8 Anexos de Documentación

Enfermedad de Ledderhose - Cuestionario de anamnesis	DEGRO-AG Enfermedades Benignas
---	--------------------------------------

Fecha del primer registro

/ /

Nombre y Apellidos:

Fecha de Nacimiento:

/ /

Datos Generales:**N=No; S=Si**

¿Conoce a algún familiar con la enfermedad de Ledderhose?

[] N [] S, ¿Quién?.....

¿Tiene las siguientes enfermedades?

[] Enfermedad de Peyronie [] Enferme. de Dupuytren

.....

[] Nódulos de Garrod [] Cicatriz queloides

¿Tiene otras enfermedades?

[] Diabetes [] Trastornos convulsivos

.....

[] Enfermedad hepática, cual?.....

.....

[] Trastorno circulatorio, cual?.....

¿Tuvo lesiones en el pie?

[] Cuales?.....

¿Fuma? [] N; [] S

En el trabajo/vida cotidiana

[] principalmente está de pie durante largos periodos?

Profesión

Cuando empezaron los primeros signos de la enfermedad?.....(aproximadamente en meses)

Signos de la enfermedad	Pie derecho		Pie izquierdo	
¿Cuál?		cuando?		cuando?
Picazón y ardor	[] N	[] S	[] N	[] S
Sensación de tensión	[] N	[] S	[] N	[] S
Sensación de presión	[] N	[] S	[] N	[] S
Dolor en reposo	[] N	[] S	[] N	[] S
Dolor con el movimiento	[] N	[] S	[] N	[] S
Retracciones cutáneas	[] N	[] S	[] N	[] S
Nódulos palpables	[] N	[] S	[] N	[] S
Cordones palpables	[] N	[] S	[] N	[] S
otras molestias	[] N	[] S	[] N	[] S

Enfermedad de Ledderhose - Cuestionario de anamnesis

DEGRO-AG
Enfermedades
Benignas

¿Cree que los signos de la enfermedad han empeorado recientemente?

[] N [] S, en [] las últimas 4 Semanas:
 [] los últimos 3 Meses:
 [] los últimos 12 Meses:
 [] los últimos [] años:

¿Hubo en ese periodo un "estancamiento"? [] N [] S, cuánto tiempo?

¿Qué médicos ha consultado hasta ahora o a quién ha preguntado sobre la enfermedad?

[] Médico de Familia [] Especialista/Nombre:.....

Cuales terapias fueron realizadas hasta el momento para el/los pie/s?

Terapia:	Pie derecho	Pie izquierdo
Medicamentos		
Corticoides [] N		
Alopurinol [] N		
Antirreumáticos/antiinflamatorios [] N		
Vitaminas [] N		
Enzimas [] N		
Emolientes [] N		
Otros [] N		
Operaciones: [] N		
Radioterapias: [] N		
Inyecciones locales: [] N		
Cremas Locales: [] N		
Otras Terapias:		

4.3.3. Queloides/Cicatrices hipertróficas

4.3.3.1 Radioterapia

Mecanismo de acción

La influencia de la radiación ionizante en el desarrollo patológico de cicatrices hipertróficas/queloides está claramente demostrada desde un punto de vista radiobiológico y actúa en dos aspectos principales:

- 1) Efecto antiproliferativo directo: Este efecto actúa sobre los fibroblastos y miofibroblastos mediante la inhibición de la formación de nuevas células, el retraso de la mitosis o la muerte celular inducida por la mitosis. Estos efectos dependen de: La dosis por fracción y la dosis total, el impacto de la fraccionación, el efecto del oxígeno y las diferencias biológicas según la calidad de la radiación utilizada (rayos ortovoltaje, electrones o braquiterapia)
- 2) Efecto antiinflamatorio indirecto: Este efecto se logra a través de la apoptosis de linfocitos, la inducción de la diferenciación de fibroblastos/fibrociitos, los efectos sobre las membranas celulares, las células endoteliales, los macrófagos/monocitos, así como la acción sobre la adhesión de leucocitos (*ICAM*) y los oligonucleótidos (*NFkB*). El resultado es un tejido hipocelular, pobremente vascularizado e hipóxico, con una menor formación excesiva de fibroblastos. Esto inhibe el desarrollo de cicatrices hipertróficas/queloides. Una dosis adecuada de radiación permite alcanzar un equilibrio entre la formación de cicatrices y el crecimiento celular excesivo, sin retrasar la cicatrización de las heridas.

Efectos adversos

Como efecto adverso agudo, se observa en el campo de radiación enrojecimiento y descamación durante algunas semanas, los cuales desaparecen con el tiempo. En esta fase se recomiendan medidas locales como cremas hidratantes y protección solar. Con dosis por fracción de 3-4 Gy y dosis totales entre 10 y 20 Gy, puede aparecer una leve pigmentación local hasta un año después de la radioterapia (de ahí la importancia de la protección solar), aunque esta pigmentación tiende a desaparecer gradualmente. Entre los efectos crónicos, se incluyen hiperpigmentaciones, despigmentaciones, sequedad de la piel y telangiectasias. No obstante, estos efectos son muy raros cuando las dosis por fracción no superan los 4,0 Gy y las dosis totales son inferiores a 15 Gy. Si se administran dosis por fracción superiores a 5,0 Gy, la tasa de alteraciones pigmentarias aumenta significativamente.

Indicación:

La radioterapia se utiliza generalmente en casos de recidiva y en combinación con la excisión quirúrgica lo más completa posible del queloide o de la cicatriz hipertrófica. Solo en casos excepcionales se realiza la radioterapia sin una operación previa.

Tasa de Respuesta/ Tasa de recidiva

En estudios retrospectivos de gran tamaño, la radioterapia postoperatoria de queloides con dosis totales entre 8 y 30 Gy logró tasas de ausencia de recidiva del 79 al 92% en un periodo de seguimiento de 12 a 24 meses. En un estudio de Doornbos et al., donde se utilizó radioterapia sola en 15 queloides con dosis entre 9 y 18 Gy, se reportó una ausencia de recidiva en el 73% de los casos después de 12 meses.

Ejecución

La radioterapia postoperatoria después de la excisión de un queloide debe realizarse dentro de las 24 horas posteriores a la cirugía. Se recomienda una dosis total de 12 Gy dividida en tres a cuatro fracciones, aplicadas diariamente o en días alternos. Es ideal realizar el tratamiento dentro de una semana; por ejemplo, realizar la resección el lunes y la radioterapia entre martes y viernes. La elección de la calidad de la radiación (radioterapia convencional, braquiterapia o terapia con electrones) y la fraccionación deben decidirse de manera individualizada, dependiendo de las características específicas del queloide o de la cicatriz hipertrófica (forma, tamaño y ubicación), así como de la técnica de radioterapia disponible en el centro tratante [449,701].

Otros aspectos

El tratamiento debe llevarse a cabo preferentemente en clínicas especializadas que cuenten con consulta interdisciplinaria (dermatología, cirugía plástica, medicina nuclear).

Después de la radioterapia, se deben tomar las mismas precauciones postoperatorias y aplicar los cuidados especiales para garantizar una curación sin tensión, como en otros procedimientos de profilaxis de queloides.

4.3.3.2 Resumen

No se recomienda la radioterapia como terapia primaria para cicatrices hipertróficas.

La radioterapia como monoterapia para queloides puede recomendarse en casos individuales, si no son viables otras alternativas.

No se recomienda la radioterapia postoperatoria para la profilaxis de la formación de nuevas cicatrices hipertróficas o queloides en pacientes de riesgo o con predisposición.

4.3.3.3 Recomendación

La radioterapia tras el tratamiento quirúrgico de recidivas de queloides puede realizarse.

Grado de evidencia 4, grado de recomendación C

4.3.4. Síndromede Gorham-Stout

4.3.4.1 Definición

El síndrome de Gorham-Stout (GSS) es una enfermedad benigna y proliferativa de los vasos sanguíneos y linfáticos que altera el equilibrio fisiológico entre la formación y la destrucción ósea, lo que conduce a osteólisis severas [257,258,530,550]. En el ámbito anglosajón, también se conoce como *disappearing bone disease*, *vanishing bone disease*, *massive osteolysis* o *phantom bone*. Fue descrito por primera vez en 1838 por el médico John B.S. Jackson, quien informó sobre un paciente de 18 años con osteólisis masiva del húmero (*brazo sin hueso*) [361]. La descripción histológica del síndrome fue realizada por L. Wittington Gorham y Arthur Purdy Stout en 1955 [257].

4.3.4.2 Epidemiología

Hasta la fecha, se han publicado aproximadamente 250 casos, por lo que los datos epidemiológicos válidos son limitados [77,312]. Con una distribución uniforme entre géneros, el GSS puede presentarse a cualquier edad y no muestra predisposición familiar o racial. Los síntomas suelen manifestarse antes de los 30 años [213]. En su inicio, la enfermedad afecta típicamente un solo sitio, pero en casos avanzados puede extenderse a estructuras óseas adyacentes y tejidos blandos circundantes en hasta el 76% de los casos. También se han descrito casos con afectación inicial multifocal [583]. Las localizaciones más comunes son el cráneo (especialmente la mandíbula), el hombro y la pelvis [213]. La mortalidad general estimada es del 13%, pero aumenta al 30% cuando se afecta el esqueleto axial con órganos viscerales o déficit neurológicos. En casos de afectación torácica con insuficiencia respiratoria, la mortalidad puede llegar al 50%, especialmente si ocurre quilotórax por obstrucción del conducto torácico.

4.3.4.3 Etiología y patogenia

La etiología y los mecanismos patogénicos del GSS son poco conocidos. Se han sugerido un origen neoplásico y una herencia autosómica dominante. Los casos pueden presentar una evolución variable: desde progresiones rápidas con extensión de las lesiones en meses hasta remisiones espontáneas con resolución radiológica [83,105,120,209,627,733]. Histológicamente, en las zonas de lisis ósea inicial se observa una hiperproliferación anormal de vasos de paredes delgadas, mientras que en fases avanzadas el tejido óseo se reemplaza por tejido conectivo fibrovacular [213,257,550].

Se han propuesto varios mecanismos patogénicos: alteración del equilibrio osteoblasto-osteoclasto inducida por hiperemia [258], actividad aumentada de procesos hidrolíticos por acidosis tisular [320], actividad osteoclástica incrementada relacionada con niveles séricos elevados de IL-6 [153], factores humorales que estimulan precursores osteoclásticos [328]. Estudios recientes sugieren que las células endoteliales linfáticas y los macrófagos secretan TNF α e IL-6, lo que estimula a los osteoclastos y promueve la osteólisis excesiva. Además, los macrófagos producen VEGF-C y VEGF-D, estimulando la proliferación de células endoteliales y, a su vez, la diferenciación osteoclástica. El TNF α inhibe la actividad de los osteoblastos y la formación de nuevo tejido óseo [197].

4.3.4.4 Diagnóstico, diagnóstico diferencial

Los síntomas clínicos, como dolor, inflamación o debilidad de la extremidad afectada, son inespecíficos. Las fracturas espontáneas sin trauma adecuado son un síntoma inicial frecuente. En los análisis de laboratorio, los niveles de fosfatasa alcalina pueden estar ligeramente elevados [599]. El diagnóstico se confirma mediante biopsia tras descartar otras enfermedades asociadas a osteólisis [77,599]. En el diagnóstico diferencial se deben considerar enfermedades inflamatorias, neoplásicas o endocrinológicas que causen osteólisis [599]. La distinción histopatológica del GSS de hemangioendoteliomas, linfangiomas y hemangiomas capilares puede ser complicada [312,550].

En la radiología convencional, las primeras fases muestran focos subcorticales e intramedulares que progresan a atrofia, fracturas y destrucción ósea. La tomografía computarizada es más sensible para evaluar la destrucción ósea y la participación de tejidos blandos. En resonancia magnética, las imágenes ponderadas en T1 muestran señales bajas que aumentan significativamente tras la administración de gadolinio. Las secuencias T2 muestran patrones mixtos según la vascularización [77,175,599,733].

4.3.4.5 Opciones terapéuticas (no radioterapéuticas)

Debido a la rareza del síndrome de Gorham-Stout (GSS), no existe una estrategia terapéutica establecida. Las opciones de tratamiento incluyen, además de los tratamientos farmacológicos con bifosfonatos, α -interferón-2b, andrógenos, calcio, corticosteroides, calcitonina, vitamina D y citostáticos, procedimientos quirúrgicos, embolizaciones [27,77,278,283,320,599] y radioterapia (RT) [77,120,175,311,312,339,418]. Se han reportado remisiones prolongadas tanto con el uso exclusivo de bifosfonatos como con su combinación con radioterapia [27,77,87,278,283,312,413,724]. También se han descrito enfoques de tratamiento multimodal que combinan secuencialmente cirugía, radioterapia y tratamiento farmacológico [171,185]. Los procedimientos quirúrgicos abarcan desde resecciones simples de las lesiones, con o sin reemplazo articular aloplástico, hasta amputaciones [83,99,179,210,331,769]. Además, se ha documentado en múltiples ocasiones la resorción espontánea tras la colocación de injertos óseos autólogos en un periodo de semanas a meses [210,827].

4.3.4.6 Importancia especial de la radioterapia

Desde el primer informe de King (1946) [418], que documentó la radioterapia exitosa de una angiomatosis esquelética en el fémur izquierdo, se ha descrito el uso de la radioterapia (RT) para tratar el síndrome de Gorham-Stout (GSS) en numerosos informes, principalmente de tipo casuístico [77,120,175,312,418]. Dunbar et al. [175] informaron sobre 4 pacientes, de los cuales 3 recibieron RT definitiva con dosis totales de 31,5 a 45,0 Gy. Tras un periodo de seguimiento de 77-168 meses, todos los pacientes lograron una remisión completa. El mayor grupo de pacientes, compuesto por 10 casos, fue analizado en el marco del estudio *Patterns-of-care* de la German Cooperative Group on Radiotherapy of Benign Diseases (GCG-BD) [311]. En este estudio, tras un seguimiento de 5 a 204 meses (mediana: 42 meses), se alcanzó control local en 8 casos (80,0 %). Sin embargo, 2 pacientes presentaron progresión de la enfermedad fuera del volumen irradiado después de 46 y 192 meses, respectivamente. Una revisión de la literatura, que abarcó 38 publicaciones entre 1958 y 2009, incluyó a 44 pacientes tratados en 47 localizaciones con diferentes esquemas de dosificación. Tras un seguimiento de 2 a 288 meses (mediana: 24 meses), se observó progresión local en solo 10 casos (22,7 %). En 22 casos (50,0 %), la enfermedad se estabilizó, y en 12 casos (27,3 %) se asociaron signos de remineralización.

Esquema de dosificación/Técnica de radioterapia

Las dosis totales utilizadas, según lo reportado en la literatura, varían entre 15 y 50 Gy. Basándose en la revisión literaria mencionada, se recomiendan dosis totales de 36-40 Gy para una radioterapia fraccionada convencional. La elección de la técnica de radioterapia debe depender de la localización de la lesión. Dada la alta tasa de afectación de tejidos blandos, se recomienda el uso de radioterapia basada en tomografía computarizada (TC), con una planificación de dosis conforme al Informe N.º 50 de la ICRU.

4.3.4.7 Recomendación

La radioterapia es una opción de tratamiento efectiva, que tanto como medida única como en combinación con opciones terapéuticas alternativas, puede mejorar el control local en el síndrome de

Gorham-Stout. Se pueden lograr tasas de control con prevención de la progresión de las osteólisis en el 77-80% de los casos.

El tratamiento está indicado únicamente en casos de progresión de la enfermedad. Se han mostrado eficaces los esquemas de radioterapia fraccionada convencional (5x1,8-2,0 Gy/semana) con dosis totales de 36 a 45 Gy.

Dado que aproximadamente tres cuartas partes de los casos presentan una alta afectación de tejidos blandos, se recomienda una planificación de radioterapia tridimensional basada en tomografía computarizada (CT) y especificación de dosis según el Informe N.º 50 de la ICRU, para garantizar una cobertura segura del tejido blando adyacente [Grado de evidencia 3, grado de recomendación B].

La radioterapia debe realizarse cuando exista una indicación.

Grado de evidencia 3, grado de recomendación B

4.3.5. Radioterapia para la induración plástica del pene (IPP, Morbus Peyronie)

4.3.5.1 Definición

Endurecimientos en forma de cordones o nódulos en la túnica del pene, que en estado de erección provocan desviaciones dolorosas. Estas pueden afectar la capacidad de mantener relaciones sexuales y, finalmente, conducir a disfunción eréctil [450]. También se han descrito tasas elevadas de depresión en estos pacientes [538].

4.3.5.2 Epidemiología

La incidencia varía según la edad, entre un 1,5 % y un 8,9 %, aumentando con la edad hasta un 3-7 % [538,730]. Algunos estudios reportan incidencias superiores al 20 % en lesiones de Peyronie asintomáticas. El pico de incidencia se encuentra entre los 40 y los 70 años. Se puede observar una asociación frecuente con:

- o Morbus Dupuytren
- o Morbus Ledderhose

En la literatura se mencionan la diabetes, el uso de betabloqueantes y el tabaquismo como posibles factores favorecedores. También podría haber un componente hereditario [450,730].

4.3.5.3 Diagnóstico

En consenso con especialistas en urología, se considera imprescindible realizar un examen clínico, una ecografía y medir la desviación en estado de erección [237,290].

4.3.5.4 Clasificación

La clasificación de la *Induración plástica del pene* (IPP) se basa en los estudios de Alth [14] (Tabla 13). Una clasificación ampliamente aceptada es la propuesta por el Comité de Enfermedad de Peyronie y la primera Consulta Internacional sobre Disfunción Eréctil en 1999, por ejemplo, publicada en: Seegenschmiedt M.H. et al.: “*Radiotherapy for non-malignant Disorders*”, Springer 2008 [358]. Alternativamente, puede utilizarse la clasificación de Kelami et al. [402] (Tabla 14).

4.3.5.5 Etiología y fisiopatología

Hasta ahora, sólo se comprenden parcialmente. Microtraumas recurrentes seguidos de una reacción inflamatoria provocan la formación de placas cicatriciales, generalmente localizadas en la parte dorsal. La pérdida de elasticidad y contracción de la túnica albugínea originan diversas deformidades del pene. El curso de la enfermedad es ondulante, con una fase inflamatoria subaguda que progresa a una fase fibrótica. Son posibles las remisiones espontáneas.

4.3.5.6 Opciones terapéuticas [290,291,749]

Terapias orales (en la fase aguda)

Paraaminobenzoato (Potaba®)

Inhibidores de PDE5, tadalafilo, vitamina E, colchicina, tamoxifeno, levocarnitina.

(Diversos tratamientos con evidencia limitada)

Terapia intralesional

Colagenasa, cortisona, verapamilo, interferón, Clostridium histolyticum

Aplicación de energía externa

Iontoforesis

Terapia de ondas de choque extracorpóreas (ESWT) (metaanálisis positivo [237])

Estiramiento mecánico del pene

Terapia quirúrgica (en la fase crónica o fibrótica)

4.3.5.7 Importancia de la radioterapia

Mecanismo de acción y efectos de la radiación

Todavía no está totalmente comprendido.

Indicación

Placas inflamatorias localizadas y dolorosas. Se deben priorizar las placas blandas de las etapas iniciales sobre las placas calcificadas de las etapas avanzadas. La radioterapia podría ser más efectiva en pacientes jóvenes. Sin embargo, la indicación ha sido cuestionada debido a la falta de resultados randomizados (Mulhall et al., [538])

Técnica y dosificación de la Radioterapia

La enfermedad puede abordarse con terapia ortovoltaje o con fotones y electrones de baja energía. La elección de la energía debe guiarse por las tablas correspondientes en la sección general. Es importante proteger la región púbica y el escroto, lo que puede lograrse mediante protectores de plomo mientras el pene se encuentra en posición adecuada. Otra opción es la colocación vertical del pene en el paciente acostado, con radioterapia mediante campos laterales opuestos [358,557].

Debe garantizarse una irradiación homogénea del cuerpo del pene, evitando exponer el glande para prevenir una dolorosa balanitis.

Dosificación: Dosis total 10-20 Gy, Dosis por fracción 2,0-3,0 Gy una vez al día, cinco días por semana.

Resultados de la radioterapia

La radioterapia, según el consenso de la literatura, proporciona un alivio significativo del dolor en el 50-90 % de los pacientes. Además, entre el 30 y el 70 % presenta una mejora en la desviación del pene. Los datos de la literatura también sugieren que puede lograrse un ablandamiento de las placas induradas [135,293,298,357,389,437,454,486,498,508,525,557,588,650,683,787,803]. No existen datos randomizados disponibles.

Estudio retrospectivo más reciente: Niewald et al., 2006 [557].

Estudios de Patterns of Care para Alemania: Seegenschmiedt et al., 1999 [693]

Niewald et al., 2007 [558]

Estudios de Patterns of Care para Europa: Incrocci et al., 2008 [356].

Primera publicación de la guía: Seegenschmiedt et al., 2015 [710]

Revisión: Mulhall et al., 2012 [538]

Efectos secundarios: Ocasional dermatitis o balanitis radiogénica leve; su posible contribución al desarrollo de disfunción eréctil es tema de debate [355,357].

4.3.5.8 Resumen

Dada la ausencia de estudios randomizados, es difícil establecer una recomendación general. Según los datos retrospectivos, se pueden esperar éxitos considerables con la radioterapia en términos de alivio del dolor y reducción de la desviación del pene. No obstante, debe tenerse en cuenta la tasa de curación espontánea en la *Induración plástica del pene* (IPP).

4.3.5.9 Recomendación

La radioterapia puede realizarse cuando exista una indicación.

Grado de evidencia 3b, grado de recomendación C

Ítem/Síntoma	Grado	Descripción
Dolor	0 = ausente 1 = leve 2 = leve 3 = moderado 4 = severo 5 = dolor constante	Durante la erección Durante el coito No exclusivamente durante el coito
Tamaño de la placa	0 = din placa 1 = 1 cm 2 = 2 cm 3 = 3 cm 4 = 4 cm 5 = 5 cm o más	
Deformidad D = dorsal L = lateral V = ventral S = acortamiento (Shortening)	0 = keine 1 = 15° 2 = 30° 3 = 45° 4 = 60° 5 = 75° o más	
Erección	0 = normal 1 = funcional 2 = afectada 3 = afectada 4 = falta de rigidez en el glande 5 = ausente	Penetración posible Penetración imposible

Tabla 13. Clasificación de la IPP según Alth [14]

Ítem/Síntoma	Grado	Descripción
Induración	I1	Cartilaginosa
	I2	Fibros
	I3	Calcificada
Número	N1	1 Placa
	N2	2 Placas
	N3	3 Placas
Tamaño	T1	< 1.5 cm
	T2	1.5 - 3 cm
	T3	> 3 cm
Localización	D	Dorsal
	V	Ventral
	LI(r)	Lateral izquierda (derecha)
	C	Corona
	S	Eje
	B	Base
Desviación	D1	< 30°
	D2	30-60°
	D3	>60°
Dolor	P-	sin dolor
	P+	con dolor
Penetración	PN+	posible
	PN+/-	difícil
	PN-	imposible

Tabla 14. Clasificación de la IPP según Kelami [402]

4.4. Otras enfermedades benignas

4.4.1. Radioterapia para las osificaciones heterotópicas (HO)

4.4.1.1 Definición

La osificación heterotópica (HO) se refiere a la formación de nuevo tejido óseo en tejidos blandos fuera del sistema esquelético original en diferentes variantes clínicas [81].

4.4.1.2 Epidemiología

Las HO se dividen en tres grupos principales [82]:

- HO traumáticas
- HO no traumáticas
- HO neurológicas

La incidencia de HO traumáticas (por accidente o cirugía) es la más alta, tras fractura de acetábulo es de 25% [247], tras artroplastia total de cadera (TEP), según el perfil de riesgo es de 16-90% [75,653], tras fractura del codo es de 50% [109,352], tras luxación de rodilla 26% [737].

Las HO tras quemaduras son raras y suelen aparecer únicamente después de quemaduras que afectan al menos el 20% de la superficie corporal, en estructuras de tejidos blandos cercanas a las articulaciones, especialmente cerca del codo. Su incidencia es del 0,15-3% .

Las HO aparecen en hasta el 20% de los pacientes con parálisis medular de origen traumático [40, 670].

4.4.1.3 Etiología y patogenia

La etiología no está completamente esclarecida. Se presume que un estímulo inflamatorio, como un trauma óseo, provoca la liberación de factores de crecimiento que inducen la diferenciación de células madre mesenquimales no diferenciadas en osteoblastos [29,835].

El principal factor de riesgo es la presencia previa de una HO ipsilateral o contralateral [147]. Otros factores de riesgo incluyen características individuales como la edad y enfermedades predisponentes, por ejemplo, la artritis reumatoide crónica [676].

4.4.1.4 Diagnóstico

Las HO pueden detectarse en radiografías a partir de dos semanas después del trauma. Para describir las HO tras una TEP, se utiliza con mayor frecuencia la clasificación de Brooker [93] en las radiografías, aunque solo los grados III° y IV°, asociados con limitación del movimiento, son clínicamente relevantes [32].

4.4.1.5 Opciones terapéuticas

A excepción de la resección quirúrgica, no existe una terapia causal para una HO ya establecida.

La radioterapia (RT) pre o postoperatoria en la región de la cadera es una modalidad de tratamiento efectiva para reducir la incidencia de HO tras una TEP. La RT es más eficaz cuando se administra

dentro de un intervalo de hasta 4 horas antes de la cirugía (OP) y hasta 72 horas después de esta [433,585,703]. En casos de alto riesgo, la terapia fraccionada postoperatoria es superior a la RT preoperatoria [697]. Las experiencias sobre una reirradiación (Re-RT) tras TEP son raras, pero también han demostrado ser efectivas [479].

En fracturas cercanas a articulaciones, la profilaxis de la osificación también ha demostrado ser exitosa [586].

La administración exclusiva de AINE durante al menos 3-6 semanas en el postoperatorio ha mostrado ser eficaz [104,219,411].

4.4.1.6 Importancia específica de la radioterapia

En pacientes con factores de riesgo, la RT postoperatoria puede reducir la tasa de HO del 90% a menos del 10% [703].

Concepto de dosis/Técnica de RT

Una dosis por fracción de 7-8 Gy es eficiente [85,296,432]. En casos de alto riesgo, se recomienda una terapia postoperatoria fraccionada con 5x3,5 Gy [697].

La irradiación, por ejemplo, en una TEP de cadera, se realiza tras una simulación con un acelerador lineal (>6 MV fotones) utilizando la técnica de campos opuestos. El campo de tratamiento debe incluir las localizaciones típicas de HO [242], y las estructuras de riesgo en la pelvis deben protegerse mediante bloques [431]. Otras regiones deben tratarse de manera análoga.

4.4.1.7 Resumen

En todos los pacientes con TEP y en aquellos sometidos a la extirpación de HO, se debe realizar una terapia profiláctica con AINE o RT. La RT debe aplicarse dentro de un intervalo de hasta 4 horas antes de la cirugía o hasta 72 horas después de esta. Se recomienda una dosis por fracción de 7-8 Gy; en casos de alto riesgo, una RT postoperatoria fraccionada con 5x3,5 Gy.

4.4.1.8 Recomendación

Pacientes con TEP y extirpación de HO

La radioterapia debe realizarse.

Grado de evidencia 1, grado de recomendación A

Fracturas cercanas a las articulaciones

La Radioterapia debería realizarse.

Grado de evidencia 2, grado de recomendación B

4.4.2. Radioterapia para la orbitopatía endocrina (EO)

4.4.2.1 Definición

La orbitopatía endocrina (EO) es una enfermedad autoinmune asociada a la tiroides. El mecanismo patogénico exacto aún no se conoce, pero se presume que los autoanticuerpos dirigidos contra los receptores de TSH en el tejido conectivo de los músculos oculares son la causa de la enfermedad.

4.4.2.2 Epidemiología (incidencia, distribución por edad y sexo, particularidades)

La EO aparece en el 10% de las personas con enfermedades tiroideas y en más del 90% de los casos ocurre simultáneamente con un cuadro de enfermedad de Graves-Basedow. En el 60% de estos casos, se asocia con hipertiroidismo (tiroides hiperactiva). No hay datos precisos sobre la prevalencia de la enfermedad de Graves-Basedow en Alemania, pero en áreas con suministro adecuado de yodo, la prevalencia se estima en un 2-3% en mujeres y aproximadamente una décima parte de esa cifra en hombres. La incidencia anual del Morbus Basedow es de 1 por cada 1.000 habitantes.

4.4.2.3 Etiología y patogenia (ICD, descripción histológica, estadificación)

La EO es el resultado de procesos autoinmunes complejos iniciados por linfocitos B y T, que provocan una mayor producción de anticuerpos (anticuerpos contra el receptor de TSH, TRAK). Existen indicios de que los TRAK con propiedades estimulantes (anticuerpos estimulantes de la tiroides, TSA_B) favorecen especialmente el desarrollo de la EO, aunque el mecanismo exacto no se conoce. Otros anticuerpos dirigidos contra receptores, como los factores de crecimiento similares a la insulina, también podrían desempeñar un papel [103,239,337,582,597,790].

Los fibroblastos en el tejido retroorbitario responden de manera especialmente intensa a estímulos inflamatorios, especialmente a la estimulación de antígenos específicos denominados proteínas CD40, lo que conduce a la formación de nuevas células adiposas [380]. También influyen factores como una predisposición genética y el consumo de tabaco [45,717].

La inflamación inmunológica resultante provoca hinchazón del tejido muscular, graso y conectivo en la órbita ocular, lo que aumenta la distancia entre la pared orbitaria y el globo ocular. Esto genera exoftalmos, pérdida de elasticidad en los músculos oculares, restricciones de movimiento y visión doble. Este proceso es causado por la infiltración linfocitaria del tejido, un aumento de fibroblastos, proliferación de colágeno, acumulación de glicosaminoglicanos y un exceso de agua en el tejido [383]. Además, es típica una lipomatosis de los músculos oculares y, con menor frecuencia, del nervio óptico [307,442].

4.4.2.4 Diagnóstico y diagnóstico diferencial (imagenología, laboratorio, clínica, clasificación)

El diagnóstico se establece principalmente de forma clínica. En el caso clásico, el exoftalmos aparece como parte de la denominada Tríada de Merseburg junto con el agrandamiento de la glándula tiroides y la taquicardia en el contexto de la enfermedad de Graves-Basedow [270,271].

Otras medidas diagnósticas tienen como objetivo principal evaluar el grado de severidad y actividad de la enfermedad, así como prevenir complicaciones potenciales. Para estimar la actividad inflamatoria, es particularmente útil la resonancia magnética (RM) [543].

Desde el punto de vista del diagnóstico diferencial, es fundamental descartar, mediante diversos métodos de imagen (como tomografía computarizada y resonancia magnética), la presencia de un tumor retroocular, así como un cuadro de miositis ocular [248,280,332,390,560,713]. Resulta más

difícil diferenciar la EO de la inflamación orbitaria idiopática y la orbitopatía inmunogénica aislada, ambas poco comprendidas hasta ahora. Estas últimas se consideran diagnósticos de exclusión en ausencia de pruebas de afectación endocrina [199,336].

Existen varios esquemas para clasificar el curso y el estadio de la enfermedad, aunque hasta ahora ninguno se ha establecido como estándar definitivo [16]. Desde 1969, se utiliza el esquema NOSPECS, una clasificación desarrollada por la American Thyroid Association [777]. Las letras que conforman la sigla representan abreviaturas en inglés de los síntomas evaluados. Este sistema es también conocido como la clasificación de Werner [809,810]. Dentro de este esquema, hay una subdivisión en grados de severidad (0, A, B y C), que permite asignar un puntaje específico. Junto con otro parámetro de la actividad de la enfermedad, denominado CAS-Score (según Mourits), se evalúa el curso completo de la enfermedad.

Como ampliación del esquema NOSPECS, se ha propuesto la clasificación LEMO, que ofrece una división más práctica y significativa. Esta clasificación fue introducida por primera vez en 1991 por Boergen y Pickardt y se basa en un sistema facetado. Cada categoría se representa con una letra inicial seguida de un número. Por ejemplo, L1E2M0O2 significa "edema palpebral leve, irritación conjuntival matutina, ausencia de cambios musculares y defectos periféricos en el campo visual".

Estos esquemas son herramientas clave antes y durante el tratamiento, ya que permiten evaluar de manera adecuada la progresión de la enfermedad o las mejoras derivadas de la terapia. Además, proporcionan una visión clara de la importancia relativa de los síntomas principales.

4.4.2.5 Opciones de tratamiento en general (visión general de todas las opciones)

Actualmente no se dispone de una terapia causal conocida [145]. Sin embargo, en muchos casos, es posible tratar los síntomas [284,364,379,397,405,443,533,817]. Los preparados de cortisona se consideran el tratamiento de primera línea. En casos donde su efecto no sea satisfactorio, se pueden implementar medidas complementarias (radioterapia local, ciclosporina), aunque su uso no está basado en evidencia científica debido a la falta de estudios concluyentes [190,191].

Como otras opciones conservadoras de tratamiento, en formas leves que solo presentan sequedad ocular o irritaciones conjuntivales leves, están disponibles tratamientos locales con lágrimas artificiales o pomadas.

Los biológicos, especialmente el principio activo Rituximab, se consideran métodos experimentales.

Las intervenciones quirúrgicas se realizan únicamente en la fase inactiva crónica-fibrótica de la enfermedad, y sólo después de haber mantenido un estado clínico constante durante al menos seis meses. Las intervenciones deben seguir un orden específico: primero la órbita, luego los músculos extraoculares y, por último, los párpados. Entre cada una de estas intervenciones, debe transcurrir un período de varios meses [78,192,611].

La respuesta a los diferentes procedimientos terapéuticos, teniendo en cuenta la duración de los síntomas y los estadios de la enfermedad, está resumida en la Tabla 15.

4.4.2.6 Radioterapia (indicaciones específicas y fundamentos)

El uso clínico de la radioterapia en la EO se encuentra actualmente en discusión. En Alemania, la radioterapia se utiliza principalmente en las clases intermedias de la enfermedad (2-5 según NOSPECS), especialmente en casos con alteraciones manifiestas de la función muscular ocular [19,43,44,90,228,576]. Alrededor del 65-75 % de los pacientes con EO muestran una buena a muy buena respuesta a la radioterapia [202,229,435,587,779]. Para las tasas de respuesta y los criterios de éxito, véase también la Tabla 16. Se busca aprovechar tanto el efecto antiinflamatorio como el antiproliferativo de la radioterapia, con el fin de acortar la fase inflamatoria y prevenir complicaciones

posteriores, como la compresión del nervio óptico con pérdida de visión o la fijación de los músculos oculares en posiciones anómalas [169,189,496]. Antes de iniciar la radioterapia, debe asegurarse un estado metabólico tiroideo eutiroideo. La radioterapia orbitaria en combinación con el uso de esteroides mejora significativamente la motilidad ocular mediante la reducción del volumen extrabulbar en pacientes con EO activa [567]. La radioterapia orbitaria antes de la descompresión orbitaria quirúrgica puede mejorar los resultados postoperatorios, reduciendo el aumento postoperatorio del volumen muscular extrabulbar y la inducción de diplopía postoperatoria [417].

Concepto de dosis/técnica de radioterapia

La radioterapia de la EO se realiza en un acelerador lineal con fotones de 4 a 6 MV. Después de ajustar una máscara de fijación personalizada y de realizar una tomografía computarizada para la planificación de la radioterapia, se definen el volumen objetivo clínico (CTV) y el volumen objetivo de planificación (PTV). El volumen objetivo incluye siempre el embudo orbitario completo, comenzando dorsalmente desde el anillo de Zinn en el vértice orbitario, abarcando los dos tercios posteriores del globo ocular hasta 6 mm detrás del limbo corneal, es decir, hasta la inserción de los músculos extraoculares. La distancia entre la superficie de la córnea y la parte posterior del cristalino en un colectivo normal es de aproximadamente 8 mm. Al comparar la simulación convencional con la simulación virtual en la radioterapia retrobulbar, generalmente se confirma que en la práctica cotidiana es posible orientarse bien utilizando el ángulo externo del párpado al configurar los campos laterales. También se puede usar el limbo corneal como referencia. Sin embargo, el canto óseo lateral no es adecuado como orientación para el límite ventral del campo. En la planificación, deben tenerse en cuenta proporciones anatómicas específicas en la tomografía computarizada. [269,343,371,393,715,727].

Después de realizar la planificación de la radioterapia en 3D, los campos de irradiación suelen tener un tamaño mínimo de aproximadamente 5 x 5 cm o 6 x 5 cm para garantizar una distribución de dosis adecuada en todo el volumen objetivo. En la mayoría de los casos, se utilizan campos laterales opuestos con compensación de divergencia para proteger al máximo los lentes. Otras técnicas de irradiación incluyen la técnica de medio campo con bloque central, que hace innecesaria la compensación de divergencia, la técnica de rotación y la protección explícita de los lentes mediante bloques de blindaje central [246,267,297,478,495,533,572,628,772,820].

No existen recomendaciones generales sobre la dosificación o fraccionamiento de la radioterapia para la EO. Según una encuesta nacional representativa del grupo de trabajo "Enfermedades benignas" de la DEGRO, la mayoría de las instituciones de radioterapia en Alemania realizan radioterapia para la EO utilizando una dosis de referencia total (GRD) de 16-20 Gy con dosis por fracción de 2 Gy en 5 fracciones por semana. Sin embargo, hasta la fecha no está claro si dosis significativamente más bajas podrían ser igual de efectivas, dependiendo de la fase de la enfermedad. Dosis totales más bajas podrían reducir aún más el riesgo potencial de inducción de tumores radiogénicos [84,420,444,521,562,595,606,609,728,764,778].

Kahaly et al. llevaron a cabo un estudio randomizado de tres brazos con un total de 65 pacientes que presentaban EO moderada en las clases 2-5 según el sistema NOSPECS. Todos los pacientes del grupo A recibieron 20 fracciones de 1 Gy cada una, 1 vez por semana, hasta alcanzar una GRD de 20 Gy (tiempo de terapia prolongado, dosis por fracción baja, dosis total alta). Los pacientes del grupo B recibieron 10 fracciones de 1 Gy cada una, 5 veces por semana, hasta alcanzar una GRD de 10 Gy (tiempo de terapia medio, dosis por fracción baja, dosis total media). Los pacientes del grupo C fueron tratados con una GRD de 20 Gy y dosis por fracción de 2 Gy en 5 fracciones por semana (tiempo de terapia corto, dosis por fracción alta, GRD alta). Los pacientes de los tres grupos mostraron tasas de respuesta similares en cuanto a la mejoría de los síntomas oftalmológicos y los cambios en la resonancia magnética. Sin embargo, el grupo A demostró una ventaja significativa en la reducción de la inflamación del tejido blando y las limitaciones de la motilidad ocular en comparación con los grupos B y C [381,382].

En otro estudio randomizado sobre radioterapia de baja dosis, se comparó una radioterapia con 8 fracciones de 0,3 Gy cada una, 5 veces por semana hasta una GRD de 2,4 Gy (n=43 pacientes) con un tratamiento estándar de 8 x 2 Gy en fraccionamiento convencional hasta una GRD de 16 Gy (n=43 pacientes). Ambos brazos del tratamiento fueron igualmente efectivos en términos de resultados clínicos.

Gorman et al. realizaron un estudio randomizado doble ciego en el que, en el mismo paciente, un ojo fue tratado con la terapia estándar de 20 Gy en dosis por fracción de 2 Gy en 5 fracciones por semana, mientras que el otro ojo solo recibió una irradiación simulada. La efectividad de ambas modalidades fue similar. Sin embargo, el ojo aparentemente no tratado recibió una "radioterapia de baja dosis" debido a una exposición a radiación dispersa no despreciable (aproximadamente 0,4 Gy por fracción en el cono orbitario) [260].

4.4.2.7 Resumen

Todas las publicaciones mencionadas no aportan información sobre el momento específico de la radioterapia en relación con la fase actual de la enfermedad de EO. La radioterapia de baja dosis parece ser más eficaz en la fase inflamatoria temprana de la EO [694,751]. A medida que la enfermedad avanza, es necesario emplear dosis más altas para lograr la misma efectividad, posiblemente porque el objetivo en estas fases avanzadas son las células del tejido conectivo debido a la fibrosis progresiva de los tejidos blandos [666,709].

La radioterapia percutánea puede combinarse con la administración sistémica de glucocorticoides [42,497,621,736,814]. Esta terapia combinada suele utilizarse en los casos de EO con formas graves de evolución. En un estudio randomizado, se demostró que la irradiación de la órbita combinada con corticosteroides sistémicos era claramente superior a la monoterapia con corticosteroides.

Para la irradiación retrobulbar, deben emplearse campos opuestos laterales asegurando la protección del cristalino.

La dosificación debe adaptarse a la fase actual de la enfermedad:

En la fase inflamatoria temprana puede usarse una dosis por fracción de 0,3-2,0 Gy con 8 fracciones y radioterapia diaria, con una dosis total de 2,4-16 Gy. En la enfermedad avanzada, la dosis por fracción debería ser de 2,0 Gy con 8-10 fracciones y radioterapia diaria, alcanzando una dosis total de 16-20 Gyy.

En casos de sintomatología oftalmológica marcada, es posible que se mejore la respuesta terapéutica reduciendo la dosis por fracción a 1 Gy y prolongando el período de tratamiento con una radioterapia de solo una vez por semana.

4.4.2.8 Recomendación

La radioterapia percutánea antiproliferativa para la orbitopatía endocrina debe realizarse en casos de disfunción manifiesta de los músculos oculares.

Grado de evidencia 2, grado de recomendación B

Estudio	Pacientes (n)	Duración del síntoma	Cat. 2 S (%)	Cat. 3 P (%)	Cat. 4 (%)	Cat. 5 C (%)	Cat. 6 S (%)	Respuesta (%)	Terapia adicional
Bartalena et al., 1983 [42]	36 12	2,25 años (0,25-15)	97 100	56 45	93 56	-- --	100	72 25	CS + RT 100%; solo CS; Cirugía ocular 3%
Esser et al. 1995 [191]	155	0,8 años	2/3 Pac. (67%)	p< 0.001 (55%)	p< 0.01 (55%)	--	--	--	137 CS - RT solo 18 RT
Friedrich et al., 1997 [228]	106 142	0,8 años (0,4-4)	56 79	62 56	70 70	-- --	-- --	78 (26Gy) 80 (13Gy)	106 solo RT; 142 CS + RT; Cirugía ocular 3%
Hurbli et al., 1985 [343]	62	0,6 años (0,1-1,5)	--	23	74	23	57	56	CS + RT > 23%; Cirugía ocular 34%
Konishi et al., 1986 [435]	17	1,75 años (0,2-8)	(6Pac.)	(5 Pac)	(8 Pac)	(2 Pac)	(4 Pac)	59	RT - CS 18%
Lloyd et al., 1992 [478]	36	--	(22 Pac)	(14 Pac)	(15 Pac)	(3 Pac)	--	92 (*)	--
Olivotto et al., 1985 [572]	28	0,75 años (0,2- 5)	93	26	43	85	100	68	CS + RT 18%; Cirugía ocular 50%
Van Ouwerkerk et al., 1985 [779]	24	1,0 años (0,25-3)	100	(11 Pac)	78	--	--	--	CS + RT 75%
Palmer et al., 1987 [587]	29	0,9 años (0,2-10)	78	52	24	--	67	48	CS + RT 34%; Cirugía ocular 45%
Kriss / Petersen et al., 1989/1990 [444,606]	311	0,9 años	80	51	56	71	65	--	CS + RT 32%; Cirugía ocular 29%
Pigeon et al., 1987 [611]	21	1,0 años (0-5)	76	47	32	62	--	57	CS + RT 67%;
Prummel et al., 1993 [621]	28 28	-- --	64 38	-- --	43 85	-- --	-- --	50 46	solo CS CS + RT
Ravin et al., 1975 [628]	37	--	„mucho s“	32	> 11	--	89	--	CS + RT > 18%; Cirugía ocular >6%
Sandler et al., 1989 [666]	35	0,7 años (0,1-5,8)	--	--	--	--	78	71	CS + RT 80%; Cirugía ocular 40%

Staar et al., 1997 [736]	225	0,7 años (0,2-3)	80	64	69	--	--	68	CS + RT 100% Cirugía ocular 29%
Teng et al., 1980 [751]	20	5,8 años (0,9-25)	(9 Pac.)	25	(1 Pac.)	--	--	35	CS + RT 25%
Wiersinga et al., 1988 [814]	39	1,75 años (0,4-27)	--	--	--	--	--	64	CS + RT 5%
Wilson et al., 1995 [820]	33	--	85	--	54	--	--	--	solo RT
Seegenschmiedt et al., 1998 [694]	60	1,5 años (0,5-20)	50 / 60 83%	39 / 56 70%	37 / 54 69%	13 / 15 87%	8 / 17 47%		solo RT; Cirugía ocular: 8%

Pac = Pacientes; CS = Terapia con corticosteroides; RT = Radioterapia; Cirugía ocular = descompresión o corrección de los párpados

Tabla 15. Respuesta terapéutica según los síntomas/estadios en la orbitopatía endocrina: revisión de la literatura

Estudio	Año	Número (N)	Dosis (Gy)	Tipo de RT	Tasa de respuesta (%)	Definición de los criterios de éxito
I. Dosis total < 20 Gy						
Esser et al. [190]	1988	30	10	C	7 - 40 82	„Mejoría de síntomas individuales“; „Sin progresión“
Esser et al. [191]	1995	155	12	K, L	--	Varios criterios oftalmológicos objetivos y "mejoría de síntomas individuales" según puntuaciones establecidas.
Feyerabend [202]	1989	15	2,5 - 20	K	67	„Mejoría de la sintomatología clínica“
Friedrich [228]	1997	142	13	K	80	„Respuesta muy buena" y "buena respuesta“
Fritsch et al. [229]	1981	83	16	B, K	30	30% „mejorado", 70% "sin cambios“
Grauthoff et.al. [267]	1980	10	≤ 10	K	100	„Éxito muy bueno“
Heinze et al. [297]	1974	40	8 - 12	B	50 - 68	„Mejoría de síntomas individuales“
Horster et al. [337]	1983	21	< 20	R	80	„Sin progresión“
Hurbli et al. [343]	1985	62	10,5 - 20	K, L, R	56	„Mejoría de síntomas individuales“
Pflugger et al. [609]	1990	37	10 / 16	L	97	„Sin progresión“
Staar et al. [736]	1997	225	16 - 19,2	L	68	„Mejoría de la mayoría de los síntomas“
Uhlenbrock et al. [772]	1984	56	3 - 10	R	62	„Mejoría clínica general“
Wildmeister [817]	1972	36	2,5	R	45	„Mejoría clínica general“
II. Dosis total ≥ 20 Gy						
Bartalena et al. [43]	1988	36	20	K, L	72	33% „respuesta muy buena", 39% "buena respuesta“
Donaldson et al. [169]	1973	23	20	L	65	„Respuesta muy buena" y "buena respuesta“
Friedrich [228]	1997	106	26	K, L	78	"respuesta muy buena" y "buena respuesta"
Kriss et al. [443,444]	1983/ 1989	80	20	L	67	"respuesta muy buena" y "buena respuesta"
Lloyd et al. [478]	1992	36	20	L	92	"sin progresión"

Marcocci et al. 1987 [497]	30	20	K	60	"respuesta muy buena" y "buena respuesta"
Marcocci et al. 1991 [495]	44	20	K, L	25 / 55	"respuesta muy buena" y "buena respuesta"; "respuesta mínima"
Olivotto et al. 1985 [572]	28	20	L	68	"buena respuesta"
Petersen et al. 1990 [606]	311	20 / 30	L	90	"sin progresión"
Sandler et al. [666] 1989	35	20	--	71	"sin progresión"
Seegenschmiedt et al. [709,694] 1995/1998	60	20	L	80	indicaciones subjetivas de los pacientes: "respuesta muy buena" y "buena respuesta" y puntuaciones cuantitativas (ATA-, puntuación Stanford, OI según Gröbendorff)

Leyenda: Gy = Gray; ED / GD = Dosis por fracción / Dosis total; B = Betatrón; C = Telecesio; K = Telecobalto; L = Acelerador lineal; R = Ortovoltaje

Tabla 16. Resultados y criterios de éxito en la radioterapia de la orbitopatía endocrina

4.4.3. Radioterapia para fístulas linfáticas benignas, adquiridas postoperatoriamente, así como causadas por enfermedades malignas subyacentes

4.4.3.1 Definición

Una fístula linfática es una abertura de un vaso linfático, ya sea hacia la superficie del cuerpo (fístula linfática externa) o hacia el tejido (fístula linfática interna). Un tumor o una intervención iatrogénica pueden actuar como factores predisponentes. A través de esta abertura, se secreta líquido linfático, cuyo volumen puede alcanzar hasta 3 litros por día en la temporada cálida. A través de la fístula, gérmenes y bacterias pueden ingresar al cuerpo, lo que puede dar lugar a un erisipela (infección bacteriana de los vasos linfáticos). Una lesión del conducto torácico puede provocar un quilotorax. Si la fístula linfática no drena hacia la superficie del cuerpo, puede derivar, por ejemplo, en un quíloperitoneo [684]. El objetivo terapéutico principal es el cierre del conducto fistuloso para reducir o evitar consecuencias como hipoproteinemia, inmunodeficiencia, trastornos metabólicos o deshidratación.

4.4.3.2 Epidemiología

Las fístulas linfáticas suelen aparecer como complicación tras intervenciones quirúrgicas en regiones corporales con muchas vías linfáticas. Su frecuencia varía según la región y el alcance del procedimiento quirúrgico, situándose entre el 0,5 % y el 5,2 %. La incidencia de fístulas linfáticas tras cirugías vertebrales primarias se redujo a la mitad entre 1985 y 1997 debido a mejoras en las técnicas quirúrgicas y a la mayor experiencia de los cirujanos (1985-1991: 5,2 %; 1992-1997: 2,6 %) [834]. Pfister también observó una incidencia del 2 % tras procedimientos de cirugía vascular [608]. En 1991, Kalman et al. describieron la serie más extensa de pacientes con fístulas linfáticas postoperatorias tras reconstrucciones infrainguinales, indicando una incidencia del 1,1 % [385]. Series más pequeñas informaron una incidencia de entre el 0,8 % y el 6,4 % tras intervenciones reconstructivas. Tras cirugías de tiroides, la incidencia de fístulas linfáticas es del 0,5 % [482]. No existen datos en la literatura sobre la epidemiología por edad ni sobre la relación entre pacientes masculinos y femeninos.

4.4.3.3 Etiología y patogénesis

Entre las causas de una fístula linfática postoperatoria se encuentran la omisión de ligar los vasos linfáticos lesionados y una sutura de la herida no precisa. Además, factores como reintervenciones, el uso de prótesis vasculares o una movilización postoperatoria excesiva pueden contribuir a la formación de una fístula linfática. Se ha debatido si la diabetes mellitus o un índice de masa corporal (IMC) elevado aumentan la probabilidad de aparición de una fístula linfática. Según algunos autores, un IMC superior a 30 se considera un factor de riesgo para la formación de fístulas linfáticas postoperatorias [529]. Una fuga linfática suele producirse al seccionar un vaso linfático. Si la linfa, por ejemplo, se acumula en la región inguinal, esto puede derivar en infecciones de la herida o en la formación de linfoceles. Entre las causas patogénicas también se incluyen heridas de difícil cicatrización, presión excesiva en el área de la herida (zona quirúrgica) o un tumor benigno en progresión.

4.4.3.4 Diagnóstico y diagnóstico diferencial, así como estudios específicos

El síntoma principal de una fístula linfática es la secreción de un líquido claro y amarillo. En el laboratorio, la determinación de proteínas totales, albúmina y triglicéridos puede confirmar que se trata de líquido linfático [804,805]. Otros indicadores pueden incluir enrojecimiento, sensación de presión local o fiebre.

Mediante una ecografía es posible evaluar el reservorio de la fístula, procedimiento que también se utiliza en la evaluación diaria. Se recomienda la recolección del líquido linfático para determinar el hemograma y, especialmente, el nivel de LDH.

La tomografía computarizada (TC) se realiza de manera estandarizada. En este procedimiento, se inyecta un medio de contraste (Lipiodol) en la entrada cutánea de la fístula linfática para visualizar su trayecto y origen. Para localizar el defecto en casos de fístulas linfáticas conocidas o sospechadas, es imprescindible una representación detallada de los vasos linfáticos. En este aspecto, la linfografía directa supera a otros métodos de diagnóstico por imágenes, aunque su aplicación es laboriosa y no se utiliza regularmente en la actualidad.

Además de su uso diagnóstico, la linfografía se emplea como medida terapéutica. En una serie de 9 pacientes [2 con fístula linfática, 5 con quilotórax y 2 con ascitis quillosa], el cierre de la fístula se logró en 8 casos (89%) gracias al medio de contraste utilizado, eliminando la necesidad de tratamientos adicionales [804,805]. Asimismo, Alejandro-Lafont et al. observaron que en el 70% de los pacientes tratados linfográficamente, la fístula linfática, el linfocele, el quilotórax o la ascitis quillosa cesaron tras el uso de Lipiodol [7].

La linfografía por resonancia magnética (MRI) es otro método de imágenes seguro y preciso para evaluar de manera exhaustiva el sistema linfático en pacientes con quistes linfáticos y fístulas linfocutáneas [481].

Estadios

No se dispone de literatura que establezca una clasificación por estadios de las fístulas linfáticas. Tampoco se ha estandarizado el volumen de secreción a partir del cual se define una fístula linfática.

Clasificación

No se dispone de literatura sobre una clasificación para las fístulas linfáticas.

4.4.3.5 Opciones de tratamiento

No se ha establecido un tratamiento estándar para las fístulas linfáticas. Se recomiendan tanto métodos conservadores como invasivos [161,376]. La primera medida en el caso de una fístula linfática pronunciada es un vendaje compresivo en la región corporal afectada. Además, se recomienda elevar la extremidad adyacente. El reposo en cama o las medidas dietéticas mediante triglicéridos de cadena media también son útiles. Entre los métodos alternativos se incluyen la aplicación de adhesivo de fibrina [629], una terapia con doxiciclina [276], una terapia de cierre asistido por vacío (V.A.C.) [626], radioterapia [500] o el cierre quirúrgico [146].

4.4.3.6 Radioterapia

Concepto de dosis y técnica de radioterapia:

Existen muy pocas publicaciones que aborden el tema de la radioterapia para el tratamiento de fístulas linfáticas persistentes [274]. Antes de 1999, la radioterapia se mencionaba únicamente para el tratamiento de linfoceles y linforrea, sin que se esclareciera completamente su mecanismo de acción. Se sospecha una interacción entre linfocitos dañados y el endotelio, que conduce al cierre de la luz del vaso. Neu et al. (1999) describieron la radioterapia como una alternativa a los tratamientos conservadores y quirúrgicos, mostrando su eficacia tras tratamientos conservadores fallidos en 25 fístulas linfáticas y 4 linfoceles [547].

Dietl et al. (2000) evaluaron el volumen de secreción en 28 pacientes con fístulas inguinales tratadas mediante radioterapia y concluyeron que esta es una opción eficaz, de bajo costo y con pocos efectos

secundarios. Además, identificaron que la escleroterapia con doxiciclina también es efectiva y económica [161]. Mayer et al. (2005) describieron el tratamiento de 17 pacientes con radioterapia, encontrando que el intervalo entre cirugía y radioterapia no afecta el éxito del tratamiento, pero sí reduce la estancia hospitalaria y los costos cuando este intervalo es más corto. Dosis bajas de 0,3-0,5 Gy hasta una dosis total inferior a 3 Gy fueron suficientes para detener la linforrea [500].

Las dosis únicas informadas en la literatura varían entre 0,3 y 3,0 Gy, mientras que las dosis totales oscilan entre 1,0 y 15,0 Gy. La literatura sugiere un mejor resultado con dosis bajas. Dosis únicas pequeñas (0,3-0,5 Gy) muestran mayor eficacia local en comparación con dosis más altas (3,0 Gy) [500].

Definición del volumen a irradiar, PTV, CTV, órganos en riesgo, protección y optimización

Neu et al. irradiaron a 27 pacientes utilizando un campo estático de electrones ajustado clínicamente en el dispositivo (7 MeV: n=3, 10 MeV: n=4, 12 MeV: n=11, 15 MeV: n=8 y 18 MeV: n=1) con un margen de seguridad de 4 cm. Otros dos pacientes fueron tratados con campos de fotones de 15 MV. Los autores observaron que no hubo diferencias relevantes entre la fraccionación convencional de cinco sesiones por semana y la de cuatro sesiones por semana. No se registraron recurrencias, complicaciones en la cicatrización ni infecciones en las heridas [547]. Dietl et al. realizaron una morfometría ecográfica previa a la irradiación, determinando con precisión la longitud, el ancho y la profundidad de la lesión. El volumen objetivo incluyó todo el trayecto de la fístula hasta su origen, con un margen de seguridad de 1 cm y el punto de drenaje. El 100 % de las fístulas linfáticas fueron tratadas con un equipo de ortovoltaje (20 kV: n=1, 180 kV: n=2, 200 kV: n=8, 280 kV: n=1 y 300 kV: n=16), ya que la profundidad máxima de las lesiones no superó los 4 cm. Las dosis de radiación se administraron mediante un campo estático colimado con láminas de plomo. La radioterapia fue bien tolerada sin efectos secundarios. La reducción de la secreción se correlacionó con el volumen medido: las fístulas linfáticas de mayor tamaño mostraron una mayor disminución del volumen de secreción tras la irradiación [161]. El grupo de pacientes de Mayer et al. fue tratado con fotones (8 MV: n=3), electrones (4-11 MeV: n=2) y rayos X (equipos de ortovoltaje: n=12). El volumen objetivo incluyó la fístula linfática con un margen de seguridad de 2-3 cm [500]. Según la localización de la fístula linfática, se debe prestar especial atención a los órganos en riesgo. Por esta razón, cuando sea posible, se debe emplear la técnica 3D. Se recomienda un monitoreo diario de la tasa de secreción a través de la medición del volumen de secreción de drenaje [161] o mediante una evaluación morfológica ecográfica [500]. La irradiación puede interrumpirse tan pronto como cese la secreción linfática de la fístula, por lo que las dosis totales planificadas a menudo no necesitan ser completamente administradas.

Evaluación de la respuesta

La radioterapia de una fístula linfática se considera exitosa cuando la secreción de líquido linfático cesa por completo. Para evaluar el éxito, se deben esperar al menos 7 días después de finalizar el tratamiento. En promedio, se espera una respuesta completa en el 50-60 % de los casos. En casos de reducción parcial de la secreción de líquido linfático, la evaluación de la respuesta debe realizarse 14 días después de finalizar la radioterapia. El esfuerzo físico puede aumentar la presión en los vasos linfáticos. Para evitar que el cierre inducido de la fístula sea revertido por el aumento de la presión intravascular, se recomienda que los pacientes eviten actividades físicas intensas durante y algunos días después del tratamiento de radioterapia.

4.4.3.7 Resumen

Las terapias conservadoras como vendajes compresivos, reintervención quirúrgica, tratamiento con doxiciclina o terapia VAC son actualmente las opciones de tratamiento primarias, aunque la radioterapia de las fístulas linfáticas con secreción representa una opción terapéutica efectiva,

económica y con pocos efectos secundarios. La radioterapia también puede emplearse tras un tratamiento fallido previo y constituye una alternativa al tratamiento quirúrgico. Los conceptos terapéuticos deberían basarse en dosis por fracción bajas, que aparentemente prometen una respuesta más rápida con igual eficacia. En el caso de fístulas linfáticas de gran volumen, la radioterapia es más ventajosa debido a su capacidad para reducir eficazmente la secreción, mientras que el uso de adhesivo de fibrina es más adecuado para fístulas linfáticas de pequeño volumen.

4.4.3.8 Recomendación

La radioterapia puede realizarse.

Grado de evidencia 4, grado de recomendación C

Autor	Región	RT	Dosis por fracción	Dosis total	Cese de la secreción
Mayer R. (2005) 17 Pacientes	Extracción de vena safena n=7 Bypass femoropoplíteo n=3 Cirugía de varices n=2 Cx de prótesis de cadera n=3 Cx de fístula arteriovenosa n=1 Piercing n=1	Ortovoltaje n=12 Electrones n=2 Fotones n=3	0,3 a 2,0 Gy	1-12 Gy	13/17
Dietl B. (1997-2000) 28 Pacientes	Fístulas linfáticas inguinales	Ortovoltaje (120-300 KV)	3x3 Gy (n=22) 2x4 Gy (n=3) 5x3 Gy (n=3)	8-15 Gy	1/28
Neu B. (1989-1998) 29 Pacientes	25 fístulas linfáticas sin especificación de localización 4 linfocelos, 2 de ellos localizados retroperitonealmente	Electrones: 7-18 MeV (n=27) Fotones: 15 MV (n=2)	1,0 Gy	3-12 Gy	27/29

Tabla 17. Resultados de la radioterapia en fístulas linfáticas

4.4.4. Hemangiomas vertebrales sintomáticos

4.4.4.1 Definición

Los hemangiomas son neoplasias no malignas derivadas del revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos y pueden presentarse en cualquier sistema orgánico [173,318,822]. Los hemangiomas cavernosos óseos son raros, representando solo el 0,7-1,0 % de todos los tumores óseos [831]. De estos, el 60-70 % se localizan en el cráneo y el esqueleto axial [318]. Los hemangiomas vertebrales (HV) aparecen principalmente en la columna torácica y la parte superior de la columna lumbar; su patrón de afectación es mayormente único, y el crecimiento más allá de los límites de las estructuras afectadas es posible [215,316,318,537,598,822].

4.4.4.2 Epidemiología

Los hemangiomas vertebrales son las neoplasias más frecuentes del esqueleto axial óseo. Mientras que series de autopsias antiguas mostraban tasas de lesiones incidentales del 10-12 % [375,623], investigaciones recientes indican tasas de hasta el 26 %, con un 7,2 % de lesiones multifocales [726]. La distribución por género es equilibrada, al igual que la afectación dentro del cuerpo vertebral. Sin embargo, solo alrededor del 0,9-1,2 % de los casos desarrollan síntomas clínicamente relevantes que requieren tratamiento [315,316,598]. Los HV son más frecuentes después de la cuarta década de vida [318], y en casos sintomáticos, la edad promedio es mayor [726].

4.4.4.3 Etiología und Patogénesis

Los hemangiomas son hamartomas de origen patogenético disontogenético, que presumiblemente se desarrollan a partir de tejido mesenquimático embrionario desplazado [215,598]. Histológicamente, se observan vasos ectásicos de paredes delgadas que contienen trombos o hemosiderina y que están incrustados en trabéculas óseas hipertrofiadas y tejido adiposo [50,173,215,286,598]. Según criterios morfológicos, se diferencian los HV cavernosos, los HV capilares y las formas mixtas de ambos tipos [173,318,551,623].

Los síntomas clínicamente relevantes son consecuencia de una expansión epi- o intraspinal de los vasos ectásicos y, por definición, no están causados por actividad mitótica. Fracturas patológicas, hemorragias extradurales o una isquemia medular pueden agravar los síntomas [215,318]. Aproximadamente el 10 % de los casos sintomáticos ocurren en el período premenstrual o durante el embarazo. Las causas incluyen el aumento de la presión en la vena cava inferior debido al feto, así como el incremento del volumen plasmático en un rango del 20 al 100 %.

4.4.4.4 Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico generalmente se realiza mediante la clínica y el aspecto radiológico, ya que las biopsias conllevan un mayor riesgo de hemorragia [25]. Los signos típicos en radiología convencional incluyen estriación vertical, una desestructuración con aspecto de panal en la estructura interna del cuerpo vertebral, o una expansión del cuerpo vertebral que llega a perder su contorno externo cóncavo ("Ballooning"), particularmente en lesiones sintomáticas [31,249,318,598]. Para que estos signos sean detectables, al menos un tercio del cuerpo vertebral debe estar afectado, por lo que son fiables en solo el 60 % de los casos, haciendo imprescindible el uso complementario de técnicas de imagen seccional para confirmar el diagnóstico y planificar la terapia. La tomografía computarizada (TC) es el procedimiento óptimo para evaluar la estabilidad; típicamente, se observan cortes transversales de trabéculas óseas hipertrofiadas, rodeadas por vasos dilatados de menor densidad ("aspecto de mora", "polka-dot-appearance") [598]. Como complemento, la resonancia magnética (RM) permite evaluar mejor la amplitud del canal espinal y la afectación de tejidos blandos en lesiones que

sobrepasan los contornos óseos. En las secuencias ponderadas en T2, los WKH sintomáticos muestran típicamente intensidades de señal aumentadas debido a una mayor vascularización [50,86,598].

El espectro de posibles diagnósticos diferenciales incluye todos los procesos espinales benignos y malignos, así como enfermedades sistémicas del aparato de soporte (metástasis óseas de tumores malignos, neoplasias benignas como quistes óseos aneurismáticos, angiomas o meningiomas, y la enfermedad de Paget) [173].

4.4.4.5 Opciones terapéuticas (generales)

La implementación de medidas terapéuticas se basa en la adaptación a los síntomas según una clasificación clínica por estadios (Tabla 18) [316,318].

En lesiones incidentales y asintomáticas (Estadio 1), no está indicada ninguna intervención, ni es estrictamente necesaria la vigilancia de los pacientes. En casos con síntomas locales o radiculares sin (Estadio 2) o con compresión medular (Estadio 3), puede emplearse toda la gama de opciones terapéuticas conservadoras habituales, ya sea de manera individual o combinada, como embolizaciones transarteriales [3,215], vertebroplastias percutáneas [3,100], inyecciones intralesionales de etanol [3,172] o radioterapia (RT) [25,31,195,249,315,316,318,600,623,822,832]. En caso de afectación del canal espinal con una compresión medular aguda o un síndrome de sección medular ya manifiesto (Estadio 4), se recomienda un abordaje quirúrgico urgente. Dependiendo de la extensión local de los procesos, se pueden emplear procedimientos que van desde laminectomías simples hasta procedimientos más complejos, como vertebrectomías con reemplazo aloplástico del cuerpo vertebral [3,215,286,551,598]. Mediante una embolización preoperatoria, puede reducirse el riesgo de hemorragia intraoperatoria [3,215,568,598]. En descompresiones simples, debido a la resección incompleta, se han descrito recurrencias locales en hasta el 30% de los casos en períodos de seguimiento de ≥ 3 años, de las cuales aproximadamente el 90% ocurren en los primeros 2 años [551]. En resecciones más radicales, como las vertebrectomías, las tasas de recurrencia son menores; una revisión de la literatura mostró una tasa de recurrencia del 12,5% en lesiones que exceden los contornos óseos [568].

4.4.4.6 Importancia de la radioterapia

El objetivo principal de la radioterapia es lograr un control local del tumor, prevenir déficits neurológicos y aliviar los síntomas de dolor [249]. Dado el comportamiento biológico del tejido objetivo, se requieren períodos de seguimiento de al menos 3 a 6 meses para evaluar el éxito del tratamiento [249,822].

Desde el primer informe de Bailey y Bucy [31], quienes trataron con éxito mediante radioterapia postoperatoria a una paciente de 62 años con afectación múltiple en la columna torácica y compresión medular aguda tras una laminectomía previa, la relevancia de la radioterapia ha sido descrita en numerosos estudios, principalmente en trabajos de casos clínicos. Solo unos pocos estudios abarcan cohortes más amplias de pacientes [25,249,832]. Glanzmann et al. [249] publicaron en 1977 un análisis retrospectivo que resumía los resultados de tratamiento de 66 casos (62 pacientes) en el periodo de 1939-1975. Tras administrar dosis totales de 30-50 Gy, aproximadamente el 60% de los casos lograron una remisión duradera de los síntomas. Yang et al. [832] informaron sobre 23 pacientes tratados en un período de más de 20 años con radioterapia por ortovoltaje, telecobalto y electrones, administrando dosis totales de 20 a 43 Gy. Observaron una remisión parcial o completa del dolor en 14 de 16 casos, mejoría de parestesias en 4 de 5 casos y mejoría de un síndrome transversal en 5 de 7 casos. Asthana et al. [25] analizaron retrospectivamente 17 pacientes tratados con telecobalto y dosis totales de 35 a 40 Gy. Después de períodos de seguimiento de 1 a 11 años, 7 de 8 pacientes experimentaron una remisión completa del dolor, mientras que en 6 casos con parestesias previas se observó una mejora (4/6 remisión completa, 2/6 remisión parcial). En 7 de 9

casos se logró la remisión de una sintomatología transversal (6/9 remisión completa, 1/9 remisión parcial, 2/9 sin respuesta). Rades et al. [623] compararon la eficacia de la radioterapia con diferentes dosis totales en una cohorte de 117 pacientes (datos propios combinados con datos de la literatura), todos tratados exclusivamente con radioterapia. Las dosis biológicamente efectivas ≥ 36 a 44 Gy mostraron una regresión sintomática significativamente mejor. La serie más grande hasta la fecha, con 84 pacientes (96 lesiones), fue analizada retrospectivamente en un estudio multicéntrico. En el análisis multivariado, se observó que dosis totales ≥ 34 Gy lograron una mejoría significativa en el alivio del dolor y la recalcificación [316].

Concepto de Dosis/Técnica de radioterapia

Tras la planificación de radioterapia en 3D asistida por tomografía computarizada (TC), se pueden emplear campos estacionarios simples, campos opuestos ponderados, campos oblicuos con filtros de cuña o técnicas más complejas, dependiendo de las características anatómicas [318,348,600,822]. El mecanismo de acción propuesto de la radioterapia implica la obliteración de vasos anormales aferentes, con las células endoteliales de estos vasos consideradas como el objetivo principal. Estudios in vitro han demostrado que dosis totales de aproximadamente 30 Gy son efectivas para inhibir su proliferación [195]. Por el contrario, dosis inferiores a 20 Gy se han mostrado ineficaces [215,822, 832].

4.4.4.7 Recomendación

En los **estadios** clínicos **2** y **3**, la radioterapia es una modalidad de tratamiento efectiva que puede emplearse como alternativa o en combinación con otras opciones terapéuticas, logrando un control sintomático a largo plazo en aproximadamente el 80% de los pacientes.

Se han demostrado eficaces las series de radioterapia fraccionada convencional (5x2,0 Gy/semana), alcanzando tasas significativamente más altas de remisión del dolor y remineralización con dosis totales de ≥ 34 a 36 Gy.

Tras una descompresión aislada con resección incompleta, la radioterapia postoperatoria puede reducir la tasa de recurrencias locales.

La radioterapia debe realizarse.

Grado de evidencia 2c, grado de recomendación B

Estadio	Síntomas	Indicación para terapia
Estadio 1	Sin síntomas	Ninguna
Estadio 2	Síntomas locales sin afectación del canal espinal	Relativa (conservadora: RT, embolización, vertebroplastia, etc.)
Estadio 3	Síntomas locales con afectación del canal espinal sin signos de compresión medular	Relativa (conservadora: RT, embolización, vertebroplastia, etc.)
Estadio 4	Afectación del canal espinal con signos de compresión medular	Indicación absoluta para descompresión quirúrgica (posiblemente en combinación con embolización preoperatoria o RT postoperatoria)

Tabla 18. Clasificación clínica por estadios en Hämangiome vertebrales sintomáticos (WKH)

4.4.5. Sinovitis vellonodular pigmentada (SVNP)

4.4.5.1 Definición

La sinovitis vellonodular pigmentada (SVNP) es una neoplasia benigna de tipo tumoral [121], que se origina a partir de células sinoviales de las cápsulas articulares, bolsas sinoviales y vainas tendinosas [365,566]. Su descripción inicial se atribuye a Charles Marie Édouard Chassaignac en 1852 [117]. Según el patrón de afectación y la evolución clínica, se distinguen tres formas: el tipo difuso (SVNP-D), el tipo localizado (SVNP-L) y la tenosinovitis vellonodular pigmentada (TSVP), también conocida como tumor de células gigantes de las vainas tendinosas [365].

4.4.5.2 Epidemiología

La proporción de la sinovitis vellonodular pigmentada (SVNP) dentro de todas las enfermedades articulares se estima entre 0,1 y 1%, de las cuales aproximadamente dos tercios corresponden al tipo difuso (SVNP-D). La incidencia de la SVNP se calcula en 1,8 casos por año por cada 1.000.000 de habitantes, mientras que para la tenosinovitis vellonodular pigmentada (TSVP) es de 9,2 casos por año por cada 1.000.000 de habitantes [542]. Un estudio reciente de cohortes en Dinamarca reportó una tasa de incidencia para la TSVP localizada de 30,3 casos por cada 1.000.000 y de 8,4 por cada 1.000.000 para un patrón de afectación difuso en vainas tendinosas [184]. Principalmente afecta a adultos en edades medias, con una distribución equitativa entre géneros; la SVNP-D tiende a manifestarse a edades más tempranas [101,365]. Es poco frecuente que la enfermedad aparezca en la infancia, donde debe considerarse un diagnóstico diferencial con la artritis juvenil [392].

4.4.5.3 Etiología y patogénesis

La etiología de la sinovitis vellonodular pigmentada (SVNP) no está completamente esclarecida. Se han propuesto como factores etiológicos posibles traumas, hemorragias recurrentes, inflamaciones, respuestas inmunitarias humorales o celulares anormales, así como alteraciones locales del metabolismo lipídico [101,499]. Debido a su asociación con anomalías del desarrollo, también se han planteado causas genéticas [528]. Investigaciones más recientes han mostrado una relación con aberraciones cromosómicas, como la trisomía 5 o 7, y translocaciones que afectan el factor estimulador de colonias 1 (CSF1). Entre estas, la translocación más comúnmente observada fue (t1;2)(p13;q37) [741].

El patrón de afectación es monoarticular en más del 90% de los casos, con una preferencia por las extremidades inferiores [574]. Mientras que la tenosinovitis vellonodular pigmentada (TSVP) se manifiesta predominantemente en las vainas tendinosas de los dedos, la SVNP difusa (SVNP-D) afecta principalmente a las articulaciones medianas y grandes [101]. La localización más frecuente es la articulación de la rodilla; sin embargo, también pueden estar comprometidas, en orden decreciente de frecuencia, las articulaciones del tobillo, cadera, codo y hombro. En principio, puede ocurrir en cualquier localización [101,563,574].

4.4.5.4 Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Debido a los síntomas clínicos inespecíficos, como derrames articulares o hinchazones recurrentes, y la rareza de la enfermedad, la confirmación diagnóstica puede resultar problemática y demorarse [101,310]. La confirmación definitiva requiere de la verificación histológica mediante biopsia, en la cual las características deposiciones de hemosiderina permiten diferenciarla de tumores sinoviales malignos y de la deficiencia de α -manosidasa [174,365,499,528]. El diagnóstico por imagen, en general, no muestra signos patognomónicos [174,499]. En radiografías convencionales, pueden observarse en un 60-70% de los casos engrosamientos del tejido blando circundante, cambios

erosivos o quísticos subcorticales, o calcificaciones [101,499]. En tomografía computarizada (TC), estas densidades en tejidos blandos pueden alcanzar hasta 130 unidades Hounsfield (UH) [499]. En resonancia magnética (RM), es característico un patrón de señal hipointenso en secuencias ponderadas en T2, con tiempos de repetición (TR) y de eco (TE) prolongados, y, debido a los depósitos de hemosiderina, acortamiento del tiempo de relajación T2 [499]. Técnicas como la gammagrafía ósea, ultrasonido o el análisis de líquido sinovial no contribuyen significativamente a la confirmación diagnóstica [101]. Formaciones de SVNP también muestran, de forma no característica, un comportamiento de captación elevado similar al de las metástasis de enfermedades malignas en estudios de PET-CT con 18F-FDG [101,186].

4.4.5.5 Opciones terapéuticas (no radioterapéuticas)

El tratamiento de elección para todas las formas de PVNS es la resección lo más completa posible de todo el tejido sinovial afectado [101,310]. Para la D-PVNS, se busca una sinovectomía radical, que puede realizarse de manera abierta o artroscópica [282,569,783]. Las infiltraciones en estructuras óseas adyacentes deben tratarse mediante curetaje [574], y en casos de destrucciones más extensas, deben considerarse combinaciones con procedimientos de reemplazo articular aloplástico [282]. La complejidad de las condiciones anatómicas, especialmente en articulaciones como el hombro, la rodilla, el tobillo o la cadera, a menudo requiere técnicas quirúrgicas complejas que impliquen múltiples vías de acceso [101]. En las formas localizadas (L-PVNS y PVTs), las lesiones más circunscritas suelen resolverse con excisiones simples [101,310]. Debido a estas dificultades en la resolución quirúrgica, se han descrito tasas de recurrencia postoperatoria del 8-56% para la D-PVNS y del 5-29% para la L-PVNS [310].

Las tasas de recurrencia postoperatoria dependen, por un lado, del tipo de enfermedad: son significativamente más bajas en las formas circunscritas que en las formas difusas. Por otro lado, también varían según el patrón de afectación. La recurrencia es mínima en casos de afectación de las bursas sinoviales, baja en los casos de afectación de las vainas tendinosas y más alta cuando están comprometidas las articulaciones, aumentando con el tamaño de la articulación [101].

La eficacia de terapias dirigidas con anticuerpos monoclonales para bloquear los receptores de TNF- α e inhibidores de tirosina quinasa aún no está clara y solo debería evaluarse en estudios clínicos controlados [71,110,118,206,446,618]. La ablación por radiofrecuencia tiene un carácter experimental [451].

4.4.5.6 Importancia de la radioterapia

Desde el primer informe de Friedman y Ginzler (1940) [227], la eficacia de la radioterapia (RT) para el tratamiento de la PVNS ha sido respaldada por aproximadamente 140 casos publicados, en los cuales se administraron dosis totales de entre 16 y 50 Gy utilizando diversas técnicas y calidades de radiación. Tras periodos de seguimiento de 1 a 250 meses, se logró un control local en el 85,4 % de los casos [309,310]. Horoschak et al. [335] analizaron retrospectivamente los resultados de 17 pacientes (18 localizaciones) que recibieron radioterapia con dosis totales de 20-36 Gy tras resecciones incompletas de recidivas. Tras un periodo de seguimiento promedio de 46 meses (rango: 8-181 meses), se alcanzó un control local en el 89 % de los casos. En un estudio nacional de "Patterns-of-care", se analizaron 41 casos provenientes de 14 instituciones en Alemania, con un retorno del 83,2 %. Estos pacientes recibieron radioterapia con dosis totales de 30-50 Gy (mediana 36 Gy). Con periodos de seguimiento que iban de 6 meses a más de 10 años, se obtuvo un control local en el 95,1 % de los casos, y un buen resultado funcional en el 82,9 % [309].

Respecto a la PVTs, se han publicado datos en menor medida. Kotwal et al. [438] informaron sobre una serie de 48 pacientes con PVTs, de los cuales 14 recibieron radioterapia ortovoltaje con 5x2,0 Gy/semana hasta 20 Gy debido a una mayor tasa de mitosis o resecciones incompletas. Tras un

periodo de seguimiento promedio de 52 meses (rango: 24-132 meses), no se observaron recidivas locales.

Concepto de dosis/técnica de RT

Los efectos de la RT en la PVNS se basan en la inhibición de la proliferación celular. Las dosis totales utilizadas en la literatura oscilan entre 30 y 50 Gy [60,309,335,563], aplicadas bajo fraccionamiento convencional (5x1,8-2,0 Gy/semana). El volumen objetivo debe incluir toda la cavidad sinovial de la articulación afectada, lo cual se logra mejor en articulaciones grandes mediante planificación de radioterapia basada en tomografía computarizada (TC) [310,574]. En articulaciones más pequeñas o en el caso de la PVTs, basta con ajustar los campos de radiación en el simulador. El tejido residual tras resecciones incompletas puede ser localizado de manera óptima mediante resonancia magnética (RM), eventualmente combinada con hallazgos artroscópicos. Como alternativa a la radioterapia externa, puede emplearse la radiosinoviotomía [544,798], aunque esta técnica puede asociarse a complicaciones significativas en articulaciones previamente operadas en múltiples ocasiones [310]. Cálculos de riesgos radiogénicos basados en el algoritmo de Monte Carlo han mostrado que, para dosis de 36 Gy en cadera y rodilla, las dosis en los órganos de riesgo circundantes son aceptables [501].

4.4.5.7 Recomendación

La radioterapia es una opción terapéutica efectiva para el tratamiento de la PVNS, capaz de mejorar las tasas de control local tanto en el contexto adyuvante como tras resecciones incompletas. No obstante, siempre se debe procurar una resección lo más radical posible.

Debido al comportamiento de crecimiento menos agresivo, en casos de afectación localizada, especialmente en la PVTs, puede considerarse observar la progresión del tejido residual tras resecciones R+. En casos de afectación de bolsas sinoviales, la radioterapia postoperatoria no es necesaria debido a las bajas tasas de recurrencia. Sin embargo, en el caso de la afectación difusa de grandes articulaciones, la recomendación de radioterapia postoperatoria es más firme.

Bajo fraccionamiento convencional (5x1,8-2,0 Gy/semana), se recomiendan dosis totales de 36-40 Gy para la D-PVNS, mientras que para la L-PVNS y PVTs, dosis totales más bajas, entre 20-36 Gy, son suficientes. Dado que el volumen objetivo en articulaciones debe incluir siempre toda la cavidad sinovial, se recomienda una planificación de radioterapia 3D basada en tomografía computarizada [Grado de evidencia 3, Grado de recomendación B].

La radioterapia debería llevarse a cabo.

Grado de evidencia 2c, grado de recomendación B

4.4.6. Radioterapia para tumores desmoides (fibromatosis agresiva)

4.4.6.1 Definición

Los desmoides son tumores benignos poco frecuentes del tejido conectivo, que se originan en las estructuras músculo aponeuróticas profundas de las fascias musculares, aponeurosis, tendones y tejidos cicatriciales [188,262,263]. En el ámbito anglosajón, se los denomina como "fibromatosis agresiva" [188,410]. La enfermedad es conocida desde hace mucho tiempo; las primeras descripciones se remontan al siglo XIX [330,422]. El término "desmoide" o "fibroma desmoide" fue acuñado por Johannes Müller en 1838. Por primera vez en el ámbito anglosajón, John McFarlane de Glasgow informó en 1932 sobre neoplasias en la pared abdominal de mujeres tras el parto. Tumores similares se identificaron posteriormente en otras regiones del cuerpo.

4.4.6.2 Epidemiología

El desmoide es una enfermedad tumoral primaria benigna muy rara. La incidencia anual es de 2 a 4 casos por cada 1 millón de habitantes [262,330,422]. La clasificación según la localización en desmoides extraabdominales (aproximadamente 70%), intraabdominales (aproximadamente 10%) y desmoides en la pared abdominal (aproximadamente 20%) puede tener relevancia pronóstica. Las formas extraabdominales tienen una mayor tendencia a recurrir, incluso después de una aparente resección R0 segura. Las formas intraabdominales están asociadas con mayor frecuencia al síndrome de Gardner (poliposis coli), una enfermedad autosómica dominante [58,422,425,635,716]. Sólo en casos excepcionales se consideran otros factores genéticos o traumas como causas de los desmoides. En raras ocasiones, los desmoides se desarrollan en cicatrices después de procedimientos quirúrgicos. Las mujeres se ven afectadas en una proporción de 1:1,5-2,5 en comparación con los hombres. La enfermedad ocurre con mayor frecuencia en personas jóvenes, durante la tercera y cuarta década de vida, aunque también puede aparecer en niños pequeños y en personas mayores [330,422].

4.4.6.3 Etiología

Las causas de los desmoides son en gran medida desconocidas. Exceptuando el síndrome de Gardner, que asocia la poliposis adenomatosa familiar del intestino con tumores desmoides y osteomas, no se considera que haya una predisposición hereditaria significativa. El estrógeno probablemente juega un papel relevante, ya que el tumor aparece con frecuencia después de un embarazo, a menudo se reduce espontáneamente en la menopausia y, en ocasiones, responde a la terapia antihormonal. Además, el tumor se observa con mayor frecuencia en tejido cicatricial tras una lesión.

4.4.6.4 Histología

El tumor, de color gris blanquecino, presenta una consistencia firme macroscópica y generalmente mide más de 5 cm. Histológicamente, contiene fibroblastos homogéneos con mínimas atipias nucleares. Las células están orientadas en la misma dirección y se encuentran inmersas en una red de colágeno con un patrón ondulado o en forma de remolino [144,447].

4.4.6.5 Clínica

El desmoide se caracteriza por un crecimiento lento pero localmente agresivo e infiltrante, así como por su tendencia a recurrencias locales tras una resección quirúrgica [2,49,58,65,526,635,716]. Algunos tumores presentan una baja malignidad y pueden detener su crecimiento de forma espontánea, mientras que otros pueden alcanzar tamaños enormes, ocasionando síntomas clínicamente relevantes de manera secundaria. Son posibles remisiones parciales y temporales. En ciertos casos, los desmoides pueden infiltrar órganos y vasos de mayor tamaño, con consecuencias potencialmente fatales. Aproximadamente en el 8% de los casos, los desmoides conducen a la

muerte del paciente [615]. La metástasis es extremadamente rara. También se han descrito patrones de crecimiento multifocal, como la presencia de múltiples localizaciones en una misma extremidad. Su carácter clínico es evaluado de manera variable, especialmente en localizaciones críticas como la raíz del mesenterio.

4.4.6.6 Diagnóstico

La resonancia magnética (RM) es fundamental para evaluar la extensión de las lesiones y posibles infiltraciones en estructuras y órganos adyacentes [61,782]. Para confirmar el diagnóstico, siempre está justificada una biopsia por incisión inicial, con el objetivo de diferenciar entre lesiones benignas y malignas (p. ej., fibrosarcoma). Solo después de la verificación histológica se considera una resección lo más completa posible. El análisis histológico, incluyendo la descripción de los márgenes tumorales, es obligatorio y de gran importancia para evaluar la probabilidad de recurrencia.

4.4.6.7 Opciones de tratamiento

El tratamiento de elección es la cirugía, asegurando una extirpación completa con márgenes de seguridad adecuados. En casos de inoperabilidad, resecciones R1 o R2, así como en recidivas, se recomienda la radioterapia [37,526,747]. Asimismo, para casos de inoperabilidad y recidivas, se consideran enfoques terapéuticos farmacológicos, como Tamoxifeno, Progesterona, Indometacina con Vitamina C, Interferón alfa, así como protocolos de quimioterapia suave [35,366,421,425,452,467,570, 734,754,792,801,816].

4.4.6.8 Indicación de la radioterapia

Radioterapia exclusiva

Con la radioterapia primaria se logra una alta tasa de control local, comparable a la alcanzada tras radioterapia postoperatoria [37,268,326,330,387,391,409,410,422,429,466,509,561,680,687,731,732, 745,839]. Leibel et al. [466] obtuvieron en 19 pacientes con tumor residual o recidiva, tratados con 50-55 Gy, una tasa de control local del 68% tras un seguimiento mediano de 8 años. Sorprendentemente, el tamaño del tumor no parece tener un impacto pronóstico en el control local después de la radioterapia [410,466,747].

Enfoque combinado

En un metaanálisis, Kirschner & Sauer [422] analizaron 698 casos de 13 estudios. Observaron que, tras resección R0, la radioterapia postoperatoria mejoró el control local en un 17% en comparación con la cirugía sola. En casos con restos tumorales macroscópicos (R2) o microscópicos (R1), los resultados de la radioterapia postoperatoria fueron significativamente mejores. La dosis total recomendada en la literatura es de 50-60 Gy para radioterapia postoperatoria y de 60-65 Gy para tumores inoperables o recidivados [25,49,262,263,330,387,410,422,429,466,509,561,732,745,794]. El papel de la braquiterapia en el tratamiento de la fibromatosis agresiva aún no está completamente definido; sin embargo, algunos estudios sugieren una mejoría en el control local en comparación con la cirugía sola [24,836].

El metaanálisis de Nuytens et al., que abarcó 22 estudios [561], demostró que no había diferencias en el control local entre la radioterapia postoperatoria y la radioterapia primaria. Sin embargo, ambos enfoques fueron significativamente superiores a la cirugía sola en términos de control local.

Técnica de la radioterapia

La radioterapia debe realizarse siguiendo los criterios utilizados para los sarcomas. Es imprescindible una planificación tridimensional basada en tomografía computarizada.

4.4.6.9 Resumen

La radioterapia postoperatoria mejora significativamente el control local en los desmoides en comparación con la cirugía sola. Además, en la terapia primaria, la radioterapia exclusiva puede lograr un control local alto y duradero. Por lo tanto, la radioterapia puede ser una alternativa válida a las cirugías mutilantes.

4.4.6.10 Recomendación

La radioterapia puede realizarse en caso de indicación presente.

Grado de evidencia 4, grado de recomendación C

Para alcanzar un mayor grado de evidencia, es necesaria la realización de un estudio randomizado.

4.4.7. Radioterapia para la prevención de la ginecomastia

4.4.7.1 Definición

La ginecomastia (GM) se define como el agrandamiento unilateral o bilateral del cuerpo glandular mamario masculino debido a una hiperplasia glandular. Se contrapone a la pseudoginecomastia o lipomastia, que se caracteriza por un aumento en la acumulación de tejido adiposo. La GM no es una enfermedad independiente, sino más bien un complejo sintomático causado por una amplia variedad de trastornos hereditarios, endocrinológicos, metabólicos, inflamatorios o neoplásicos [39,89,363,604,689,807,819]. Las formas adquiridas pueden contrastarse con tipos fisiológicos que ocurren en recién nacidos [396], durante la pubertad [272] y en edades avanzadas como la llamada ginecomastia senil [89,689]. Básicamente, estas condiciones están asociadas con desequilibrios en la regulación de las hormonas sexuales, con un cambio en la relación andrógenos-estrógenos a favor de los estrógenos, lo que resulta en un estímulo proliferativo del cuerpo glandular [89,604,807].

4.4.7.2 Frecuencia

Aproximadamente el 10% de todas las ginecomastias son causadas por tratamientos farmacológicos [507]. Desde el descubrimiento de la sensibilidad a los andrógenos en las líneas celulares de carcinoma de próstata [341], la terapia endocrina se ha convertido en un pilar indispensable en el tratamiento del carcinoma de próstata [341]. Durante la era de la terapia con estrógenos, la aparición de ginecomastia clínicamente relevante era una de las reacciones adversas más comunes, con una incidencia de aproximadamente el 90%. Sin embargo, con la evolución de las terapias hormonales, la incidencia ha disminuido considerablemente. El riesgo de ginecomastia se estima en 1-14% tras la orquidectomía, 1-16% con antagonistas de LHRH, 16-79% con antiandrógenos no esteroideos, 6% con antiandrógenos esteroideos, y 13-22% con la deprivación androgénica completa [507]. En la Tabla 19 se presentan los riesgos relativos de desarrollar ginecomastia clínicamente relevante asociados a otras clases de fármacos.

4.4.7.3 Fisiopatología

Hasta la infancia, el desarrollo del tejido mamario es casi idéntico en ambos sexos. En la pubertad, bajo la influencia del aumento de los niveles de estrógenos y progesterona, se produce la diferenciación típica de la mama femenina [89], mientras que en el hombre, el tejido mamario experimenta una ampliación transitoria seguida de una involución. Sin embargo, persiste una sensibilidad hormonal en el tejido mamario rudimentario masculino.

La producción de andrógenos testiculares y adrenales está regulada por hormonas hipotalámicas e hipofisarias. La mayor parte de la testosterona se convierte por reducción en dihidrotestosterona (DHT), el principal mediador intracelular de los efectos de la testosterona; la proporción de testosterona a estradiol es de aproximadamente 100:1. Mediante la aromatización periférica, que ocurre principalmente en el hígado, el tejido muscular y adiposo, los andrógenos se convierten en hormonas sexuales femeninas. La testosterona es precursora de estradiol y los androstenedionas adrenales son precursores de estrona. La producción diaria de testosterona en hombres es de aproximadamente 6-8 mg/día, y la de 17-β-estradiol, alrededor de 45 µg/día [807,819]. Tanto la testosterona libre como el estradiol pueden inhibir la liberación de hormonas liberadoras hipotalámicas mediante retroalimentación negativa.

Dado lo complejo de los mecanismos reguladores, numerosos factores pueden influir en la relación testosterona-estrógeno. Entre las causas que elevan los niveles de estrógenos se incluyen la administración de medicamentos, tumores productores de hormonas, o la persistencia de estrógenos placentarios en la ginecomastia neonatal. La ginecomastia en adolescentes puede deberse a un inicio más temprano del efecto de los estrógenos. En la ginecomastia asociada a la edad, una disminución

en la producción de testosterona puede aumentar la conversión periférica de andrógenos o exacerbarse por terapias citostáticas [212]. Los antiandrógenos, tanto no esteroideos como esteroideos, inhiben el efecto protector de los andrógenos en el tejido mamario masculino. Los efectos feminizantes son más pronunciados con los antiandrógenos no esteroideos, ya que estos inhiben el mecanismo de retroalimentación negativa de manera adicional, intensificando así la conversión periférica.

Desde el punto de vista histopatológico, los hallazgos rara vez permiten determinar la etiología o patogenia [17]. Histológicamente, la forma más frecuente, la ginecomastia tubular (*G. tubularis*), puede diferenciarse de la forma "verdadera" lobular (*G. lobularis*), que se caracteriza por un aumento de los lobulillos glandulares con síntesis de lípidos en las células epiteliales y secreción. Como signos de proliferación aumentada, se observan mitosis frecuentes, diversos grados de hiperplasia y metaplasia epitelial, y pérdida del estroma mixoide [48,288]. En 1,1-6,5% de los casos se identifican transiciones hacia una proliferación atípica [17,39]. El epitelio glandular normalmente tiene entre 4 y 6 capas celulares; en comparación con el tejido mamario masculino normal, las células mioepiteliales están mucho más desarrolladas [288]. La detección positiva de receptores de andrógenos, estrógenos y progesterona ocurre en aproximadamente el 10% de los casos, especialmente en pacientes con síndrome de Klinefelter o ginecomastia unilateral [604,617]. Los pacientes más jóvenes tienden a presentar un aspecto más fibroso, mientras que en los pacientes mayores predominan las formas más floridas, lo que se asocia con una mayor probabilidad de recidiva tras la resección [225].

4.4.7.4 Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Además de la anamnesis y la exploración clínica con palpación de las glándulas mamarias, las ecografías tienen un alto valor diagnóstico [651,750,815]. La evaluación diagnóstica ampliada para determinar las causas de la ginecomastia puede incluir mamografía, radiografía de tórax o estudios por imágenes en diferentes regiones [675,689,821]. Los síntomas clínicos típicos son tensión y sensibilidad dolorosa a la presión, hiperestesia del pezón, prurito o, en casos menos frecuentes, hiperpigmentación de la areola.

Si se considera necesario, puede ser útil realizar pruebas de laboratorio para medir testosterona, estradiol, LH, FSH, prolactina, alfa-fetoproteína, β -HCG, GOT y creatinina [675,689,821].

El diagnóstico diferencial más importante de la ginecomastia, especialmente cuando está localizada unilateralmente, es el carcinoma mamario masculino. Otras afecciones a considerar son fibrosis, quistes, enfermedades inflamatorias, hematomas por traumatismos, así como trastornos linfáticos o venosos de drenaje que pueden asociarse a tumores torácicos o bocio retroesternal [675,689,821].

4.4.7.5 Opciones terapéuticas (generales)

Una ginecomastia no siempre requiere tratamiento, pero debe investigarse, principalmente para descartar un carcinoma mamario masculino [363]. En particular, en las formas fisiológicas, se recomienda un enfoque expectante [821]. En las formas adquiridas, generalmente se debe buscar tratar o eliminar los factores causales. La indicación para el tratamiento debe establecerse según la gravedad de los síntomas clínicos [89,363,675,689,821] o el impacto en la calidad de vida [767]. Las ginecomastias relacionadas con la terapia hormonal para el cáncer de próstata tienen una consideración especial, ya que la causa no puede eliminarse, lo que puede justificar una indicación para el tratamiento profiláctico. Dado el alto índice de ginecomastia clínica relevante de hasta el 80%, los pacientes tratados con antiandrógenos no esteroideos constituyen la principal población objetivo.

En general, existen diferentes opciones para el tratamiento de la ginecomastia, que incluyen tratamiento farmacológico, cirugía y radioterapia [89,363,675,689, 807,821].

En el tratamiento farmacológico, se emplean Tamoxifeno en dosis de 10-20 mg/día, Clomifeno como bloqueador parcial de estrógenos, Danazol o inhibidores de la aromatasa como Testolactona o Anastrozol [53,76,159,216,505,663,712,755,771,821]. La eficacia de la aplicación local de dihidrotestosterona no está confirmada. Debido a los efectos androgénicos, Danazol no está indicado en pacientes con cáncer de próstata.

En estudios prospectivos, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego, Tamoxifeno mostró ser claramente superior al uso de Anastrozol [76,663]. También se demostró que una dosis diaria de 20 mg es la más efectiva [216], siendo superior a la administración semanal [53]. Sin embargo, se deben considerar posibles efectos secundarios como complicaciones tromboembólicas, alteraciones hematológicas o cataratas al evaluar la indicación [821].

Los procedimientos quirúrgicos, como mastectomías [70,114,224,225,414,463] o liposucciones [131], ya sea solos o en combinación, generalmente se realizan después del fracaso de los enfoques conservadores o primariamente en casos de sospecha tumoral.

4.4.7.6 Importancia de la radioterapia

La radiosensibilidad del tejido glandular mamario ha sido ampliamente documentada en la literatura [638,767]. Los tejidos objetivo son los epitelios proliferativos estimulados por el exceso de estrógenos. Estudios histológicos realizados tras irradiaciones profilácticas han demostrado una reducción del estroma y de los conductos glandulares, así como una disminución de la hiperplasia glandular [458].

Tras el descubrimiento de la dependencia androgénica de las células del carcinoma de próstata [341], y debido a la alta incidencia esperada de ginecomastias clínicamente relevantes durante la era del tratamiento con estrógenos, la radioterapia profiláctica se integró de forma rutinaria en la práctica clínica. Su eficacia ha sido corroborada por múltiples estudios [8,9,10,22,66,133,134,198,233,236,292,334,458,492,510,654,658,735,800,823,837]. Un estudio piloto fundamental de Larsson y Sundblom [458] evaluó la radioterapia profiláctica en seis pacientes, aplicando 1.000-1.500 r al cuerpo mamario derecho 14 días antes de iniciar el tratamiento con estrógenos, mientras que el lado izquierdo recibió una "radiación ficticia". Después de 6-9 meses, 4 de los 6 pacientes desarrollaron ginecomastia en el lado no irradiado, mientras que en el lado irradiado solo se observó una hiperplasia mínima.

Actualmente, la eficacia de la radioterapia para prevenir ginecomastias inducidas por otras clases de medicamentos también ha sido confirmada en varios estudios prospectivos con grupos de control y radioterapia simulada [584,770,780,811], mostrando tasas significativamente menores de ginecomastia sintomática. Sin embargo, estudios prospectivos randomizados han demostrado una mayor eficacia del tamoxifeno en comparación con la radioterapia profiláctica [159,785].

4.4.7.7 Concepto de dosificación/Técnica de radioterapia

Los conceptos de dosis descritos en la literatura presentan una amplia variabilidad. No existen datos provenientes de estudios comparativos de dosis específicas para la radioterapia. Una encuesta sobre patrones de tratamiento realizada por la DEGRO-AG para la radioterapia de enfermedades benignas (GCG-BD) indicó que las dosis utilizadas en Alemania para la irradiación profiláctica varían entre 9 y 24 Gy, aunque con mayor frecuencia se aplican esquemas hipofraccionados de 12-15 Gy en 3-5 fracciones [548]. Los datos disponibles muestran que dosis más bajas, como 4 x 1,5 Gy, están asociadas con tasas de respuesta significativamente peores (18,4 %) [654]. En pacientes con ginecomastia ya sintomática, se han utilizado dosis totales más altas, en un rango de 9-40 Gy. Para la irradiación paliativa de ginecomastias manifiestas, la literatura sugiere dosis totales de 30-40 Gy, aunque su efectividad no está respaldada por grandes series de casos [122].

En aproximadamente dos tercios de los centros, los campos de irradiación se posicionaron clínicamente en el paciente sin planificación terapéutica adicional. Generalmente se emplearon campos estáticos de electrones con energías entre 6 y 18 MeV, aunque también se utilizaron técnicas de ortovoltaje y fotones.

Nieder et al. [552] analizaron histogramas de dosis-volumen y describieron que, en condiciones anatómicas desfavorables, con energías electrónicas más altas, partes del ventrículo izquierdo pueden recibir hasta el 50-80 % de la dosis prescrita. El perfil de efectos secundarios es, en general, favorable; aproximadamente el 10 % de los pacientes pueden desarrollar eritema de grado I o hiperpigmentación [548]. Existe un riesgo bajo de inducir una neoplasia radiogénica, lo cual debe ser explicado al paciente como parte del proceso de consentimiento informado [6,584].

4.4.7. Recomendación

Mediante un tratamiento de radioterapia profiláctica, se puede reducir significativamente la tasa de ginecomastias sintomáticas asociadas a la terapia hormonal para el cáncer de próstata. Tanto los esquemas de radioterapia hipofraccionados con dosis totales de 9-15 Gy en 3-5 fracciones como las irradiaciones únicas con 1 x 10-15 Gy han demostrado ser efectivos. El grupo objetivo principal son los pacientes tratados con antiandrógenos no esteroideos. No existe evidencia para su uso con otras clases de fármacos. En caso de ginecomastia existente, se puede considerar la radioterapia como una alternativa a la mastectomía, requiriéndose dosis totales más altas de 30-40 Gy dependiendo de la clínica.

La radioterapia puede realizarse mediante técnicas de ortovoltaje, electrones o campos tangenciales de fotones. El uso de una planificación de radioterapia en 3D basada en tomografía computarizada permite cuantificar las dosis recibidas por los órganos de riesgo relevantes (corazón, pulmones), lo cual resulta particularmente beneficioso para pacientes con enfermedades preexistentes o perfiles de riesgo específicos.

La radioterapia profiláctica debe realizarse cuando exista la indicación.

Grado de evidencia 1, grado de recomendación A

Fármaco	Riesgo relativo*	
Verapamilo	9,7	(2,6 - 36,0)
Espironolactona	9,3	(3,3 - 26,1)
Cimetidina	7,2	(4,5 - 11,3)
Nifedipino	2,9	(1,6 - 5,3)
Digoxina	2,7	(1,2 - 6,1)
Ranitidina	1,5	(0,8 - 2,6)
Omeprazol	0,6	(0,1 - 3,3)

Tabela 19. Riesgos relativos para el desarrollo de una ginecomastia clínicamente relevante

5. Resumen (en formato tabular)

Diagnóstico	Dosis por fracción	Dosis total	Grado de evidencia	Grado de recomendación
Gonartrosis	0,5 a 1 Gy	3 a 6 Gy	2c	C
Coxartrosis	0,5 a 1 Gy	3 a 6 Gy	4	C
Artrosis de las pequeñas articulaciones	0,5 a 1 Gy	3 a 6 Gy	4	C
Síndrome del hombro	0,5 a 1 Gy	3 a 6 Gy	4	C
Bursitis trocantérica	0,5 a 1 Gy	3 a 6 Gy	4	C
Dolor en el calcáneo (calcaneodinia)	0,5 Gy	3 Gy	1 b	A
Síndrome del codo	0,5 Gy	3 Gy	2 c	B
Enfermedad de Dupuytren (en el estadio activo de "formación de nódulos")	3 Gy	15 Gy (Repetición de la serie después de 8-12 semanas)	2c	B
Enfermedad de Ledderhose (con sintomatología creciente tanto primaria como secundaria después de cirugía)	3 Gy	15 Gy (Repetición de la serie después de 8-12 semanas)	4	C
Queloides	3 Gy	12 Gy	4	C
Síndrome de Gorham-Stout	1,8 a 2 Gy	36 a 45 Gy	3	B
Induración plástica del pene	2 a 3 Gy	10 a 20 Gy	3b	C
Osificaciones heterotópicas	7 Gy	7 Gy	1	A
Orbitopatía endocrina (fase inflamatoria temprana)	0,3 a 2 Gy	2,4 a 16 Gy	2	B
Orbitopatía endocrina (enfermedad avanzada)	2 Gy	16 a 20 Gy	2	B
Fístulas linfáticas	0,3 a 3 Gy	1 a 15 Gy	4	C
Hemangiomas vertebrales	2 Gy	34 a 36 Gy	2 c	B
Sinovitis vellonodular pigmentada	1,8 a 2 Gy	36 a 40 Gy	2 c	B
Desmoide	1,8 a 2 Gy	50 a 65 Gy	4	C
Ginecomastia (profilaxis)	3 Gy	9 a 15 Gy	1	A

Tabla 20. Resumen breve de las indicaciones, dosis de radiación, niveles de evidencia y grados de recomendación.

6. Literatura

1. Abel MS, Lomhoff II. Treatment of bursitis and peritendinitis calcarea of the shoulder joint by roentgen therapy. *Perm Found Med Bull* 1949; 7: 90-93.
2. Acker JC, Bossen EH, Halperin EC. The management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 851-858.
3. Acosta FL Jr, Dowd CF, Chin C, et al. Current treatment strategies and outcomes in the management of symptomatic vertebral hemangiomas. *Neurosurgery* 2006; 58: 287-295.
4. Adamietz B, Keilholz, Grünert J, Sauer R. Radiotherapy in early stadiums of Dupuytren's contracture. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 604-610.
5. Adams ME, Matyas JR, Huang D, Dourado GS. Expression of proteoglycans and collagen in the hypertrophic phase of experimental osteoarthritis. *J Rheumatol (Suppl)* 1995; 43: 94-97.
6. Aksnessæther BY, Solberg A, Klepp OH, et al. Does Prophylactic Radiation Therapy to Avoid Gynecomastia in Patients With Prostate Cancer Increase the Risk of Breast Cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 101: 211-216.
7. Alejandro-Lafont E, Krompiec C, Rau WS, Krombach GA. Wirksamkeit von therapeutischer Lymphographie bei lymphatischen Leckagen. *Acta radiológica* 1987; 52 (3): 305-311.
8. Alfthan O, Holsti LR. Prevention of gynecomastia by local roentgen irradiation in estrogen-treated prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1969; 3: 183-187.
9. Alfthan O, Kettunen K. The effect of roentgen ray treatment of gynecomastia in patients with prostatic carcinoma treated with estrogenic hormones: a preliminary communication. *J Urol* 1965; 94: 604-605.
10. Alfthan O. The inhibiting effect of roentgen treatment of gynecomastia induced by estrogen hormone stimulation: an experimental study. *J Urol* 1969; 101: 905-908.
11. Allen ML. X-ray therapy in the treatment of para-arthritis of the shoulder. A study based on the treatment of 64 cases. *Rocky Mt Med J* 1947; 44: 621-625.
12. Allen PW. The fibromatoses: a clinicpathologic classification based on 140 cases. *Am J Surg Pathol* 1977; 1: 255-270.
13. Allen RA, Woolner LB, Ghormley RK. Soft tissue tumors of the sole with special reference to plantar fibromatosis. *J Bone Joint Surg [Am]* 1955; 37A: 14-26.
14. Alth G, Koren H, Gasser G, et al. On the therapy of induratio penis plastica (Peyronies disease) by means of radium moulages. *Strahlenther* 1985; 161: 30-34.
15. Alusio FV, Mair SD, Hall RL. Plantar fibromatosis: treatment of primary and recurrent lesions and factors associated with recurrence. *Foot Ankle Int* 1996; 17: 672-678.
16. American Thyroid Association. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid* 1992; 2: 235-236.
17. Andersen JA, Gram JB. Gynecomasty: histological aspects in a surgical material. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A]* 1982; 90: 185-190.

18. Andrew JG, Andrew SM, Ash A, Turner B. An investigation into the role of inflammatory cells in Dupuytren's disease. *J Hand Surg* 1991; 16B: 267-271.
19. Appelqvist P, Salmo M, Rissanen P. Radiotherapy in emergency treatment of malignant exophthalmos. *Strahlenther Onkol* 1990; 166: 190-193.
20. Arenas M, Gil F, Gironella M, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy in an experimental model of systemic inflammation in mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 560-567.
21. Arenas M, Sabater S, Hernandez V, Roviro A, Lara PC, Biete A, Panes J. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy. Indications, dose, and radiobiological mechanisms involved. *Strahlenther Onkol* 2012; 188(11): 975-981.
22. Arndt D, Heibel JH. Die alternative kontrasexuelle Hormontherapie nach Mammafibrosebestrahlung beim Prostatakarzinom. Eine retrospektive Analyse an 123 Patienten. *Strahlenther* 1983; 159: 465-469.
23. Arner O, Lindvall N, Rieger A. Calcific tendonitis (tendinitis calcarea) of the shoulder joint. *Acta Chir Scand* 1958; 114: 319-331.
24. Assad WA, Nori D, Hilaris BS, Shiu MH, Hajdu SI. Role of brachytherapy in the management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 901-906.
25. Asthana AK, Tandon SC, Pant GC, et al. Radiation therapy for symptomatic vertebral haemangioma. *Clin Oncol* 1990; 2: 159-162.
26. Attassi M, Seegenschmiedt MH. Orthovolt-Bestrahlung zur Therapie des Morbus Ledderhose. 26.Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie: Radiotherapie bei gutartigen Erkrankungen. Altenberge: Diplodocus-Verlag 2002:149-156.
27. Avelar RL, Martins VB, Antunes AA, et al. Use of zoledronic acid in the treatment of Gorham's disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 319-322.
28. Aviles E, Arlen M, Miller T. Plantar fibromatosis. *Surgery* 1971; 69: 117-120.
29. Ayers DC, Pellegrini VD Jr, Evarts CM. Prevention of heterotopic ossification in high-risk patients by radiation therapy. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 263: 87-93.
30. Badakhshi H, Buadch V. Low dose radiotherapy for plantar fasciitis. Treatment outcome of 171 patients. *Foot*. 2014; 24(4): 172- 175. doi:10.1016/j.foot.2014.07.005.
31. Bailey P, Bucy PC. Cavernous hemangioma of the vertebral column. *J Am Med Assoc* 1929; 92: 1748-1751.
32. Baird LW. Roentgen irradiation of calcareous deposits about the shoulder. *Radiology* 1941; 37: 316-324.
33. Baker CL Jr, Massie RV, Hurt WG, et al. Arthroscopic bursectomy for recalcitrant trochanteric bursitis. *Arthroscopy* 2007; 23: 827- 832.
34. Bakke SN. Über die Röntgenbehandlung chronischer unspezifischer Gelenkleiden. *Acta radiologica* 1939; 20: 357-364.
35. Balducci L, Little DD, Spencer R, Khansur T. Desmoid tumors: report of a case responsive to antiestrogen and review of the literature. *J Miss State Med Assoc* 1988; 29: 227-229.

36. Ball C, Izadi D, Verjee LS, Chan J, Nanchahal J. Systematic review of non-surgical treatments for early dupuytren's disease. *BMC Musculoskelet Disord* 2016 Aug 15; 17(1): 345.
37. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A, Pisters PW, Pollack RA. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 158-167.
38. Banks JS, Wolfson AH, Subhawong TK. T2 signal intensity as an imaging biomarker for patients with superficial Fibromatoses of the hands (Dupuytren's disease) and feet (Ledderhose disease) undergoing definitive electron beam irradiation. *Skeletal Radiol* 2018 Feb; 47(2): 243-251.
39. Bannayan GA, Hajdu SI. Gynecomastia: clinicopathologic study of 351 cases. *Am J Clin Pathol* 1972; 57: 431-437.
40. Banovac K, Sherman AL, Estores IM, Banovac F. Prevention and treatment of heterotopic ossification after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2004; 27(4): 376-382.
41. Barker CS. Treatment of trochanteric bursitis by steroid injections. *Canad Med Assoc J* 1958; 78: 613.
42. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1139-1144.
43. Bartalena L, Marcocci C, Manetti L et al. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1998; 8: 439-441.
44. Bartalena L, Marcocci C, Panicucci M, et al. Orbital irradiation in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1988; 226: 71-83.
45. Bartalena L, Martino E, Marcocci C, et al. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 733-737.
46. Bartels EM, Lund H, Hagen KB, Dagfinrud H, Christensen R, Danneskiold-Samsøe B. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005523. DOI:10.1002/14651858.CD005523.pub2.
47. Bartmann S. Langzeiteffekte der niedrigdosierten Schmerzbestrahlung bei Gonarthrose und Bursitis trochanterica - Vergleich der Resultate nach Bestrahlung am Linearbeschleuniger versus Orthovoltgerät. Dissertation, Bochum: 2017.
48. Bässler R, Schäfer A. Elektronenmikroskopische Cytomorphologie der Gynäkomastie. *Virchows Arch Abt Path Anat* 1969; 348: 356-373.
49. Bataini JP, Belloir C, Mazabraud A, et al. Desmoid tumors in adults: the role of radiotherapy in their management. *Am J Surg* 1988; 155: 754-760.
50. Baudrez V, Galant C, vande Berg BC. Benign vertebral hemangioma: MR-histological correlation. *Skeletal Radiol* 2001; 30: 442- 446.
51. Becker GW, Davis TR. The outcome of surgical treatments for primary Dupuytren's disease-a systematic review. *J Hand Surg Eur* 2010; 35(8): 623-636.
52. Beckmann, Kalteis T, Baer W, et al. Plantarfibromatose: Therapie mit totaler Plantarfasziektomie. *Zentralbl Chir* 2004; 129: 53- 57.

53. Bedognetti D, Rubagotti A, Conti G, et al. An open, randomised, multicentre, phase 3 trial comparing the efficacy of two tamoxifen schedules in preventing gynaecomastia induced by bicalutamide monotherapy in prostate cancer patients. *Eur Urol* 2010; 57: 238-245.
54. Beecher HK. The powerful placebo. *J Am Med Assoc* 1955; 159: 1602-1606.
55. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt I. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically-important patient-relevant outcomes following total hip or knee arthroplasty in osteoarthritis. *J Orthop Rheumatol* 1988; 1: 95-108.
56. Bellamy N, Campbell J, Welch V, Gee TL, Bourne R, Wells GA. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD005328. DOI: 10.1002/14651858.CD005328.pub2.
57. Bellamy N, Campbell J, Welch V, Gee TL, Bourne R, Wells GA. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD005321. DOI: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.
58. Belliveau P, Graham AM. Mesenteric desmoid tumor in Gardner's syndrome treated by sulindac. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 53- 54.
59. Benassi ME. Radiothérapie des arthropathies post-traumatiques et des périarthrites. *J Radiol* 1951; 32: 280-296.
60. Berger B, Ganswindt U, Bamberg M, et al. External beam radiotherapy as postoperative treatment of the diffuse pigmented villonodular synovitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 130-134.
61. Bernard J, Le Breton C, Piriou P, et al. Value of MRI to evaluate extra-abdominal desmoid fibromatosis. *J Radiol* 2002; 83: 711- 716.
62. Bernhardt M. Über eine wenig bekannte Form der Beschäftigungsneuralgie. *Neurol Zbl* 1896; 15: 13.
63. Bertoli LF, Kubagawa H, Borzillo GV, Burrows PD, Schreeder MT, Carroll AJ, Cooper MD. Bone marrow origin of a B-cell lymphoma. *Blood*. 1988 Jul;72(1):94-101.
64. Betz N, Ott OJ, Adamietz B, Sauer R, Fietkau R, Keilholz L. Radiotherapy in early-stage Dupuytren's contracture. Long-term results after 13 years. *Strahlenther Onkol* 2010; 186: 82-90.
65. Biermann JS. Desmoid tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2000; 1: 262-266.
66. Bischoff W, Klümper A, Sinagowitz E. Zur Problematik der Gynäkomastieprophylaxe vor Östrogen Therapie beim Prostatakarzinom. *Akt Urol* 1977; 8: 89-91.
67. Bisset L, Paungmali A, Vicenzino B, Beller E. A systematic review and meta-analysis of clinical trials on physical interventions for lateral epicondylalgia. *Br J Sports Med* 2005; 39: 411-422; discussion 411-422.
68. Bjordal JM, Lopes-Martins RA, Joensen J, et al. A systematic review with procedural assessments and meta-analysis of low level laser therapy in lateral elbow tendinopathy (tennis elbow). *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 75.
69. Blankenbaker DG, Ullrick SR, Kirkland WD, et al. Correlation of MRI findings with clinical findings of trochanteric pain syndrome. *Skeletal Radiol* 2008; 37: 903-909.

70. Blau M, Hazani R, Hekmat D. Anatomy of the Gynecomastia Tissue and Its Clinical Significance. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016; 4: e854.
71. Blay JY, Sayadi H, Thiesse P, Garret J, Ray-Coquard I. Complete response to imatinib in relapsing pigmented villonodular synovitis/tenosynovial giant cell tumor (PVNS/TGCT). *Ann Oncol* 2008; 19: 821-822.
72. Block A, Gerdung S, Khawaja T. Strahlenqualität, Dosisverteilung und Qualitätssicherung an dem Röntgentherapiegerät Therapax DXT 300. In: Kneschaurek P (Hrsg.): *Med Physik* 2000: 155-166.
73. Block A, Löschke M, Waletzko O, Rohn R, Micke O, Seegenschmied HM. Sind Feldkontrollaufnahmen an einem Röntgentherapiegerät (20 kV – 200 kV) mit Speicherfolien der Diagnostischen Radiologie möglich? Eine Machbarkeitsstudie mit Phantom. *Strahlenther Onkol* 2012; 188 (Sondernr. 1): 162-163.
74. Bloechle C et al.: Post-irradiation soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 1995;31A:31–4
75. Blokhuis TJ, Frölke JP. Is radiation superior to indomethacin to prevent heterotopic ossification in acetabular fractures? a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467(2): 526-530.
76. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, et al. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 808-815.
77. Bode-Lesniewska B, von Hochstetter A, Exner GU, et al. Gorham-Stout disease of the shoulder girdle and cervico-thoracic spine: fatal course in a 65-year-old woman. *Skeletal Radiol* 2002; 31: 724-729.
78. Boergen KP. Surgical repair of motility impairment in Graves' orbitopathy. *Dev Ophthalmol* 1989; 20: 159-168.
79. Boice JD Jr et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res.* 1988 Oct;116(1):3- 55.
80. Borak J. The tendogenetic disease and its treatment with x-rays. *NY State J Med* 1945: 725-729.
81. Bossche L Vanden, Vanderstraeten G. Heterotopic ossification: a review. *J Rehabil Med* 2005; 37(3): 129-136.
82. Bosse A. Clinical aspects, differential diagnosis and histogenesis of heterotopic ossification. *Veroff Pathol* 1997, Bde. 146: 1- 168.
83. Boyer P, Bourgeois P, Boyer O, et al. Massive Gorham-Stout syndrome of the pelvis. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 551-555.
84. Brada M, Ford D, Ashley S, et al. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *Brit Med J* 1992; 304: 1343-1346.
85. Brady LW. Radiation induced sarcomas of the bone. *Skeletal Radiol* 1979; 4: 72-78.
86. Braitinger S, Weigert F, Held P, et al. CT und MRT von Wirbelhäangiomen. *Fortschr Röntgenstr* 151; 1989: 399-407.

87. Brance ML, Castiglioni A, Cócáro N, Palatnik M. Two cases of Gorham-Stout disease with good response to zoledronic acid treatment. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017; 14: 250-253.
88. Brandt KD. Arthrose. In *Harrison Innere Medizin* 16. Auflage ABW. Wissenschaftsverlag 2005: 2192-2200.
89. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1229-1237.
90. Brennan MW, Leone CR, Janaki L. Radiation therapy for Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 195-199.
91. Brenner P, Mailänder P, Berger A. Epidemiology of Dupuytren's disease. In: Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Born AD, Sauer R (Eds.): *Radiotherapie im frühen Stadium des Morbus Dupuytren. Indikation und Langzeitergebnisse. Strahlenther Onkol* 1997; 173: 27-35.
92. Broerse JJ, Jansen JThM, Zoetelief J, et al. Calculation of effective dose for irradiation of benign diseases: Graves' ophthalmopathy, hidradenitis and heterotopic ossification. In: Seegenschmiedt MH, Makoski H (Hrsg.): *Radiotherapie von gutartigen Erkrankungen-10. Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie. Altenberge: Diplodocus-Verlag* 2000: 13-20.
93. Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, Riley LH Jr. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification. *J Bone Joint Surg Am* 1973; 55(8): 1629-1632.
94. Brosseau L, Yonge K, Welch V, Marchand S, Judd M, Wells GA, Tugwell P. Thermotherapy for treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004522. DOI: 10.1002/14651858.CD004522.
95. Brouet JP. Etude de 1000 dossiers de maladie de Dupuytren. In: Tubiana, R. J.T. Hueston (eds.): *La maladie de Dupuytren*. Paris: Expansion Scientifique Francaise 1986: 98-105.
96. Brouwer RW., van Raaij TM, Bierma-Zeinstra SMA, Verhagen AP, Jakma TT.S.C., Verhaar JAN. Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004019. DOI: 10.1002/14651858.CD004019.pub3.
97. Brouwer RW., van Raaij TM, Jakma TT.S.C., Verhagen AP, Verhaar JAN, Bierma-Zeinstra SMA. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD004020. DOI: 10.1002/14651858.CD004020.pub2.
98. Brown WM, Abatt JD. The incidence of leukaemia in ankylosing spondylitis with x-rays. *Lancet* 1955; 1: 1283-1285.
99. Brunner U, Rückl K, Konrads C, et al. Gorham-Stout syndrome of the shoulder. *SICOT J* 2016; 2: 25.
100. Brunot S, Berge J, Barreau X, et al. Long term follow up of vertebral hemangiomas treated by percutaneous vertebroplasty. *J Radiol* 2006; 86: 41-47.
101. Bruns J, Yazigee O, Habermann CR. Pigmentierte villonoduläre Synovialitis und tenosynovialer Riesenzelltumor. *Z Orthop Unfallchir* 2008; 146: 663-675.
102. Budras KD, Hartung K, Münzer BM. Licht - und elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Einfluss von Röntgenstrahlen auf das Stratum Synoviale des entzündeten Kniegelenks. *Berlin: Münchner tierärztliche Wochenschrift* 1986; 99: 148-152.
103. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocrine Rev* 1993; 14: 747-793.

104. Burd TA, Lowry KJ, Anglen JO. Indomethacin compared with localized irradiation for the prevention of heterotopic ossification following surgical treatment of acetabular fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A(12): 1783-1788.
105. Campbell J, Almond HG, Johnson R. Massive osteolysis of the humerus with spontaneous recovery. *J Bone Joint Surg Br* 1975; 57B: 238-240.
106. Cancer Research UK (2022):
<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type>
107. Canigiani T. Zur Röntgenbehandlung periartikulärer Entzündungen. *Wien Klin Wochenschr* 1946; 58: 141-143.
108. Canyilmaz E, Canyilmaz F, Aynaci O, Colak F, Serdar L, Uslu GH et al. Prospective Randomized Comparison of the Effectiveness of Radiation Therapy and Local Steroid Injection for the Treatment of Plantar Fasciitis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015; 92(3): 659-666. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.02.009.
109. Casavant AM, Hastings H 2nd. Heterotopic ossification about the elbow: a therapist's guide to evaluation and management. *J Hand Ther* 2006; 19(2): 255-266.
110. Cassier PA, Italiano A, Gomez-Roca CA, et al. CSF1R inhibition with emactuzumab in locally advanced diffuse-type tenosynovial giant cell tumours of the soft tissue: a dose-escalation and dose-expansion phase 1 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 949-956.
111. Cavolo DJ, Sherwood GF. Dupuytren's disease of the plantar fascia. *J Foot Surg* 1982; 21: 610-612.
112. Central axis depth dose data for use in radiotherapy. Technical Report 25. *Br J Radiol* 1996; 25.
113. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD005522. DOI: 10.1002/14651858.CD005522.pub2.
114. Chao JW, Raveendran JA, Maly C, et al. Closed-Suction Drains After Subcutaneous Mastectomy for Gynecomastia: Do They Reduce Complications? *Aesthetic Plast Surg*. 2017; 41: 1291-1294.
115. Chapman JF. Subacromial bursitis and supraspinatus tendonitis: its roentgen treatment. *Cal West Med* 1942; 56: 248-251.
116. Chard MD, Hazleman BL. Tennis elbow-a reappraisal. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 186-190.
117. Chassaignac M. Cancer de la gaine des tendons. *Gaz Hop Civ Milit* 1852; 47: 185-186.
118. Chen HC, Yang JY, Chuang SS, Huang CY, Yang SY. Heterotopic ossification in burns: our experience and literature reviews. *Burns* 2009; 35(6): 857-862.
119. Chirputkar K, Weir P, Gray A. Z-lengthening of the iliotibial band to treat recalcitrant cases of trochanteric bursitis. *Hip Int* 2007; 17: 31-35.
120. Choma ND, Biscotti CV, Bauer TW, et al. Gorham's syndrome: a case report and review of the literature. *Am J Med* 1987; 83: 1151-1156.
121. Choong PF, Willén H, Nilbert M, et al. Pigmented villonodular synovitis. Monoclonality and metastasis - case for neoplastic origin. *Acta Orthop Scand* 1995; 66: 64-68.

122. Chou JL, Easley JD, Feldmeier JJ, et al. Effective Radiotherapy in palliating mammalgia associated with gynecomastia after DES therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 749-751.
123. Ciancio G, Gutierrez M, Colina M, et al. Ultrasonographic detection of a metastatic elbow lesion mimicking epicondylitis. *J Clin Rheumatol* 2011; 17: 164.
124. Classen DA, Hurst LN. Plantar fibromatosis and bilateral flexion contractures: a review of the literature. *Ann Plast Surg* 1992; 28: 475-478.
125. Cocchi U. Erfolge und Mißerfolge bei der Röntgenbestrahlung nicht krebsiger Leiden. I. gutartige nicht tuberkulöse nicht aktinomykotische Prozesse. *Strahlenther* 1943; 73: 255-305.
126. Codman, EA. On stiff and painful shoulder. The anatomy of the subdeltoid or subacromial bursa and its clinical importance. Subdeltoid bursitis. *Boston Med & Surg J* 1906; 154: 613-620.
127. Cohen SP, Navaez JC, Lebovits AH, et al. Corticosteroid injections for trochanteric bursitis: is fluoroscopy necessary? A pilot study. *Brit J Anaesth* 2005; 94: 100-106.
128. Coleman B, Quinlan JF, Matheson JA. Surgical treatment for lateral epicondylitis: a long-term follow-up of results. *J Shoulder Elbow Surg* 2010; 19: 363-367.
129. Collee G, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, et al. A clinical epidemiological study in low back pain. Description of two clinical syndromes. *Brit J Rheumatol* 1990; 29: 354-357.
130. Collee G, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, et al. Greater trochanteric pain syndrome (trochanteric bursitis) in low back pain. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 262-266.
131. Collins PS, Moyer KE. Evidence-Based Practice in Liposuction. *Ann Plast Surg* 2018; 80: 403-405.
132. Connell D, Datir A, Alyas F, Curtis M. Treatment of lateral epicondylitis using skin-derived tenocyte-like cells. *Br J Sports Med* 2009; 43: 293-298.
133. Cook S, Rodriguez-Antunez A. Pre-estrogen irradiation of the breast to prevent gynecomastia. *Am J Roentgenol* 1973; 117: 662- 663.
134. Corvalan JG, Gill jr WM, Egleston TA, Rodriguez-Antunez A. Irradiation of the male breast to prevent hormone produced gynecomastia. *Am J Roentgenol* 1969; 106: 839-840.
135. Culibrk MS, Culibrk B. Physical treatment of Peyronie disease. *Amer J Phys Med* 2001; 80: 583-585.
136. Cush JJ, Lipsky PE. Vorgehensweise bei Erkrankungen der Gelenke und des Bewegungsapparates. In: Harrison Innere Medizin 16. Auflage ABW. Wissenschaftsverlag 2005: 2184-2191.
137. Cuzick J. Radiation-induced myelomatosis. *N Engl J Med*. 1981 Jan 22;304(4):204-10. 138. Dalichio W. Zur Therapie der Arthrosis deformans - Ein Vergleich zwischen Röntgentherapie und Ultraschallbehandlung. *Strahlenther* 1952; 88: 657-666.
139. Damber L, Larsson LG, Johansson L, Norin T. A cohort study with regard to the risk of haematological malignancies in patients treated with x-rays for benign lesions in the locomotor system. I. Epidemiological analyses. *Acta Oncol* 1995; 34: 713-719.
140. Damber L. et al. Thyroid Cancer after X-ray Treatment of Benign Disorders of the Cervical Spine in Adults. *Acta Oncologica* 2002, 41: 25-28.

141. Darby SC, Doll R, Gill SK, Smith PG: Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Br J Cancer*. 1987 Feb;55(2):179-90
142. David JA, Sankarapandian V, Christopher PR, Chatterjee A, Macaden AS. Injected corticosteroids for treating plantar heel pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;6:CD009348. doi:10.1002/14651858.CD009348.pub2.
143. de Bree E, Zoetmulder FA, Keus RB, Peterse HL, van Coevorden F. Incidence and treatment of recurrent plantar fibromatosis by surgery and postoperative radiotherapy. *Am J Surg* 2004; 187: 33-38.
144. De Wever I, Dal Cin P, Fletcher CD, et al. Cytogenetic, clinical, and morphologic correlations in 78 cases of fibromatosis: a report from the CHAMP Study Group. *Chromosomes and Morphology*. *Mod Pathol* 2000; 13: 1080-1085.
145. DeGroot LJ, Gorman CA, Pinchera A, et al. Therapeutic controversies. Radiation and Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 339-349.
146. Del Frari B, Piza-Katzer H, Schoeller T, Wechselberger G. Lymphfisteln an der unteren Extremität, Intraoperative Darstellung und Therapie durch intrakutane Methylenblau-Injektion. *Phlebologie* 2007; 5: 267-271.
147. DeLee J, Ferrari A, Charnley J. Ectopic bone formation following low friction arthro-plasty of the hip. *Clin Orthop* 1976; 121: 53- 59.
148. Delgadillo LA, Arenson DJ. Plantar fibromatosis: surgical considerations with case histories. *J Foot Surg* 1985; 24: 258-265.
149. Deloch L, Derer A, Hueber AJ, Herrmann M, Schett GA, Wölfelschneider J, Hahn J, Rühle PF, Stillkrieg W, Fuchs J, Fietkau R, Frey B, Gaipl US. Low-Dose Radiotherapy Ameliorates Advanced Arthritis in hTNF- α tg Mice by Particularly Positively Impacting on Bone Metabolism. *Front Immunol* 2018; 9: 1834.
150. Deloch L, Fuchs J, Rückert M, Fietkau R, Frey B, Gaipl US. Low-Dose Irradiation Differentially Impacts Macrophage Phenotype in Dependence of Fibroblast-Like Synoviocytes and Radiation Dose. *J Immunol Res* 2019; 2019: 3161750.
151. Denkler K. Surgical Complications Associated With Fasciectomy for Dupuytren's Disease: A 20-Year Review of the English Literature. *ePlasty* 2010; 10: e15.
152. Descatha A, Leclerc A, Chastang JF, Roquelaure Y. Medial epicondylitis in occupational settings: prevalence, incidence and associated risk factors. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 993-1001.
153. Devlin RD, Bone HG, Roodman GD. Interleukin-6: a potential mediator of massive osteolysis in patients with Gorham-Stout disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81: 1893-1897.
154. Dewing SB. Disorders of Function and Overgrowth. In: Dewing SB (ed.): *Radiotherapy of Benign Disease*. Springfield: Thomas 1965: 78-171.
155. DGMP Bericht 1: Grundsätze zur Bestrahlungsplanung mit Computern, 2003.
156. DGMP Bericht 11: Dosisspezifikation für die Teletherapie mit Photonenstrahlung, 1998.
157. DGMP Bericht 15: Messverfahren und Qualitätssicherung bei Röntgentherapieanlagen mit Röhrenspannungen von 100 kV und 400 kV, 2000.

158. DGMP Bericht 5: Praxis der Weichstrahldosimetrie, 1986.
159. Di Lorenzo G, Perdonà S, De Placido S, et al. Gynecomastia and breast pain induced by adjuvant therapy with bicalutamide after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: the role of tamoxifen and radiotherapy. *J Urol* 2005; 174: 2197-2203.
160. Die Empfehlungen der Internationalen Strahlenschutzkommission (ICRP) von 2007, Deutsche Ausgabe herausgegeben vom Bundesamt für Strahlenschutz.
161. Dietl B, Pfister K, Aufschläger C, Kasprzak PM. Die Strahlentherapie inguinaler Lymphfisteln nach gefäßchirurgischen Eingriffen - eine retrospektive Analyse. *Strahlenther Onkol* 2005; 181(6): 396-400.
162. Dimberg L, Olafsson A, Stefansson E, et al. The correlation between work environment and the occurrence of cervicobrachial symptoms. *J Occup Med* 1989; 31: 447-453.
163. DIN 6809-4 (Entwurf): Klinische Dosimetrie – Teil 4: Röntgentherapie mit Röntgenröhrenspannungen zwischen 10 kV und 300kV, 2016.
164. DIN 6813: Strahlenschutzzubehör bei medizinischer Anwendung von Röntgenstrahlen bis 300 kV, 1980-1987.
165. DIN 6814-8: Begriffe in der radiologischen Technik - Teil 8: Strahlentherapie, 2000-2012.
166. DIN 6827-1: Protokollierung bei der medizinischen Anwendung ionisierender Strahlung - Teil 1: Therapie mit Elektronenbeschleunigern sowie Röntgen- und Gammabestrahlungseinrichtungen, 2000-2009.
167. DIN 6827-3: Protokollierung bei der medizinischen Anwendung ionisierender Strahlung - Teil 3: Brachytherapie mit umschlossenen Strahlungsquellen, 2002-2012.
168. Doerr W, Herrmann T. Cancer induction by radiotherapy: dose dependence and spatial relationship to irradiated volume. *J Radial Prot* 2002; 22: 117-121.
169. Donaldson SS, Bagshaw MA, Kriss JP. Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 276-285.
170. Donaubaue AJ, Becker I, Weissmann T, Fröhlich BM, Muñoz LE, Gryc T, Denzler M, Ott OJ, Fietkau R, Gaipl US, Frey B. Low Dose Radiation Therapy Induces Long-Lasting Reduction of Pain and Immune Modulations in the Peripheral Blood - Interim Analysis of the IMMO-LDRT01 Trial. *Front Immunol* 2021; 12: 740742.
171. Dong Q, Zhang Y, Sun C, Guo J. Gorham-Stout syndrome affecting the left mandible: A case report. *Exp Ther Med* 2013; 5: 162- 164.
172. Doppman JL, Oldfield EH, Heiss JD. Symptomatic vertebral hemangiomas: treatment by means of direct intralesional injection of ethanol. *Radiology* 2000; 214: 341-348.
173. Dorfman HD, Steiner GC, Jaffe HL. Vascular tumors of bone. *Hum Pathol* 1971; 2: 349-376.
174. Dorwart RH, Genant HK, Johnston WH, et al. Pigmented villonodular synovitis of synovial joints: clinical, pathologic, and radiologic features. *Am J Roentgenol* 1984; 143: 877-885.
175. Dunbar SF, Rosenberg A, Mankin H, et al. Gorham's massive osteolysis: the role of radiation therapy and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 491-497.

176. Duplay ES. De la périarthrititis scapulohumérale et des raideurs de l'épaule qui en sont la consequence. Arch Gén Méd 1872; 20: 513-542.
177. Dupuytren G. Lecons orales de clinique chirurgicale faites a l'Hotel-Dieu de Paris. Bd. I. Paris: Germer Bailliere: 1832.
178. Dupuytren G. Permanent retraction of the fingers, produced by an affection of the palmar fascia. Lancet 1834; 2: 222-225.
179. Duraisamy D, Veerasamy JS, Rajiah D, Mani B. Vanishing Mandible: A rare case report with accent to recent concepts on aetiopathogenesis. J Clin Diagn Res 2015; 9: 25-27.
180. Dürr HR, Krödel A, Troullier H, et al. Fibromatosis of the plantar fascia: diagnosis and indications for surgical treatment. Foot Ankle Int 1999; 20: 13-17.
181. Eckert D, Rapp F, Tseke AT, Kraft D, Wente I, Molendowska J, Basheer S, Langhans M, Meckel T, Friedrich T, Donaubaer AJ, Becker I, Frey B, Fournier C. Modulation of Differentiation and Bone Resorbing Activity of Human (Pre-) Osteoclasts After X-Ray Exposure. Front Immunol 2022; 13: 817281.
182. Eckert D, Rapp F, Tseke AT, Molendowska J, Lehn R, Langhans M, Fournier C, Rödel F, Hehlhans S. ROS- and Radiation SourceDependent Modulation of Leukocyte Adhesion to Primary Microvascular Endothelial Cells. Cells 2021;11(1): 72.
183. Ege Rasmussen KJ, Fano N. Trochanteric bursitis. Treatment by corticosteroid injection. Scand J Rheumatol 1985; 14: 417-420.
184. Ehrenstein V, Andersen SL, Oazi I, et al. Tenosynovial Giant Cell Tumor: Incidence, prevalence, patient characteristics, and recurrence. A registry-based cohort study in Denmark. J Rheumatol 2017; 44: 1476-1483.
185. Ellati R, Attili A, Haddad H, et al. Novel approach of treating Gorham-Stout disease in the humerus-Case report and review of literature. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016; 20: 426-432.
186. Elumogo CO, Knochenderfer JN, Civelek AC, Bluemke DA. Pigmented villonodular synovitis mimics metastases on fluorine 18 fluorodeoxyglucose position emission tomography-computed tomography. Quant Imaging Med Surg 2016; 6: 218-223.
187. Emani B et al.: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. (1991); 15;21(1):109-22.
188. Enzinger FM, Shiraki M. Musculo-aponeurotic fibromatosis of the shoulder girdle (extra-abdominal desmoid). Analysis of thirty cases followed up for ten or more years. Cancer 1967; 20: 1131-1140.
189. Erickson BA, Harris GJ, Lewandowski MF, et al. Echographic monitoring of response of extraocular muscles to irradiation in Graves' ophthalmopathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 651-660.
190. Esser J, Molls M, Benker M. Quantitative Ergebnisse nach konsekutiver Corticoid- und Radiotherapie bei endokriner Ophthalmopathie. Fortschr Ophthalmol 1988; 85: 323- 326.
191. Esser J, Sauerwein W, Olbricht T. Corticoid- und Strahlentherapie bei endokriner Orbitopathie. Nuklearmed 1995; 18: 163-177.
192. Esser J. Endokrine Orbitopathie. Chirurgische Eingriffe an den äußeren Augenmuskeln. Ophthalmologie 1994; 91: 3-19.

193. Falter E, Herndl E, Mühlbauer W. Dupuytren'sche Kontraktur. Wann operieren? Konservative Behandlung? Fortschr Med 1991; 109: 223-236.
194. Farahti J, Schneider P, Reiners Ch. Radionuklidtherapie bei entzündlichen Gelenkerkrankungen. Dtsch Arztebl 2006; 103: 2361.
195. Faria SL, Schlupp WR, Chiminazzo H, Jr. Radiotherapy in the treatment of vertebral hemangiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11: 387-390.
196. Farr D, Selesnick H, Janecki C, et al. Arthroscopic bursectomy with concomitant iliotibial band release for the treatment of recalcitrant trochanteric bursitis. Arthroscopy 2007; 23: 905, e1-5.
197. Faruqi T, Dhawan N, Bahl J, et al. Molecular, phenotypic aspects and therapeutic horizons of rare genetic bone disorders. Biomed Res Int 2014; 2014: 670842.
198. Fass D, Steinfeld A, Brown J, Tessler A. Radiotherapeutic prophylaxis of estrogen-induced gynecomastia: a study of late sequela. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12: 407-408.
199. Feldon SE, Unsöld R. Graves'ophthalmopathy evaluated by infrared eye-movement recordings. Arch Ophthalmol 1982; 100: 324- 328.
200. Feleus A, Bierma-Zeinstra SM, Miedema HS et al. Incidence of non-traumatic complaints of arm, neck and shoulder in general practice. Man Ther 2008; 13: 426-433.
201. Fetsch JF, Laskin WB, Miettinen M. Palmar-plantar fibromatosis in children and preadolescents: a clinicopathologic study of 56 cases with newly recognized demographics and extended follow-up. Am J Surg Pathol 2005; 29: 1095-1105.
202. Feyerabend T, Richter E, Buschmann W, et al. Die Rolle der Strahlentherapie bei der endokrinen Orbitopathie. Klin Mbl Augenheilk 1989; 195: 1-6.
203. Fidelix TSA, Soares B, Fernandes Moça Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005117. DOI: 10.1002/14651858.CD005117.pub2.
204. Finck KW. Zur Frage der Dupuytren'schen Fingerkontraktur und ihrer Behandlung mit Radium. Strahlenther 1955; 97: 608-612.
205. Finney R. Dupuytren's Contractur. BJR 1955; 28: 610-614.
206. Fiocco U, Oliviero F, Sovran F, Scagliori E, Pagnin E, Vezzu M, et al. Intra-articular treatment with the TNF-alpha antagonist, etanercept, in severe diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. Reumatismo 2006; 58: 268-274.
207. Fionda B, Rembielak A. Is There Still a Role for Radiation Therapy in the Management of Benign Conditions? Clinical Oncology 2022; <https://doi.org/10.1016/j.clon.2022.09.051>.
208. Fischer U, Kamprad F, Koch F, Ludewig E, Melzer R, Hildebrandt G. The effects of low-dose Co-60 irradiation on the course of aseptic arthritis in a rabbit knee joint. Strahlenther Onkol 1998; 174: 633-639.
209. Fisher KL, Pogrel MA. Gorham's syndrome (massive osteolysis): a case report. J Oral Maxillofac Surg 1990; 48: 1222-1225.
210. Flörchinger A, Böttger E, Claaß-Böttger F, et al. Gorham-Stout syndrome of the spine. Case report and review of the literature. RöFo 1998; 168: 68-76.

211. Folley J, Borges W, Yamawaki T. Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb. *Am J Med.* 1952;13:311–321.
212. Forbes AP. Chemotherapy, testicular damage and gynecomastia: an endocrine "black hole". *N Engl J Med* 1978; 299: 42-43.
213. Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, et al. Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *J Dent Res* 2014; 93 (Suppl.): 7S- 19S.
214. Fox JL. The role of arthroscopic bursectomy in the treatment of trochanteric bursitis. *Arthroscopy* 2002; 18: E34.
215. Fox MW, Onofrio BM. The natural history and management of symptomatic and asymptomatic vertebral hemangiomas. *J Neurosurg* 1993; 78: 36-45.
216. Fradet Y, Egerdie B, Andersen M, et al. Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynaecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomised, placebo-controlled, dose-response study. *Eur Urol* 2007; 52: 106-114.
217. Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007912. DOI: 10.1002/14651858.CD007912.
218. Fransen M, McConnell S. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD004376. DOI: 10.1002/14651858.CD004376.pub2.
219. Fransen M, Neal B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; CD001160.
220. Fredrik K et al.: Sarcoma of the breast: breast cancer history as etiologic and prognostic factor—A population-based case–control study. *Breast Cancer Research and Treatment* (2020) 183:669–675.
221. Frey B, Gaipf US, Sarter K, et al. Whole body low dose irradiation improves the course of beginning polyarthritis in human TNFtransgenic mice. *Autoimmunity* 2009; 42: 346-348.
222. Frey B, Hehlhans S, Rodel F, Gaipf US. Modulation of inflammation by low and high doses of ionizing radiation: Implications for benign and malign diseases. *Cancer Lett* 2015; 368: 230-237.
223. Frey B, Ruckert M, Deloch L, Ruhle PF, Derer A, Fietkau R, Gaipf US. Immunomodulation by ionizing radiation-impact for design of radio-immunotherapies and for treatment of inflammatory diseases. *Immunol Rev* 2017; 280: 231-248.
224. Fricke A, Lehner GM, Stark GB, Penna V. Long-term follow-up of recurrence and patient satisfaction after surgical treatment of gynecomastia. *Aesthetic Plast Surg* 2017; 41: 491-498.
225. Fricke A, Lehner GM, Stark GB, Penna V. Gynecomastia: histological appearance in different age groups. *J Plast Surg Hand Surg* 2018; 52: 166-171.
226. Fried G. Die Röntgentherapie der Arthritis. *Strahlenther* 1934; 49: 634-675.
227. Friedman M, Ginzler A. Xanthogranuloma of the knee joint. *Bull Hosp Joint Dis* 1940; 1: 17-22.

228. Friedrich A, Kamprad F, Goldmann A. Clinical importance of radiotherapy in the treatment of Graves' Disease. In: Wiegel T, Bornfeld N, Foerster MH, Hinkelbein W (eds.): Radiotherapy of ocular disease. Front Radiat Ther Oncol. Basel: Karger 1997; 30: 206-217.
229. Fritsch R, Hassenstein E, Dausch D. Ergebnisse der Retrobulbärbestrahlung bei benigner endokriner Ophthalmopathie. Strahlenther 1981; 157: 305-309.
230. Fujiwara N, Kobayashi K. Macrophages in inflammation. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2005; 4: 281-286.
231. Furia JP, Rompe JD, Maffulli N. Low-energy extracorporeal shock wave as treatment for greater trochanter pain syndrome. Am J Sports Med 2009; 37: 1806-1813.
232. Gabbiani G, Ryan GB, Majno G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. Experimentia 1971; 27: 549-550.
233. Gagnon JD, Moss WT, Stevens KR. Pre-estrogen breast irradiation for patients with carcinoma of the prostate: a critical review. J Urol 1979; 121: 182-184.
234. Gaip US, Meister S, Lödermann B, et al. Activation-induced cell death and total Akt content of granulocytes show a biphasic course after low-dose radiation. Autoimmunity 2009; 42: 340-342.
235. Galvin R, Callaghan C, Chan WS, et al. Injection of botulinum toxin for treatment of chronic lateral epicondylitis: systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2011; 40: 585-587.
236. Gangai MP, Shown TE, Sieber PE, Moore CA. External irradiation: a successful modality in preventing hormonally induced gynecomastia. J Urol 1967; 97: 338-340.
237. Gao L, Quan S, Tang Z, et al. A meta-analysis of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease. Int J Impot Res 2016;28: 161-166
238. Garber RL. Some observations on roentgen therapy of bursitis and peritendinitis calcarea of the shoulder. Ohio State Med J 1952; 48: 918-919.
239. Garrity JA, Bartley GB, DeSanto LW, et al. Orbital compression. Long-term results. In: Wall JR, How J (eds.): Graves' ophthalmopathy. Cambridge (MA): Blackwell Scientific Publications 1990: 171-182.
240. Gärtner C, Schüttauf M, Below M, et al. The radiotherapeutic treatment of chronically relapsing, degenerative skeletal changes at the Oncology Clinic (Charite). Radiobiol Radiother 1988; 29: 689-698.
241. Gärtner C, Schüttauf M, Below M, Motorina LA, Michina ZP. Zur strahlentherapeutischen Behandlung chronisch-rezidivierender degenerativer Skelettveränderungen an der Klinik für Onkologie (Charité). Radiobiol Radiother 1988; 29: 687-696.
242. Gehl HB, Karstens JH, Casser HR, Savvidis E, Ammon J. The prevention of ectopic ossification in total hip endoprostheses. Studies on field volume, total dosage and timing of postoperative radiotherapy. Röntgenpraxis 1991; 44(4): 117-121.
243. Gelber LJ. X-ray therapy of arthritis and bursitis. Med Record 1947; 60: 344-350.
244. Geldmacher J. Limited fasciectomy. In: Berger A, Delbrück A, Brenner P, Hinzmann R (Eds.): Dupuytren's disease. BerlinHeidelberg: Springer-Verlag 1994: 257-263.

245. Gerber JM, Herrin SO. Conservative treatment of calcific trochanteric bursitis. *J Manipulative Physiol Ther* 1994; 17: 250-252.
246. Gerling J, Jung E, Kommerell G. Retrobulbärbestrahlung bei endokriner Orbitopathie: Literaturübersicht und Ansatz für eine prospektive Studie. *Z Prakt Augenheilk* 1993; 14: 265-272.
247. Giannoudis PV, Grotz MR, Papakostidis C, Dinopoulos H. Operative treatment of displaced fractures of the acetabulum. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87(1): 2-9.
248. Given-Wilson R, Pope RM, Michell MJ, et al. The use of real-time orbital ultrasound in Graves' ophthalmopathy: A comparison with computed tomography. *Br J Radiol* 1989; 62: 705-709.
249. Glanzmann C, Rust M, Horst W. Radiotherapie bei Angiomen der Wirbelsäule: Ergebnisse bei 62 Patienten aus dem Zeitraum 1939-1975. *Strahlenther* 1977; 53: 522-525.
250. Glasgow GP, Perez CA. In: Perez CA, Brady LW (Eds.): *Principles and Practice of Radiation Oncology*. J. B. Lippincott Company New York: 1992.
251. Glatzel M, Baesecke S, Krauss A, et al. Ergebnisse der Strahlentherapie bei therapierefraktärer Insertionstendopathie am Trachanter Major. *Strahlenther Onkol* 2000; 176 (Sondernr. 1): 92.
252. Glatzel M, Bäsecke S, et al. Radiotherapy of the painful plantar heel spur. *BenigNews* 2001; 2: 18-19.
253. Glatzel M, Fröhlich D, Bäsecke S, et al. Ergebnisse der Strahlentherapie der Gonarthrose. *Strahlenther Onkol* 2001 (Sondernr. 1); 177: 27.
254. Godette GA, O'Sullivan M, Menelaus MB. Plantar fibromatosis of the heel in children: a report of 14 cases. *J Pediatr Orthop* 1997; 17: 16-17.
255. Gogna P, Gaba S, Mukhopadhyay R, Gupta R, Rohilla R, Yadav L. Plantar fasciitis: A randomized comparative study of platelet rich plasma and low dose radiation in sportspersons. *Foot*. 2016; 28:16-19. doi:10.1016/j.foot.2016.08.002.
256. Goldie I, Rosengren B, Moberg E, et al. Evaluation of the radiation treatment of painful conditions of the locomotor system. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1970; 9: 311-322.
257. Gorham LW, Stout AP. Massive osteolysis (acute spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone). *J Bone Joint Surg Am* 1955; 37A: 985-1004.
258. Gorham LW, Wright AW, Shultz HH, et al. Disappearing bones: a rare from of osteolysis. Report of two cases, one with autopsy findings. *Am J Med* 1954; 17: 674-682.
259. Görlitz N, Schalldach U, Rössner B. Die Strahlentherapie der Periarthropathia humeroscapularis und Epicondylitis humeri. *Dtsch Gesundheitsw* 1981; 36: 901-903.
260. Gorman CA. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, double blind, prospective, clinical trial. *Int Symposium on Graves' ophthalmopathy*. Amsterdam, NL, Nov 27-28: 1998.
261. Govaert LHM, van der Vis HM, Marti RK, et al. Trochanteric reduction osteotomy as a treatment for refractory trochanteric bursitis. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85-B: 199-203.
262. Goy BW, Lee SP, Eilber F, et al. The role of adjuvant radiotherapy in the treatment of resectable desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 659-665.

263. Goy BW, Lee SP, Fu YS, Selch MT, Eilber F. Treatment results of unresected or partially resected desmoid tumors. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 584-590.
264. Grand EJ et al.: Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958–2009. *RADIATION RESEARCH* 2017; 187, 513–537.
265. Grasshoff H. Die Erfolge der Röntgenstrahlentherapie bei Arthrosis deformans. *Dtsch Gesundheitsw* 1970; 25: 1838-1841.
266. Grauer S. Klinik und Röntgentherapie der Omarthritis. *Strahlenther* 1928; 29: 172-179.
267. Grauthoff H, Wuttke H, Frommhold H. Strahlentherapie der endokrinen Orbitopathie. *Strahlenther* 1980; 156: 226-234.
268. Greenberg HM, Goebel R, Weichselbaum RR, Greenberger JS, Chaffey JT, Cassady JR. Radiation therapy in the treatment of aggressive fibromatoses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 305-310.
269. Gripp S, Doeker R, Glag M, et al. Konventionelle und virtuelle Simulation bei der Retrobulbärbestrahlung. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 131-134.
270. Grussendorf M, Nowoczyn V, Horster FA, Krüskemper HL. Standardisierung und Auswertung von klinischen Befunden bei Patienten mit endokriner Ophthalmopathie. *Akt Endokr* 1988; 9: 35-44.
271. Grussendorf M, Nowoczyn V, Horster FA, Krüskemper HL. Standardization and evaluation of clinical findings in patients suffering from Graves' ophthalmopathy. In: Pickardt C, Boergen K (eds.): *Graves' ophthalmopathy developments in diagnostic methods and therapeutical procedures*. Dev Ophthalmol. Basel: Karger 1989; 20: 8-12.
272. Guss CE, Divasta AD. Adolescent Gynecomastia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2017; 14: 371-377.
273. Gütig C. Beitrag zur Behandlung der Epicondylitis. *Medizinische Klinik* 1923; 16.
274. Habermehl D, Habl G, Eckstein H-H, Meisner F, Combs SE. Strahlentherapeutisches Management von Lymphfisteln. *Chirurg* 2017; 88: 311-316. DOI 10.1007/s00104-016-0352-5.
275. Hackenberg L, Schäfer U, Micke O, Liljenqvist U. Radiotherapy for pain in chronic, degenerative low back pain syndrome-results of a prospective randomized study. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2001; 139: 294-297.
276. Hackert T, Werner J, Loos M, et al. Succesful doxycycline treatment of lymphatic fistulas: report of five cases and review of the literature. *Arch Surg* 2006; 391: 435-438.
277. Haedicke GJ, Sturim HS. Plantar fibromatosis: an isolated disease. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83: 296-300.
278. Hagberg H, Lamberg K, Astrom G. Alpha-2b interferon and oral clodronate for Gorham's disease. *Lancet* 1997; 350: 1822-1823.
279. Hall, E.J. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006, 65, 1–7.
280. Hallin ES, Feldon SE. Graves' ophthalmopathy: I. Simple CT estimates of extraocular muscle volume. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 674-677.

281. Hamilton PG. The prevalence of humeral epicondylitis: a survey in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1986; 36: 464-465.
282. Hamlin BR, Duffy GP, Trousdale RT, et al. Total knee arthroplasty in patients who have pigmented villonodular synovitis. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80A: 76-82.
283. Hammer F, Kenn W, Wessellmann, et al. Gorham-Stout disease - stabilization during bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 350-353.
284. Harner SG. Orbital decompression techniques. In: Gorman CA, Campbell RJ, Dyer JA (eds.) *The eye and orbit in thyroid disease*. New York: Raven Press 1984: 221-230.
285. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An endresult study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 1969; 51: 737-755.
286. Harrison MJ, Eisenberg MB, Ullman JS, et al. Symptomatic cavernous malformations affecting the spine and spinal cord. *Neurosurgery* 1995; 37: 195-205.
287. Hartweg H, Faust H, Renner K, et al. Zur Strahlentherapie der Gonarthrose. *Strahlentherapie* 1973; 145: 373-377.
288. Hassan MO, Olaizola MY. Ultrastructural observations on gynecomastia. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103: 624-630.
289. Hassenstein E. Strahlenbehandlung entzündlicher Erkrankungen-heute noch indiziert? *Med Klin* 1976; 71: 1117-1119.
290. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F et al. EAU guidelines on penile curvature. *Eur Urol* 2012;62:543-552
291. Hauptmann A, Diemer T, Weidner W. Aktuelle Therapieoptionen der Induratio Penis plastica. *Urologe* 2013; 52: 1406-1415
292. Hauri D, Zingg E. Mamillenbestrahlung bei Hormonbehandlung des Prostatakarzinoms. *Schweiz med Wschr* 1971; 101: 571-572.
293. Hausmann R, Hauck E, Weidner W. Extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease: no convincing results. *Akt Urologie* 2004; 35: 356-357.
294. Hautmann MG, Neumaier U, Kolbl O. Re-irradiation for painful heel spur syndrome. Retrospective analysis of 101 heels. *Strahlenther Onkol* 2014; 190(3): 298-303. doi:10.1007/s00066-013-0462-7.
295. Hawke F, Burns J, Radford JA, du Toit V. Custom-made foot orthoses for the treatment of foot pain. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(3):CD006801. doi:10.1002/14651858.CD006801.pub2.
296. Healy WL, Lo TC, DeSimone AA, Rask B, Pfeifer BA. Single-dose irradiation for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. A comparison of doses of five hundred and fifty and seven hundred centigray. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77(4): 590-595.
297. Heinze HG, Pickardt CR, Brand H. Strahlentherapie der endokrinen Ophthalmopathie mit 18 MeV-Bremsstrahlung. *Strahlenther* 1974; 148: 226-234.
298. Helvie WW, Ochsner SF. Radiation therapy in Peyronie's disease. *South Med J* 1972; 65: 1192-1196.

299. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-776.
300. Herbst M, Regler G. Dupuytren'sche Kontraktur. *Radiotherapie der Frühstadien. Strahlentherapie* 1986; 161: 143-147.
301. Hermann RM, Meyer A, Becker A, Schneider M, Reible M, Carl UM, et al. Effect of field size and length of plantar spur on treatment outcome in radiation therapy of plantar fasciitis: the bigger the better? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013; 87(5): 1122-1128. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.08.042.
302. Herrmann Th., Baumann M., Dörr W. *Klinische Strahlenbiologie*. 4.Auflage, Urban und Fischer, 2006
303. Heß F, Schnepfer E. Erfolg und Langzeitergebnisse der Strahlentherapie der Periarthritis humeroscapularis. *Radiologe* 1988; 28: 84-86.
304. Heß F. Die Strahlentherapie der Coxarthrose. *Radiologe* 1974; 14: 379-382.
305. Hess P, Bonmann KH. Die Röntgentherapie der Arthrosen, Spondylosen, der Periarthritis humeroscapularis und der Epicondylitis. *Strahlentherapie* 1955; 96: 75-81.
306. Hesselkamp J, Schulmeyer M, Wiskemann A. Röntgentherapie der Dupuytren'schen Kontraktur im Stadium I. *Therapiewoche* 1981; 31: 6337-6338.
307. Heufelder AE, Schworm HD, Hofbauer LC. Endokrine Orbitopathie: Aktueller Stand zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl* 1996; 93: 1043-1049.
308. Heyd R, Dorn AP, Herkströter M, Rödel C, Müller-Schimpfle M, Fraunholz I. Bestrahlung in frühen Stadien des Morbus Ledderhose. *Strahlenther Onkol* 2010; 186: 24-29.
309. Heyd R, Micke O, Berger B, et al. Radiation therapy in the treatment of pigmented villonodular synovitis (PVNS). Results of a national patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 199-204.
310. Heyd R, Micke O, Seegenschmiedt MH. Stellenwert der externen Radiotherapie in der adjuvanten Behandlung der pigmentierten villonodulären Synovitis. *Z Orthop Unfallchir* 2011; 149: 677-682.
311. Heyd R, Micke O, Surholt C, et al. Radiation therapy for Gorham Stout syndrome: Results of national Patterns-of-care study and literature review. *In J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 179-185.
312. Heyd R, Rabeneck D, Dörnenburg O, et al. Gorham Stout syndrome of the pelvic girdle treated by radiation therapy. A case report. *Strahlenther Onkol* 2011; 187:140-143.
313. Heyd R, Schopohl B, Böttcher HD. Strahlentherapie bei der Periarthropathia humeroscapularis (PHS). Indikation, Technik, eigene Ergebnisse, Literaturübersicht. *Röntgenpraxis* 1998; 51: 403-412.
314. Heyd R, Schopohl B, Kirchner J, et al. Radiotherapy of epicondylopathy of the humerus. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 247- 252.
315. Heyd R, Seegenschmiedt MH, Rades D, et al. Der Stellenwert der Strahlentherapie bei symptomatischen Wirbelkörperhämangiomen (sWKH). *Strahlenther Onkol* 2010; 186: 430-435.

316. Heyd R, Seegenschmiedt MH, Rades D, et al. Radiotherapy for symptomatic vertebral hemangiomas. Results of a multicenter study and literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 217-225.
317. Heyd R, Seegenschmiedt MH. Epicondylopathia humeri radialis: efficacy of radiation therapy. *MMW Fortschr Med* 2010; 152: 37-39.
318. Heyd R, Seegenschmiedt MH. Vertebral hemangioma (SVH). In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW (Eds.): Radiotherapy for non-malignant disorders. Contemporary concepts and clinical results. Berlin Heidelberg New York: SpringerVerlag 2008: 425-440.
319. Heyd R, Strassmann G, et al. Radiotherapy in the management of inflammatory calcaneal heel spurs: results of a prospective study. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB (eds.): 15. Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie, Radiotherapie von gutartigen Erkrankungen. Altenberge: Diplodocus-Verlag 2001: 173-183.
320. Heyden OD, Kindblom LG, Nielsen M. Disappearing bone disease. *J Bone Joint Surg Am* 1977; 59A: 57-61.
321. Hildebrandt G, Loppnow G, Jahns J, Hindemith M, Anderegg U, Saalbach A, Kamprad F. Inhibition of the iNOS pathway in inflammatory macrophages by low-dose X-irradiation in vitro. Is there a time dependence? *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 158- 166.
322. Hildebrandt G, Maggiorella L, Rödel F, Rödel V, Willis D Trott KR. Mononuclear cell adhesion and cell adhesion molecule liberation after X-irradiation of activated endothelial cells in vitro. *Int J Radiat Biol* 2002; 78: 315-325.
323. Hildebrandt G, Radlingmayr A, Rosenthal S, et al. Low-dose radiotherapy (LD-RT) and the modulation of iNOS expression in adjuvant-induced arthritis in rats. *Int J Radiat Biol* 2003; 79: 993-1001.
324. Hildebrandt G, Seed MP, Freemantle CN, et al. Effects of low dose ionizing radiation on murine chronic granulomatous tissue. *Strahlentherapie Onkologie* 1998; 174: 580-588.
325. Hildebrandt G, Seed MP, Freemantle CN, et al. Mechanisms of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy. *Int J Radiat Biol* 1998; 74: 367-378.
326. Hill DR, Newman H, Phillips TL. Radiation therapy of desmoid tumors. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1973; 117: 84- 89.
327. Hill R, Healy B, Holloway L, et al. Advances in kilovoltage x-ray beam dosimetry. *Phys Med Biol* 2014; 59: 183-231.
328. Hirayama T, Sabokbar A, Itonaga I, et al. Cellular and humoral mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in Gorham-Stout disease. *J Pathol* 2001; 195: 624-630.
329. Hodges FM, Boyer RA. Roentgen therapy of bursitis. *Virginia Med Month* 1948; 75: 547-549.
330. Hoffmann W, Weidmann B, Schmidberger H, Niederle N, Seeber S, Bamberg M. The clinical picture and therapy of aggressive fibromatosis (desmoids). *Strahlenther Onkol* 1993; 169: 235-241.
331. Holroyd I, Dillon M, Roberts GJ. Gorham's disease: a case (including dental presentation) of vanishing bone disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2000; 89: 125-129.

332. Holt JE, O'Connor PS, Douglas JP, Byrne B. Extraocular muscle size comparison using standardized A-scan echography and computed tomography scan measurements. *Ophthalmology* 1985; 92: 1351-1355.
333. Holthusen H. Involvement of the NO/cyclic GMP pathway in bradykinin-evoked pain from veins in humans. *Pain* 1997; 69: 87- 92.
334. Honger B, Schwegler N. Experience with prophylactic irradiation of the breast in prostate carcinoma patients being treated with estrogens. *Helv Chir Acta* 1980; 47: 427-430.
335. Horoschak M, Tran PT, Bachireddy P, et al. External beam radiation therapy enhances local control in pigmented villonodular synovitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 183-187.
336. Horst W, Glanzmann C. Diagnostik und Therapie der endokrinen Ophthalmopathie. *Therapiewoche* 1982; 32: 4848-4855.
337. Horster FA, Wildmeister W. Endokrine Orbitopathie. *Dtsch Med Wschr* 1983; 108: 413-415.
338. Horton JL. In: Aird EG, Williams JR. In: Williams JR, Thwaites DI (Eds.): *Radiotherapy Physics in Practice*. Oxford Medical Publications: 1994.
339. Hu P, Yuan XG, Hu XY, et al. Gorham-Stout syndrome in mainland China: a case series of 67 patients and review of the literature. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013; 14: 729-735.
340. Hueston JT. Dupuytren's contracture and occupation. *J Hand Surg [Am]* 1987; 12: 657-658.
341. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-297.
342. Hulme JM, Welch V, de Bie R, Judd M, Tugwell P. Electromagnetic fields for the treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD003523. DOI: 10.1002/14651858.CD003523.
343. Hurbli T, Char DH, Harris J. Radiation therapy for thyroid eye diseases. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 633-637.
344. ICRP (1991): 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Pergamon Press, Oxford 1991 - Deutsche Übersetzung: Empfehlungen der Internationalen Strahlenschutzkommission 1990. G. Fischer: Stuttgart: 1993.
345. ICRP (2007): The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Annals of the ICRP*, 2008.
346. ICRP (2012) PUBLICATION 118: ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context Volume 41, Issues 1–2, Pages 1-322 (February– April 2012)
347. ICRU 42: Use of Computers in External Beam Radiotherapy Procedures with High-Energy Photons and Electrons, ICRU report 42, 1987.
348. ICRU 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy, ICRU report 50, 1993. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland, 1. September 1993.
349. ICRU 51: Quantities and Units in Radiation Protection Dosimetry, ICRU report 51, 1993.

350. ICRU 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50), ICRU report 62, 1999.
351. ICRU 71: Prescribing, recording and reporting Electron beam therapy, ICRU report 71, 2004.
352. Ilahi OA, Strausser DW, Gabel GT. Post-traumatic heterotopic ossification about the elbow. *Orthopedics* 1998; 21(3): 265-268.
353. Ilse Degreef. Collagenase Treatment in Dupuytren Contractures: A Review of the Current State Versus Future Needs. *Rheumatol Ther* 2016 Jun; 3(1): 43-51.
354. In: Zamboglou N, Lukas P, Kolotas G, in Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.): *Radioonkologie*. München: W. ZuckerschwerdtVerlag: 2004.
355. Incrocci L, Hop CJ, Slob AK. Current sexual functioning in 106 patients with Peyronie's disease treated with radiotherapy 9 years earlier. *Urology* 2000; 56: 1030-1034.
356. Incrocci L, Hop WC, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy for Peyronie's disease, an European survey. *Acta Oncol* 2008; 47: 1110- 1112.
357. Incrocci L, Wijnmaalen A, Slob AK, et al. Low-dose radiotherapy in 179 patients with Peyronie's disease: treatment outcome and current sexual functioning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1353-1356.
358. Incrocci L. Peyronie's disease. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR et al. (eds.): *Radiotherapy for non-malignant disorders*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 2008: 193-208.
359. Ingelfinger FJ. The randomised clinical trial. *N Engl J Med* 1972; 287: 100-101.
360. Insall JN, Dorr LD, Scott WN. Rationale of the Knee Society Clinical Rating System. *Clin Orthop* 1989; 248: 13-14.
361. Jackson JBS. A boneless arm. *Boston Med Surg J* 1838; 18: 368-369.
362. Jacob I, Micke O, Willich N. *Analgetische Bestrahlung bei Arthrosen der Finger und Hände*. Dissertation, Universität Münster: 2009.
363. Jacobeit J, Kliesch S. Diagnostik und Therapie der Gynäkomastie. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2009; 6: 63-67.
364. Jacobsen DH, Gorman CA. Diagnosis and management of endocrine ophthalmopathy. *Med Clin North Am* 1985; 69: 973-988.
365. Jaffe HL, Lichtenstein L, Sutro CJ. Pigmented villonodular synovitis, bursitis, and tenosynovitis. A discussion of the synovial and bursal equivalents of the tenosynovial lesion commonly noted as xanthoma, xanthoranoloma, giant cell tumor or myeloplaxoma of the tendon sheath lesion itself. *Arch Pathol* 1941; 31: 731-765.
366. Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol* 2003; 14: 181-190.
367. Jansen JT, Broerse JJ, Zoetelief J, Klein C, Seegenschmiedt MH. Estimation of the carcinogenic risk of radiotherapy of benign diseases from shoulder to heel. *Radiother Oncol* 2005; 76(3): 270-277.

368. Johansson L et. al. A cohort study with regard to the risk of haematological malignancies in patients treated with x-rays for benign lesions in the locomotor system. II. Estimation of absorbed dose in the red bone marrow. *Acta Oncol* 1995;34(6):721-6
369. Johnson GW, Cadwallader K, Scheffel SB, Epperly TD. Treatment of lateral epicondylitis. *Am Fam Physician* 2007; 76: 843-848
370. Johnston RE, Collis S, Peckham NH, et al. Plantar fibromatosis: literature review and unique case report. *J Foot Surg* 1992; 31: 400-406.
371. Jones A. Orbital x-ray therapy of progressive exophthalmos. *Br J Radiol* 1951; 24: 637-646.
372. Jones DL, Erhard RE. Diagnosis of trochanteric bursitis versus femoral neck stress fracture. *Phys Ther* 1997; 77: 58-67.
373. Jordan JL, Holden MA, Mason EEJ, Foster NE. Interventions to improve adherence to exercise for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD005956. DOI: 10.1002/14651858.CD005956.pub2.
374. Jorring K. Osteoarthritis of the hip. Epidemiology and clinical role. *Acta Orthop Scand* 1980; 51: 523-530.
375. Junghanns H. Über die Häufigkeit gutartiger Geschwülste in den Wirbelkörpern (Angiome, Lipome, Osteome). *Arch Klin Chir* 1932; 169: 204-212.
376. Juntermanns B, Cyrek AE, Bernheim J, Hoffmann JN. Management von Lymphfisteln in der Leistenregion aus chirurgischer Sicht. *Chirurg* 2017; 88: 582-586. DOI 10.1007/s00104-017-0378-3.
377. Kadhum M, Smock E, Khan A, Fleming A. Radiotherapy in Dupuytren's disease: a systematic review of the evidence. *J Hand Surg Eur Vol.* 2017 Sep; 42(7): 689-692.
378. Kagan AR. Back to the future: reexploring radiotherapy for benign disease. *Front Radiat Ther Oncol* 2001; 35: 18-22.
379. Kahaly G, Förster G, Pitz S, Rösler HP, Mann W. Aktuelle interdisziplinäre Diagnostik und Therapie der endokrinen Orbitopathie. *Dtsch Med Wschr* 1997; 122: 27-32.
380. Kahaly G, Hansen C, Felke B, Dienes HP. Immunohistochemical staining of retrobulbar adipose tissue in Graves' ophthalmopathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 73: 53-62.
381. Kahaly G, Rösler HP, Kutzner J, et al. Radiotherapy for thyroid-associated orbitopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107 (Suppl. 5): 201-207.
382. Kahaly G, Rösler HP, Pitz S, et al. Low versus high dose radiotherapy for Graves ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 102-108.
383. Kahaly G, Stover C, Otto E, et al. Glycosaminoglycans in thyroid associated ophthalmopathy. *Autoimmunity* 1992; 13: 81-88. 384. Kalichman L, Bannuru RR, Severin M, Harvey W. Injection of botulinum toxin for treatment of chronic lateral epicondylitis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40: 532-538.
385. Kalman PG, Walker PM, Johnston KW. Consequences of groin lymphatic fistulae after vascular reconstruction. *Vasc Surg* 1991; 25: 210-213.

386. Kaltenborn A, Carl UM, Hinsche T, Nitsche M, Hermann RM. Low-dose external beam radiotherapy for greater trochanteric pain syndrome: Target volume definition and treatment outcome. *Strahlenther Onkol* 2017; 193(4): 260-268.
387. Kamath SS, Parsons JT, Marcus RB, Zlotecki RA, Scarborough MT. Radiotherapy for local control of aggressive fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 325-328.
388. Kammerer R, Bollmann G, Schwenger P, et al. The results of radiotherapy of epicondylitis humeri using different dosages. *Radiobiol Radiother* 1990; 31: 503-507.
389. Kammerer R. Radiotherapy of induratio penis plastica. *Z Urol Nephrol* 1988; 81: 323-328.
390. Kao SCS, Kendler DL, Nugent RA, et al. Radiotherapy in the management of thyroid orbitopathy. Computed tomography and outcomes. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 819-823.
391. Karakousis CP, Mayordomo J, Zografos GC, Driscoll DL. Desmoid tumors of the trunk and extremity. *Cancer* 1993; 72: 1637- 1641.
392. Karami M, Soleimani M, Shiari R. Pigmented villonodular synovitis in pediatric population: review of literature and a case report. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018; 16: 6.
393. Karlsson U, Kirby T, Orrison W, et al. Ocular globe topography in radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995; 33: 705-712.
394. Kashuk KB, Pasternack WA. Aggressive infiltrating plantar fibromatosis. *JAPA* 1981; 70: 491-496.
395. Kato H, Shimizu Y (1995): Cancer mortality rates in atomic bomb survivors. In: Shigematsu I, Ito C, Kamada N, Akiyama M, Sasaki H, eds. *Effects of A-Bomb Radiation on the Human Body*. Tokyo, Japan: Bunkodo 26-39
396. Kaufman J, Messazos B, Sharples-Blissland N, Cameron F. Extreme physiological gynaecomastia in the neonate: Observation not intervention. *J Paediatr Child Health* 2015; 51: 1030-1032.
397. Kazim M, Trokel S, Moore S. Treatment of acute Graves' orbitopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 1443-1448.
398. Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Born AD, Sauer R. Radiotherapie im frühen Stadium des Morbus Dupuytren. Indikation und Langzeitergebnisse. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 27-35.
399. Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Sauer R. Radiotherapie bei schmerzhaften degenerativ-entzündlichen Gelenkerkrankungen. *Strahlenther Onkol* 1998; 174: 243-250.
400. Keim H. Report on Irradiation of Inflammations with the Telecobalt Apparatus. *Strahlenther* 1965; 127: 49-52.
401. Keinert K, Schumann E, Sell HJ. Die Strahlentherapie der Epicondylitis humeri. *Dtsch Gesundheitsw* 1975; 30: 224-226.
402. Kelami A. Classification of Peyronie's disease. In: Kelami A, Pryor-JP (Eds): „Progress in reproductive biology and medicine“. Basel 1977: Karger-Verlag: 109-112.
403. Keller S, Müller K, Kortmann RD, Wolf U, Hildebrandt G, Liebmann A, Micke O, Flemming G, Baaske D. Efficacy of low-dose radiotherapy in painful gonarthrosis: experiences from a retrospective East German bicenter study. *Radiat Oncol* 2013; 8: 29.

404. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 494-501.
405. Kennerdell JS. Orbital decompression: an overview. In: Wall JR, How J (eds.): *Graves' ophthalmopathy*. Cambridge: Blackwell Scientific Publications 1990: 159-170.
406. Kern P, Keilholz L, Forster C, Seegenschmiedt MH, Sauer R Herrmann M. In vitro apoptosis in peripheral blood mononuclear cells induced by low-dose radiotherapy displays a discontinuous dose-dependence. *Int J Radiat Biol* 1999; 75: 995-1003.
407. Kern PM, Keilholz L, Forster C, Hallmann R, Herrmann M Seegenschmiedt MH. Low-dose radiotherapy selectively reduces adhesion of peripheral blood mononuclear cells to endothelium in vitro. *Radiother Oncol* 2000; 54: 273-282.
408. Ketchum LD, Donahue TK. The injection of nodules of Dupuytren's disease with triamcinolone acetonide. *J Hand Surg* 2000; 25: 1157-1162
409. Keus R, Bartelink H. The role of radiotherapy in the treatment of desmoid tumours. *Radiother Oncol* 1986; 7: 1-5. 410. Kiel KD, Suit HD. Radiation therapy in the treatment of aggressive fibromatoses (desmoid tumors). *Cancer* 1984; 54: 2051-2055.
411. Kienapfel H, Koller M, Wüst A, Sprey C, Merte H, Engenhardt-Cabillic R, Griss P. Prevention of heterotopic bone formation after total hip arthroplasty: a prospective randomised study comparing postoperative radiation therapy with indomethacin medication. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999; 119(5-6): 296-302.
412. Kier R. Magnetic resonance imaging of plantar fasciitis and other causes of heel pain. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1994; 2: 97-107.
413. Kim BJ, Kim TH, Kim DJ, et al. A successfully treated case of gorham-stout syndrome with sternal involvement. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 48: 90-94.
414. Kim DH, Byun IH, Lee WJ, et al. Surgical Management of Gynecomastia: Subcutaneous Mastectomy and Liposuction. *Aesthetic Plast Surg* 2016; 40: 877-884.
415. Kim JH et al.: Radiation-induced soft-tissue and bone sarcoma. *Radiology* 1978; 129: 501-8.
416. Kim JW, Chun CH, Shim DM, et al. Arthroscopic treatment of lateral epicondylitis: comparison of the outcome of ECRB release with and without decortication. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011; 19: 1178-1183.
417. Kim JW, Lee KH, Woo YJ, et al. The Effect of Systemic Steroids and Orbital Radiation for Active Graves Orbitopathy on Postdecompression Extraocular Muscle Volume. *Am J Ophthalmol* 2016; 171: 11-17.
418. King DJ. A case resembling skeletal hemangiomatosis of the lower extremity. *J Bone Joint Surg Am* 1946; 28A: 623-628.
419. King JC, Mahaffey CK. Treatment of peritendinitis: its diagnosis and treatment. *South Med J* 1953; 46: 469-474.
420. Kinyoun JL, Orcutt JC. Radiation retinopathy. *JAMA* 1987; 258: 610-611.
421. Kinzbrunner B, Ritter S, Domingo J, Rosenthal CJ. Remission of rapidly growing desmoid tumors after tamoxifen therapy. *Cancer* 1983; 52: 2201-2204.

422. Kirschner MJ, Sauer R. The role of radiotherapy in the treatment of desmoid tumors. *Strahlenther Onkol* 1993; 169: 77-82.
423. Klein I, Klemes IS. Treatment of peritendinitis calcarea in the shoulder joint. *Radiology* 1941; 37: 325-330.
424. Klein I. Treatment of peritendinitis calcarea of the shoulder joint by roentgen irradiation. Report of one hundred cases. *Am J Roentol* 1946; 56: 366-375.
425. Klein WA, Miller HH, Anderson M, DeCosse JJ. The use of indomethacin, sulindac, and tamoxifen for the treatment of desmoid tumors associated with familial polyposis. *Cancer* 1987; 60: 2863-2868.
426. Klevenhagen SC, Thwaites DI, Aukett RJ. Kilovoltage X-rays, In: Williams JR, Thwaites DI (Eds.): *Radiotherapy Physics in Practice*. Oxford UK: Oxford University Press 2000: 99-117.
427. Klinken L. Die Periarthritis humeroscapularis und ihre Behandlung mit Röntgenstrahlen. *Strahlenther* 1943; 72: 474-499.
428. Koca T, Aydin A, Sezen D, Basaran H, Karaca S. Painful plantar heel spur treatment with Co-60 teletherapy: factors influencing treatment outcome. *SpringerPlus*. 2014; 3: 21. doi: 10.1186/2193-1801-3-21.
429. Kogelnik HD. Surgery versus radiotherapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors. A comparative review of 22 articles. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 541-542.
430. Köhler AH. Die Strahlentherapie der Dupuytrenschen Kontraktur. *Radiobiol Radiother* 1984; 25: 851-853.
431. Kölbl O, Alberti WE, Seegenschmiedt MH. Heterotopic Ossification Prophylaxis - The Hip. In: Makoski HB, Trott KR, Brady LW Seegenschmiedt MH (Eds.): *Radiotherapy for Non-Malignant Disorders*. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag 2008: 357- 372.
432. Kölbl O, Flentje M, Eulert J, Barthel T, Knelles D, Kraus U. Prospective study on the prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. Non-steroidal anti-inflammatory agents versus radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 677- 682.
433. Kölbl O, Knelles D, Barthel T, Raunecker F, Flentje M, Eulert J. Preoperative irradiation versus the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for prevention of heterotopic ossification following total hip replacement: the results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(2): 397-401.
434. Kong A, Van der Vliet A, et al. MRI and US of gluteal tendinopathy in greater trochanteric pain syndrome. *Eur Radiol* 2007; 17: 1772-1783.
435. Konishi J, Iida Y, Kasagi K, et al. Clinical evaluation of radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol Jpn* 1986; 33: 637- 644.
436. Koppenfels RV. Die Strahlenbehandlung entzündlicher und degenerativer Erkrankungen im Schulterbereich. *Orthop Prax* 1975; 11: 321-324.
437. Koren H, Alth G, Schenk GM, et al. Induratio penis plastica: effectivity of low-dose radiotherapy at different clinical stages. *Urol Res* 1996; 24: 245-248.
438. Kotwal PP, Gupta V, Malhorta R. Giant-cell tumor of the tendon sheath. Is radiotherapy indicated to prevent recurrence after surgery? *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82B: 571-573.

439. Koxarthrose. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO). 2009; AWMF-Leitlinien-Register Nr. 033/001: Entwicklungsstufe: 3.
440. Kratzman EA, Frankel RS. Roentgen therapy of peritendinitis calcarea of the shoulder. A study of 220 cases with late results. *Radiology* 1952; 59: 827-830.
441. Kraushaar BS, Nirschl RP. Tendinosis of the elbow (tennis elbow). Clinical features and findings of histological, immunohistochemical, and electron microscopy studies. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 259-278.
442. Kriss JP, McDougall IR, Donaldson SS, Kraemer HC. Non-thyroidal complications of Graves' disease: perspective on pathogenesis and treatment. In: Pinchera A, Ingbar S, McKenzie J, Fenzi G (eds.): *Thyroid autoimmunity*. Pisa: Plenum Press 1987: 263-269.
443. Kriss JP, McDougall IR, Donaldson SS. Graves' ophthalmopathy. In: Krieger DT, Bardin WC (eds.): *Current therapy in endocrinology 1983 - 1984*. Toronto: Becker-Mosby 1983: 104-109.
444. Kriss JP, Petersen IA, Donaldson SS, Mc Dougall IR. Supervoltage orbital radiotherapy for progressive Graves' ophthalmopathy: results of a twenty year experience. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121: 154-159.
445. Kriz J, Seegenschmiedt MH, Bartels A, Micke O, Mücke R, Schäfer U, Haverkamp U, Eich HT. Updated strategies in the treatment of benign diseases– a patterns of care study of the german cooperative group on benign diseases. *Adv Radiat Oncol* 2018; 26: 240-244.
446. Kroot EJ, Kraan MC, Smeets TJ, Maas M, Tak P, Wouters JM. Tumor necrosis factor alpha blockage in treatment resisting pigmented villonodular synovitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 497-499.
447. Kulaylat MN, Karakousis CP, Keaney CM, McCorvey D, Bem J, Ambrus Sr JL. Desmoid tumour: a pleomorphic lesion. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 487-497.
448. Kumar S.: Second Malignant Neoplasms Following Radiotherapy. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2012, 9, 4744-4759
449. Kutzner J, Schneider L, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy of keloids. Patterns of care study - results. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 54-58.
450. Lahme S. Peyronie's disease. Unimed-Science-Verlag: 2005.
451. Lalam RK, Cribb GL, Cassar-Pullicino VN, et al. Radiofrequency thermos-ablation of PVNS in the knee: initial results. *Skeletal Radiol* 2015; 44: 1777-1784.
452. Lanari A. Effect of progesterone on desmoid tumors (aggressive fibromatosis). *N Engl J Med* 1983; 309: 1523.
453. Landers PA, Yu GV, White JM, et al. Recurrent plantar fibromatosis. *J Foot Ankle Surg* 1993; 32: 85-93.
454. Landthaler M, Kodalle W, Braun-Falco O. Soft-roentgen radiotherapy of induratio penis plastica. *Hautarzt* 1983; 34: 171-174.
455. Large M, Hehlhans S, Reichert S, Gaipf US, Fournier C, Rodel C, Weiss C, Rodel F. Study of the anti-inflammatory effects of lowdose radiation: The contribution of biphasic regulation of the antioxidative system in endothelial cells. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 742-749.

456. Large M, Reichert S, Hehlhans S, Fournier C, Rodel C, Rodel F. A non-linear detection of phospho-histone H2AX in EA.hy926 endothelial cells following low-dose X-irradiation is modulated by reactive oxygen species. *Radiat Oncol* 2014; 9: 80.
457. Larson D, Jerosch-Herold C. Clinical effectiveness of postoperative splinting after surgical release of Dupuytren's contracture: systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 104-111.
458. Larsson LG, Sundbom CM. Roentgen irradiation of the male breast. *Acta Radiol* 1962; 58: 253-256.
459. Lattman I. Treatment of subacromial bursitis by roentgen irradiation. *Am J Roentol* 1936; 36: 55-60.
460. Lattomus WW, Hunter LM. Roentgen therapy of subdeltoid bursitis. *Delaware State Med J* 1949; 21: 115-117.
461. Leclerc A, Landre MF, Chastang JF, et al. Upper-limb disorders in repetitive work. *Scand J Work Environ Health* 2001; 27: 268- 278.
462. Ledderhose G: Zur Pathologie der Aponeurose des Fußes und der Hand. *Langenbecks Arch Klin Chir* 1897, 55: 664-712.
463. Lee SR, Lee SG, Byun GY, et al. Clinical characteristics of asymmetric unilateral Gynecomastia: suggestion of desirable surgical method based on a single-institution experience. *Aesthetic Plast Surg* 2018; 10, s00266-018-1102-1105.
464. Lee SY, McKeon P, Hertel J. Does the use of orthoses improve self-reported pain and function measures in patients with plantar fasciitis? A meta-analysis. *Physical therapy in sport: official journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Sports Medicine*. 2009; 10(1): 12-18. doi: 10.1016/j.ptsp.2008.09.002.
465. Leer JW, van Houtte P, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy of non-malignant disorders: Where do we stand? *Radiother Oncol* 2007; 83: 175-177.
466. Leibel SA, Wara WM, Hill DR, et al. Desmoid tumors: local control and patterns of relapse following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 1167-1171.
467. Leithner A, Schnack B, Katterschafka T, et al. Treatment of extra-abdominal desmoid tumors with interferon-alpha with or without tretinoin. *J Surg Oncol* 2000; 73: 21-25.
468. Lequesne MG, et al. "Pain or Discomfort", "Maximum Walking Distance", "Activities of daily living" Indexes of Severity for Osteoarthritis of the Hip and Knee. Validation-Value in Comparison With Other Assessment Tests. *Scand J Rheumatol* 1987; 65 Suppl: 85-89.
469. Leszek M, Grygutis I, Zajac P, et al. An Evaluation of Radiotherapy Effectiveness for Epicondylitis Humeri (EPH). *Ortop Traumatol Rehabil* 2015; 17: 471-479.
470. Levels of Evidence and Grades of Recommendation (2001). Centre for Evidence-Based Medicine. http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.
471. Liebmann A, Hindemith M, Jahns J, et al. Low-dose X-irradiation of adjuvant-induced arthritis in rats. Efficacy of different fractionation schedules. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 165-172.
472. Lieviense A, Bierma-Zeinstra S, Schouten B, et al. Prognosis of trochanteric pain in primary care. *Br J Gen Pract* 2005; 55: 199- 204.

473. Lindner H, Freisleder R. Langzeitergebnisse der Bestrahlung von degenerativen Gelenkerkrankungen. *Strahlentherapie* 1982; 158: 217-223.
474. Linet MS et al. Incidence of haematopoietic malignancies in US radiologic technologists. *Occup Environ Med.* 2005 Dec;62(12):861-7.
475. Little CV, Parsons T, Logan S. Herbal therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art. No.: CD002947. DOI: 10.1002/14651858.CD002947.
476. Little H. Trochanteric bursitis: a common cause of pelvic girdle pain. *Canad Med Assoc J* 1979; 120: 456-458.
477. Little MP, Stovall M, Smith SA, Kleinerman RA. A reanalysis of curvature in the dose response for cancer and modifications by age at exposure following radiation therapy for benign disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Feb 1;85(2):451-9.
478. Lloyd WC, Leone CR. Supravoltage orbital radiotherapy in 36 cases of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 374-380.
479. Lo TC, Healy WL. Re-irradiation for prophylaxis of heterotopic ossification after hip surgery. *Br J Radiol* 2001; 74(882): 503-506.
480. Lodermann B, Wunderlich R, Frey S, Schorn C, Stangl S, Rodel, Keilholz L, Fietkau R, Gaipl US, Frey B. Low dose ionising radiation leads to a NF-kappaB dependent decreased secretion of active IL-1beta by activated macrophages with a discontinuous dosedependency. *Int J Radiat Biol Phys* 2012; 88: 727-734.
481. Lohrmann C, Foeldi E, Langer M. Lymphzysten und lymphkutane Fisteln: pretherapeutische Beurteilung durch MagnetResonanz-Lymphographie. *Br J Radiol* 2004; 84: 714-718.
482. Lorenz K, Abuazab M, Sekulla C, Nguyen-Thanh P, Brauckhoff M, Dralle H. Management von Lymphfisteln in der Schilddrüsenchirurgie. *Langenbecks Archives of Surgery* 2010; 395(7): 911-917.
483. Lorimier AA de. Roentgen therapy in acute Para-arthritis. *Am J Roentol* 1937; 38: 178-195.
484. Lou J, Wang S, Liu S, Xing G. Effectiveness of Extracorporeal Shock Wave Therapy Without Local Anesthesia in Patients With Recalcitrant Plantar Fasciitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists.* 2017;96(8):529-34. doi:10.1097/PHM.0000000000000666.
485. Luck JV. Dupuytren's contracture. *J Bone Jt Surg* 1959; 41-A: 635-664.
486. Ludvik W, Wasserburger K. The radium therapy of the induratio penis plastica. *Z Urol Nephrol* 1968; 61: 319-325.
487. Lukacs S, Braun Falco O, Goldschmidt H. Radiotherapy of benign dermatoses: indication, practice and results. *J Derm Surg Oncol* 1978; 4: 620-625.
488. Lumniczky K, Candéias SM, Gaipl US, Frey B. Editorial: Radiation and the Immune System: Current Knowledge and Future Perspectives. *Front Immunol* 2018; 8: 1933.
489. Lustenberger DP, Ng VY, Best TM, et al. Efficacy of treatment of trochanteric bursitis: a systematic review. *Clin J Sports Med* 2011; 21: 447-453.
490. Ma CM, Coffey CW, DeWerd LA et al. AAPM Protocol for 40-300 kV x-ray beam dosimetry in radiotherapy and radiobiology. *Med. Phys* 2001; 28: 868-893.

491. Mahlstedt J. Radiosynoviorthese - interdisziplinärer Stellenwert. In: Seegenschmiedt MH, Micke O (Hrsg.): 37.Kolloquium Radioonkologie Strahlentherapie - Radiotherapie bei gutartigen Erkrankungen. Altenberge: Diplodocus-Verlag 2005: 173-183.
492. Malis I, Cooper JF, Wolever TS. Breast irradiation in patients with carcinoma of the prostate. J Urol 1969; 102: 336-337.
493. Mann LS. Treatment of subdeltoid bursitis with roentgen therapy. J Int Coll Surg 1952; 18: 385-388.
494. Mantell BS. The management of benign conditions. In: Hope-Stone HF (Ed.)-Radiotherapy in Clinical Practice. London: Butterworths 1986: 384-399.
495. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, et al. Role of orbital radiotherapy in the treatment of Graves' ophthalmopathy. Exp Clin Endocrinol 1991; 97: 332-337.
496. Marcocci C, Bartalena L, Bruno-Bossio G, et al. Orbital radiotherapy of endocrine ophthalmopathy. Why and when. In: Kahaly G. (ed.): Endocrine ophthalmopathy. Molecular, immunological and clinical aspects. Basel: Karger 1993: 131-141.
497. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systematic cortico-steroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. Clin Endocrinol 1987; 27: 33-42.
498. Martin CL. Long time study of patients with peyronie's disease treated with irradiation. Amer J Roentgenol 1972; 114: 492-497.
499. Masih S, Antebi A. Imaging of pigmented villonodular synovitis. Sem Musculoskeletal Radiol 2003; 7: 205-216.
500. Mayer R, Sminia P, McBride W, et al. Lymphatic fistulas: obliteration by low-dose radiotherapy, Strahlenther Onkol 2005; 181: 660-664.
501. Mazonakis M, Tzedakis A, Lyraraki E, Damilakis J. Organ-specific radiation-induced cancer risk estimates due to radiotherapy for benign pigmented villonodular synovitis. Phys Med Biol 2016; 61: 6400-6412.
502. Mazonakis m. et al. Radiotherapy for non-malignant shoulder syndrome: Is there a risk for radiation-induced carcinogenesis? Physica Medica 43 (2017) 73–78.
503. Mc Farlane RM, Mc Grouther DA, Flint MH. Dupuytren's disease. Biology and Treatment. Edinburgh: Ch. Livingstone 1990: 201- 239.
504. McCurrach AC, Norton GI, Bouchard J. Subacromial bursitis. A classification and evaluation of the results of roentgen therapy. Canad Med Assoc J 1949; 61: 39-44.
505. McDermott MT, Hofeldt FD, Kidd GS. Tamoxifen for painful idiopathic gynecomastia. South Med J 1990; 83: 1283-1285.
506. MCKEOWN SR et al.: Radiotherapy for benign disease; assessing the risk of radiation-induced cancer following exposure to intermediate dose radiation. Br J Radiol 2015; 88: 20150405
507. McLeod DG, Iversen P. Gynecomastia in patients with prostate cancer: a review of treatment options. Urology 2000; 56: 713- 720.

508. Meineke V, Uebler C, Köhn FM, et al. Radiotherapy in benign diseases: Morbus Peyronie. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 181- 186.
509. Merchant NB, Lewis JJ, Woodruff JM, Leung DH, Brennan MF. Extremity and trunk desmoid tumors: a multifactorial analysis of outcome. *Cancer* 1999; 86: 2045-2052.
510. Metzger H, Junker A, Voss AC. Die Bestrahlung der Brustdrüsen als Prophylaxe der östrogeninduzierten Gynäkomastie beim Prostatakarzinom. *Strahlenther* 1980; 156: 102-104.
511. Meyer-Clement M. Epicondylopathia humeri radialis et ulnaris - eine Berufskrankheit? In: Orthopädisches Forschungsinstitut (Hrsg.): Münsteraner Sachverständigengespräche: Beurteilung und Begutachtung Schulter-Arm-Schmerz. Darmstadt: Steinkopf Verlag 2005: 89-110.
512. Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P. Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. *Dtsch Arztebl* 2010; 107: 152-162.
513. Michael JWP. Schlusswort. *Dtsch Arztebl* 2010; 107: 604-605.
514. Micke O, Mücke R, Seegenschmiedt M.H. Guidelines for radiation therapy for non-malignant disease: Update on current concepts - focus and methods. *Strahlenther Onkol* 2011; 187 (Sondernr. 1): 16.
515. Micke O, Seegenschmiedt MH, Adamietz IA, Kundt G, Fakhrian K, Schaefer U, Muecke R; German Cooperative Group on Radiotherapy for Nonmalignant Diseases (GCG-BD). Low-Dose Radiation Therapy for Benign Painful Skeletal Disorders: The Typical Treatment for the Elderly Patient? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(4): 958-963.
516. Micke O, Seegenschmiedt MH, German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign D. Radiotherapy in painful heel spurs (plantar fasciitis)-results of a national patterns of care study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004; 58(3): 828-43. doi:10.1016/S0360- 3016(03)01620-1.
517. Micke O, Seegenschmiedt MH. Consensus Guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicenter approach in Germany. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 496-513.
518. Micke O, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy in painful plantar heel spurs (plantar fasciitis) - Results of a national patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 828-843.
519. Micke O, Ugrak E, Bartmann S, Adamietz IA, Schäfer U, Bückner R, Kisters K, Seegenschmiedt MH, Fakhrian K, Mücke R. Radiotherapy for calcaneodynia, achillodynia, painful gonarthrosis, bursitis trochanterica, and painful shoulder syndrome - Early and late results of a prospective clinical quality assessment. *Radiation Oncology* 2018; 13: 71.
520. Micke, O, Ernst-Stecken A, Mücke R, et al. Calcaneodynia; plantar and dorsal heel spur/heel spur syndrome. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, et al. (eds.). Radiotherapy for non-malignant disorders. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 2008: 295-316.
521. Miller ML, Goldberg SH, Bullock JD. Radiation retinopathy after radiotherapy for thyroid-related ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 600-601.
522. Millesi H. Dupuytren Kontraktur. In: Nigst H, Buck-Gramcko D, Millesi H (Hrsg.): Handchirurgie, Bd. I. Stuttgart-New York: ThiemeVerlag 1981: 1500-1557.
523. Milone FP, Copeland MM. Calcific tendonitis of the shoulder joint. Presentation of 136 cases treated by irradiation. *Am J Roentol* 1961; 85: 901-913.

524. Minten MJ, Mahler EA, Leseman-Hoogenboom MM, Boks SS, Bijlsma JW, Kloppenburg M, Leer JW, Poortmans PM, van den Hoogen FH, den Broeder AA, van den Ende CH. Low-dose radiation therapy as treatment for hand and knee osteoarthritis: two double-blinded RCT'S. *Osteoarthritis and Cartilage* 2018; Volume 26, Supplement 1: 329-330.
525. Mira JG, Chahbazian CM, del Regato JA. The value of radiotherapy for Peyronie's disease: presentation of 56 new case studies and review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 161-166.
526. Mirabell R, Suit HD, Mankin HJ, et al. Fibromatoses: from surgical surveillance to combined surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 535-540.
527. Mitrov G, Harbrov I. Unsere Erfahrungen mit der Strahlenbehandlung von nichttumorartigen Erkrankungen. *Radiobiol Radiother* 1967; 8: 419-422.
528. Mohr W. Die pigmentierte villonuläre Synovitis - eine Übersicht unter Berücksichtigung von 166 Beobachtungen. *Pathologe* 1992; 13: 314-321.
529. Mohr Z, Hirche C, Gretsche S, Bembenek A. Risikofaktoren für Lymphfisteln nach ilioinguinaler Lymphadenektomie im Rahmen einer isolierten Extremitätenperfusion und deren potenzielle klinische Relevanz. *Zentralblatt für Chirurgie* 2011; 136(4): 386- 390.
530. Möller G, Priemel M, Amling M, et al. The Gorham-Stout syndrome (Gorham's massive osteolysis). A report of six cases with histopathological findings. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81B: 501-506.
531. Morrey BF. Functional evaluation of the elbow. In: Morrey B.F. (Ed.): *Elbow and its Disorders*. Philadelphia: Saunders-Verlag 1985: 73-91.
532. Morvay E. Zur Behandlung der Epicondylitis humeri. *Wien Med Wochenschr* 1953; 41: 766-768.
533. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, et al. Orbital decompression for Graves' ophthalmopathy by inferomedial plus lateral and by coronal approach. *Ophthalmology* 1990; 97: 636-641.
534. Moyer KE, Banducci DR, Graham WP 3rd, et al. Dupuytren's disease: physiologic changes in nodule and cord fibroblasts through aging in vitro. *Plast Recon Surg* 2002; 110: 187-193.
535. Mücke R, Mücke O, Reichl B, Heyder R, Prott FJ, Seegenschmiedt MH, Glatzel M, Schneider O, Schäfer U, Kundt G. Demographic, clinical and treatment related predictors for event-free probability following low-dose radiotherapy for painful heel spurs - a retrospective multicenter study of 502 patients. *Acta Oncol* 2007; 46: 239-246.
536. Mücke R, Seegenschmiedt MH, Heyd R, et al. Strahlentherapie bei schmerzhafter Kniegelenksarthrose - Ergebnisse einer deutschen Patterns of Care Studie. *Strahlenther Onkol* 2010; 186: 7-17.
537. Mühmer M, Bostelmann R, Sarikaya-Seiwert S., et al. Clinical and radiological presentation of spinal. Epidural haemangiomas: clinical series in a tertiary care centre during a 10-year period. *Eur Spine J* 2014; 23: 404-410.
538. Mulhall JP, Hall M, Broderick GA et al. Radiation therapy in Peyronie's disease. *J Sex Med* 2012; 9: 1435-1441.
539. Munck AF, Rosenschold P, Nilsson P, Knoos T. Kilovoltage x-ray dosimetry - an experimental comparison between different dosimetry protocols. *Phys Med Biol* 2008; 53: 4431-4442.

540. Murrell GAC, Francis MJO. Oxygen free radicals and Dupuytren's disease. In: Berger A, Delbrück A, Brenner P, Hinzmann R (eds.): Dupuytren's disease. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 1994: 227-234.
541. Mustakallio S, Laitinen H. Über die Insertionsschmerzen, ihre Diagnostik und Behandlung. Acta Radiol 1939; 20: 427-437.
542. Myers BW, Masi AT, Feigenbaum SL. Pigmented villonodular synovitis and tendosynovitis: a clinical and epidemiologic study of 166 cases and literature review. Medicine 1980; 59: 223-228.
543. Nakahara H, Noguchi S, Murakami N, et al. Graves' ophthalmopathy: MR evaluation of 10 Gy versus 24 Gy irradiation combined with systemic corticosteroids. Radiology 1996; 196: 857-862.
544. Nassar WA, Bassiony AA, Eighazaly HA. Treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee with combined surgical and radiosynovectomy. HSSJ 2009; 5: 19-23.
545. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2010) IPG368 Radiation therapy for early Dupuytren's disease: guidance. <http://guidance.nice.org.uk/IPG368/Guidance/pdf/English>. 24 November 2010.
546. Neer CS. Anterior acromioplasty for chronic impingement syndrome in the shoulder: a preliminary report. J Bone Joint Surg Am 1972; 54: 41-50.
547. Neu B, Gauss G, Haase W, Dentz J, Husfeldt KJ, Strahlentherapie von Lymphfisteln und Lymphozelen, Strahlenther Onkol 2000; 176(1): 9-15.
548. Neu B, Sautter V, Momm F, et al. Radiotherapy for prevention and therapy of gynecomastia due to antiandrogen treatment in prostate cancer patients. A patterns-of-care study. Strahlenther Onkol 2011; 187: 771-777.
549. Newhauser et al.: Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. Nat. Rev. Cancer 2011, 11, 438-448.
550. Newland L, Kong K, Gallagher R, et al. Disappearing bones: a case of Gorham-Stout disease. Pathology 2008; 40: 420-422.
551. Nguyen JP, Djindjian M, Pavlovitch JM, et al. Hémangiomes vertébraux avec signes neurologiques. Les résultats thérapeutiques. Enquête de la S.N.F. Neurochirurgie 1989; 35: 298-305.
552. Nieder C, Pawinski A, Andratschke NH, Molls M. Can prophylactic breast irradiation contribute to cardiac toxicity in patients with prostate cancer receiving androgen suppressing drugs? Radiat Oncol 2008; 3: 2.
553. Niewald M, Holtmann H, Prokein B, Hautmann MG, Rosler HP, Graeber S, et al. Randomized multicenter follow-up trial on the effect of radiotherapy on painful heel spur (plantar fasciitis) comparing two fractionation schedules with uniform total dose: first results after three months' follow-up. Radiat Oncol 2015; 10: 174. doi:10.1186/s13014-015-0471-z.
554. Niewald M, Müller LN, Hautmann MG et al. (2021) ArthroRad trial: multicentric prospective and randomized single-blinded trial on the effect of low-dose radiotherapy for painful osteoarthritis depending on the dose-results after 3 months' follow-up Strahlenther Onkol Nov 1. doi: 10.1007/s00066-021-01866-2
555. Niewald M, Seegenschmiedt MH, Micke O, et al. Randomized multicenter trial on the effect of radiation therapy on plantar fasciitis (painful heel spur) comparing a standard dose with a very

low dose - mature results after 12 months follow up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 455-462.

556. Niewald M, Seegenschmiedt MH, Micke O, Graber S, German Cooperative Group on the Radiotherapy for Benign Diseases of the DGSfRO. Randomized multicenter trial on the effect of radiotherapy for plantar Fasciitis (painful heel spur) using very low doses- -a study protocol. *Radiat Oncol* 2008; 3: 27. doi:10.1186/1748-717X-3-27.

557. Niewald M, von Wenzlawowicz K, Fleckenstein J, et al. Results of Radiotherapy for Peyronie's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 228-262.

558. Niewald, M. Güssbacher C, Fleckenstein J, et al. Strahlentherapie der Induratio Penis plastica - Ergebnisse einer bundesweiten Patterns of Care Studie. *J Urol Urogynäkol* 2007; 14: 9-13.

559. Nikolaou VS, Chytas D, Korres D, Efstathiopoulos N. Vanishing bone disease (Gorham-Stout syndrome): A review of a rare entity. *World J Orthop* 2014; 5: 694-698.

560. Nugent RA, Belkin RI, Neigel RM, et al. Graves' orbitopathy: Correlation of CT and clinical findings. *Radiology* 1990; 177: 675- 682.

561. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR (Jr.), Turrisi AT, 3rd. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: A comparative review of 22 articles. *Cancer* 2000; 88: 1517-1523.

562. Nygaard B, Specht L. Transitory blindness after retrobulbar irradiation of Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1998; 351: 725-726.

563. O'Sullivan B, Cummings B, Catton C, et al. Outcome following radiation treatment for high-risk pigmented villonodular synovitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 777-786.

564. Obaid H, Connell D. Cell therapy in tendon disorders: what is the current evidence? *Am J Sports Med* 2010; 38: 2123-2132.

565. O'Brien-Ladner A, Nelson ME, Kimler BF, et al. Release of interleukin 1 by human alveolar macrophages after in vitro irradiation. *Radiat Res* 1993; 136: 37-41.

566. O'Connell JX, Fanburg JC, Rosenberg AE. Giant cell tumor of tendon sheath and pigmented villonodular synovitis: immunophenotype suggests a synovial cell origin. *Hum Pathol* 1995; 26: 771-775.

567. Oeverhaus M, Witteler T, Lax H, et al. Combination Therapy of Intravenous Steroids and Orbital Irradiation is More Effective Than Intravenous Steroids Alone in Patients with Graves' Orbitopathy. *Horm Metab Res* 2017; 49(10): 739-747.

568. Ogawa R, Hikata T, Mikami S, et al. Total en bloc spondylectomy for locally aggressive vertebral hemangioma causing neurological deficits. *Case Rep Orthop* 2015; 2015: 724364. doi: 10.1155/2015/724364. Epub 2015 Mar 30.

569. Ogilvie-Harris DJ, McLean J, Zarnett ME. Pigmented villonodular synovitis of the knee. The results of total arthroscopic synovectomy, partial, arthroscopic synovectomy, and arthroscopic local excision. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74A: 119-123.

570. Okuno SH, Edmonson JH. Combination chemotherapy for desmoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 1134-1135.

571. Olaussen M, Holmedal O, Lindbaek M, Brage S. Physiotherapy alone or in combination with corticosteroid injection for acute lateral epicondylitis in general practice: a protocol for a randomised, placebo-controlled study. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10: 152.
572. Olivotto IA, Ludgate CM, Allen LH, Rootman J. Supervoltage radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: CCABC technique and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 2085-2090.
573. Olschewski T, Klein H. Funktionelle Radiotherapie bei der Bursitis trochanterica. *Strahlenther Onkol* 2010; 186 (Sondernr. 1): 40.
574. Oppenkowski R, Seegenschmiedt MH. Pigmented villonodular synovitis. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott K-R, Brady LW (eds.): *Radiotherapy for non-malignant disorders. Contemporary concepts and clinical results*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 2008: 383-395.
575. Order SE, Donaldson SS. *Radiation Therapy of Benign Diseases - A Clinical Guide*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag: 1990.
576. Order SE, Donaldson SS. *Radiation Therapy of Benign Diseases. A Clinical Guide*. 2nd edition. Berlin Heidelberg New York: Springer: 1998.
577. Ott OJ, Hertel S, Gaipf US et al. Benign painful elbow syndrome. First results of a single center prospective randomized radiotherapy dose optimization trial. *Strahlenther Onkol* 2012; 188: 873-877.
578. Ott OJ, Hertel S, Gaipf US et al. The Erlangen Dose Optimization Trial for radiotherapy of benign painful shoulder syndrome. Longterm results. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 394-398.
579. Ott OJ, Jeremias C, Gaipf US, Frey B, Schmidt M, Fietkau R. Radiotherapy for calcaneodynia. Results of a single center prospective randomized dose optimization trial. *Strahlenther Onkol* 2013; 189(4): 329-334. doi:10.1007/s00066-012-0256-3.
580. Ott OJ, Jeremias C, Gaipf US, Frey B, Schmidt M, Fietkau R. Radiotherapy for benign calcaneodynia: long-term results of the Erlangen Dose Optimization (EDO) trial. *Strahlenther Onkol* 2014; 190(7): 671-675. doi:10.1007/s00066-014-0618-0.
581. Otte P. Ätiologische und pathogenetische Vorstellungen bei der Arthrose. *Zeitung: Rheumatologie* 42; 1983.
582. Otto E, Ochs K, Hansen C, Wall J, Kahaly G. Orbital tissue-derived T-lymphocytes from patients with Graves' ophthalmopathy recognize autologous orbital antigens. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3045-3050.
583. Ozbayrak M, Yilmaz MH, Kantarci F, et al. A case of an idiopathic massive osteolysis with skip lesions. *Korean J Radiol*. 2013; 14: 946-950.
584. Ozen H, Akyol F, Toktas G, et al. Is prophylactic breast radiotherapy necessary in all patients with prostate cancer and gynecomastia and/or breast pain? *J Urol* 2010; 184: 519-524.
585. 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: 888-895.
586. Pakos EE, Pitouli EJ, Tsekeris PG, Papathanasopoulou V, Stafilas K, Xenakis TH. Prevention of heterotopic ossification in high-risk patients with total hip arthroplasty: the experience of a combined therapeutic protocol. *Int Orthop* 2006; 30: 79-83.

587. Palmer D, Greenberg P, Cornell P, Parker RG. Radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1815-1820.
588. Pambor C, Gademann G. Induratio Penis plastica. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 787-790.
589. Pannewitz G von. Degenerative Erkrankungen. *Handbuch der medizinischen Radiologie*. Berlin-Heidelberg-New York: SpringerVerlag 1965: 96-98.
590. Pannewitz G von. Die Röntgentherapie der Arthrosis deformans. In: Holfelder H, Holthausen H, Jüngling O, Martius H, Schinz HR (eds.): *Ergebnisse der medizinischen Strahlenforschung*. Band IV. Leipzig: Thieme-Verlag 1933: 62-126.
591. Pannewitz G von. Strahlentherapie der Arthrosis deformans, Technik und Ergebnisse. *Der Radiologe* 1970; 10: 51-54.
592. Pannewitz G von. Zur Röntgentherapie entzündlicher Krankheiten. *Med Welt* 1960: 181-189.
593. Panula HE, Hyttinen MM, Arokoski JP, Langsjo TK, Peltatari A, Kiviranta I, Helminen HJ. Articular cartilage superficial zone collagen birefringence reduced and cartilage thickness increased before surface fibrillation in experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 237-245.
594. Pape R, Gölles D. Direkte und indirekte Röntgentherapie bei Gelenkserkrankungen. *Radiol Aust* 1954; 6: 245-254.
595. Parker RG, Withers HR. Radiation retinopathy. *JAMA* 1988; 259: 43-47.
596. Parnitzke B, Decker O, Neumann U. Morbus Ledderhose. Die plantare Fibromatose-klinische Aspekte. *Zentralbl Chir* 1991; 116: 531-534.
597. Paschke R, Vassart G, Ludgate M. Current evidence for and against the TSH receptor being the common antigen in Graves' disease and thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 565-569.
598. Pastushyn AI, Slin'ko EI, Mirzoyeva GM. Vertebral hemangiomas: diagnosis, management, natural history and clinicopathological correlates in 86 patients. *Surg Neurol* 1998; 50: 535-547.
599. Patel DV. Gorham's disease or massive osteolysis. *Clin Med Res* 2005; 3: 65-74.
600. Pavlovitch JM, Nguyen JP, Djindijan M, et al. Radiothérapie des hémangiomes vertébraux avec complications neurologiques. *Neurochirurgie* 35; 1989: 296-298.
601. Payr E: Therapie der primären und sekundären Arthritis. *Bruns' Beiträge zur Klinische Chirurgie* 1926; 136: 260-272.
602. Peic S. Der Stellenwert der Strahlenbehandlung der Periarthropathia humeroscapularis. In: Reichelt A (Hrsg.): *Periartikuläre Schultererkrankungen*. Buchreihe für Orthopädie und orthopädische Grenzgebiete. Band 8. Uelzen: Medizinisch Literarische Verlagsgesellschaft mbH 1984: 79-81.
603. Pendelton AN, Arden N, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutic Trials (ESCICIT). *Ann Rheum Dis* Dec 2000; 59: 936-944.
604. Pensler JM, Silverman BM, Sanghavi J, et al. Estrogen and progesterone receptors in gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 1011-1013.

605. Pentland AP, Anderson TF. Plantar fibromatosis responds to intralesional steroids. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 212-214.
606. Petersen IA, Donaldson SS, McDougall IR, Kriss JP. Prognostic factors in the radiotherapy of Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 259-264.
607. Petrell J, Ortega J, Garcia-Rayó R, et al. Distal fascia lata lengthening: an alternative surgical technique for recalcitrant trochanteric bursitis. *Int Orthop* 2009; 33: 1223-1227.
608. Pfister K, Dietl B, Aufschläger C, Kasprzak CK. Für welche Patienten ist die Strahlentherapie inguinaler Lymphfisteln nach gefäßchirurgischen Eingriffen effektiv? 122. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 2005. <http://www.egms.de/static/en/meetings/dgch2005/05dgch174.shtml>.
609. Pfluger T, Wendt T, Toroutoglou N, Pickardt CR, Wuttke R. Retrobulbärbestrahlung bei endokriner Ophthalmopathie: Vergleich zwischen 10 und 16 Gy Herddosis. *Strahlenther Onkol* 1990; 166: 673-677.
610. Pickren JW, Smith AG, Stevenson AG, et al. Fibromatosis of plantar fascia. *Cancer* 1951; 4: 846-856.
611. Pigeon P, Orgiazzi J, Berthezene F, et al. High voltage orbital radiotherapy and surgical orbital decompression in the management of Graves' ophthalmopathy. *Horm Res* 1987; 26: 172-176.
612. Pizon P. Les affections rhumatismales des genoux. In: *La roentgentherapie des affections rhumatismales*. Paris: Verlag Masson & Cie 1957: 131-136.
613. Plenk HP. Calcifying tendonitis of the shoulder. *Radiology* 1952; 59: 384-389.
614. Pohle EA, Morton JA. Roentgen therapy in arthritis, bursitis, and allied conditions. *Radiology* 1947; 49: 19-24.
615. Posner MC, Shiu MH, Newsome JL, Hajdu SI, Gaynor JJ, Brennan MF. The desmoid tumor. Not a benign disease. *Arch Surg* 1989; 124: 191-196.
616. Potter HG, Hannafin JA, Morwessel RM, et al. Lateral epicondylitis: correlation of MR imaging, surgical, and histopathologic findings. *Radiology* 1995; 196: 43-46.
617. Poulsen HS, Hermansen C, Andersen JA, Andersen HU, Jensen J. Gynecomasty: estrogen and androgen receptors. A clinicalpathological investigation. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A]* 1985; 93: 229-233.
618. Praino E, Lapadula G, Scioscia C, et al. Refractory knee giant cell tumor of the synovial membrane treated with intra-articular injection of Infliximab: a case series and review of the literature. *Int J Rheum Dis* 2015; 18: 908-912.
619. proCompliance Aufklärungsbogen: Strahlenbehandlung degenerativer Gelenkerkrankungen RT10a, 10/2019v3
620. Prokein B, Holtmann H, Hautmann MG, Rosler HP, Graeber S, Dzierma Y et al. Radiotherapy of painful heel spur with two fractionation regimens: Results of a randomized multicenter trial after 48 weeks' follow-up. *Strahlenther Onkol* 2017; 193(6): 483-490. doi:10.1007/s00066-017-1116-y
621. Prummel MF, Mourits M, Blank L, et al. Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993; 342: 949-954.

622. Putz R, Muller-Gerbl M. Anatomy and pathology of tendons. *Orthopäde* 1995; 24: 180-186.
623. Rades D, Bajrovic A, Alberti W, et al. Is there a dose-effect relationship for the treatment of symptomatic vertebral hemangioma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 178-181.
624. Rafter D, Kenny R, Gilmore M, Walsh CH. Dupuytren's contracture - a survey of a hospital population. *Irish Med J* 1980; 73: 227- 228.
625. Ranawat CS, Shine JJ. Duo-Condylar Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop* 1973; 94: 185-195.
626. Rau O, Reiher F, Tautenhahn J, et al. V.A.C. Therapie als Behandlungsalternative bei Komplikationen nach Durchführung einer Lymphadenektomie bei fortgeschrittenem Peniskarzinom. *Zentralbl Chir* 2006; 131: 153-156.
627. Rauh G, Gross M. Disappearing bone disease (Gorham-stout disease): report of a case with a follow-up of 48 years. *Eur J Med Res* 1997; 30: 425-427.
628. Ravin JG, Sisson JC, Knapp WT. Orbital radiation for the ocular changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1975; 79: 285-288.
629. Reetz C, Neuss H, Raue W, et al. Prospektiv randomisierte Studie zur Reduktion postoperativer Lymphfisteln nach radikaler axillärer Lymphadenektomie durch die Applikation von Fibrinkleber bei 58 Patienten mit lymphogen metastasiertem Melanom. 123. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Berlin: 2006.
630. Regan W, Wold LE, Coonrad R, Morrey BF. Microscopic histopathology of chronic refractory lateral epicondylitis. *Am J Sports Med* 1992; 20: 746-749.
631. Reich H. Dosimetrie ionisierender Strahlung. Stuttgart: Teubner-Verlag: 1990.
632. Reichl B, Block A, Schäfer U, Bert C, Müller R, Jung H, Rödel F, The German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD). DEGRO practical guidelines for radiotherapy of non-malignant disorders. Part I: physical principles, radiobiological mechanisms, and radiogenic risk. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 701-709.
633. Reinhold H, Sauerbrey R. Radiotherapy of the shoulder-arm syndrome, epicondylitis of shoulder and elbow. *Dtsch Med Wochenschr* 1961; 86: 163-168.
634. Reiser M. Pareto Reihe Bewegungsapparat. Stuttgart: Thieme-Verlag 2007: 91-92.
635. Reitamo JJ, Scheinin TM, Hayry P. The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. *Am J Surg* 1986; 151: 230-237.
636. Ressortforschungsberichte zum Strahlenschutz (BfS-RESFOR-173/20). urn:nbn:de:0221-2021010424620; 2020: Seite 109
637. Richards AM, Klaassen MF. Heterotopic ossification after severe burns: a report of three cases and review of the literature. *Burns* 1997; 23(1): 64-68.
638. Richarz A. Entwicklungshemmung der weiblichen Brustdrüse durch Röntgenbestrahlung. *Fortschr Röntgenstr* 1925; 33: 573-574.
639. Rigel DS et al.: Lifetime risk for development of skin cancer in the U.S. population: current estimate is now 1 in 5. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(6):1012–1013.
640. Rineer CA, Ruch DS. Elbow tendinopathy and tendon ruptures: epicondylitis, biceps and triceps ruptures. *J Hand Surg Am* 2009; 34: 566-576.

641. Rödel F, Fournier C, Wiedemann J, Merz F, Gaipf US, Frey B, Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Rödel C, Hehlhans S. Basics of Radiation Biology When Treating Hyperproliferative Benign Diseases. *Front Immunol* 2017 May 3; 8: 519.
642. Rödel F, Frey B, Capalbo G, et al. Discontinuous induction of X-linked inhibitor of apoptosis in EA.hy.926 endothelial cells is linked to NF-kappaB activation and mediates the anti-inflammatory properties of low-dose ionising-radiation. *Radiother Oncol* 2010; 97: 346-351.
643. Rödel F, Frey B, Gaipf U, et al. Modulation of inflammatory immune reactions by low-dose ionizing radiation: molecular mechanisms and clinical application. *Curr Med Chem* 2012; 19: 1741-1750.
644. Rödel F, Frey B, Manda K, et al. Immunomodulatory properties and molecular effects in inflammatory diseases of low-dose irradiation. *Front Oncol* 2012; 2: 120.
645. Rödel F, Hantschel M, Hildebrandt G, et al. Dose-dependent biphasic induction and transcriptional activity of nuclear factor kappa B (NF-kappaB) in EA.hy.926 endothelial cells after low-dose X-irradiation. *Int J Radiat Biol* 2004; 80: 115-123.
646. Rödel F, Hofmann D, Auer J, et al. The anti-inflammatory effect of low-dose radiation therapy involves a diminished CCL20 chemokine expression and granulocyte/endothelial cell adhesion. *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 41-47.
647. Rödel F, Kamprad F, Sauer R, et al.: Funktionelle und molekulare Aspekte der anti-inflammatorischen Wirkung niedrig dosierter Radiotherapie. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 1-9.
648. Rödel F, Kley N, Beuscher HU, et al. Anti-inflammatory effect of low-dose X-irradiation and the involvement of a TGF-beta1- induced down-regulation of leukocyte/endothelial cell adhesion. *Int J Radiat Biol* 2002; 78: 711-719.
649. Rödel F, Schaller U, Schultze-Mosgau S, Beuscher HU, Keilholz L, Herrmann M et al. The induction of TGF-beta(1) and NF-kappaB parallels a biphasic time course of leukocyte/endothelial cell adhesion following low-dose X-irradiation. *Strahlenther Onkol* 2004; 180(4): 194-200. doi:10.1007/s00066-004-1237-y.
650. Rodrigues CI, Njo KH, Karim AB. Results of radiotherapy and vitamin E in the treatment of Peyronie's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 571-576.
651. Rong X, Zhu Q, Jia W, et al. Ultrasonographic assessment of male breast diseases. *Breast J* 2018 Jul; 24(4): 599-605. doi: 10.1111/tbj.12982. Epub 2018 Jan 8.
652. Roquelaure Y, Ha C, Rouillon C, et al. Risk factors for upper-extremity musculoskeletal disorders in the working population. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1425-1434.
653. Rosendahl S, Christoffersen JK, Norgaard M. Para-articular ossifications following hip replacement. *Acta Orthop Scand* 1977; 48: 400-404.
654. Rost A, Rühl U, Brosig W. Bestrahlung zur Gynäkomastie-Prophylaxe vor der Östrogen-Therapie beim Prostatakarzinom. *Urologe* 1977; A16: 83-87.
655. Rowe CR, Sakellariadis HT, Freeman PA, Sorbie C. Fractures of the os calcis. A long-term follow-up study of 146 patients. *J Am Med Ass* 1963; 184: 920-923.
656. Rubin P, Soni A, Williams JP. The molecular and cellular biologic basis for radiation treatment of benign proliferative diseases. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: 203-214.

657. Runge F. Zur Genese und Behandlung des Schreibkrampfes. Berl Klin Wschr 1873; 10: 245-247.
658. Rupp N, Grünberg G. Mamma-Bestrahlung vor Hormongabe bei Patienten mit Prostatakarzinom. Strahlenther 1974; 148: 35-38.
659. Ruppert R, Seegenschmiedt MH, Sauer R. Radiotherapie von Arthrosen. Orthopäde 2004; 33: 56-62.
660. Rutjes AWS, Nuesch E, Sterchi R, Jüni P. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD003132. DOI: 10.1002/14651858.CD003132.pub2.
661. Saccomanni B. Corticosteroid injection for tennis elbow or lateral epicondylitis: a review of the literature. Curr Rev Musculoskelet Med 2010; 3: 38-40.
662. Sakata R, Kleinerman RA et al.: Cancer mortality following radiotherapy for benign gynecologic disorders. Radiat Res. 2012 Oct;178(4):266-7
663. Saltzstein D, Sieber P, Morris T, Gallo J. Prevention and management of bicalutamideinduced gynecomastia and breast pain: randomized endocrinologic and clinical studies with tamoxifen and anastrozole. Prostate Cancer Prostatic Dis 2005; 8: 75-83.
664. Salvioli S, Guidi M, Marcotulli G. The effectiveness of conservative, non-pharmacological treatment, of plantar heel pain: A systematic review with meta-analysis. Foot 2017; 33: 57-67. doi:10.1016/j.foot.2017.05.004.
665. Sammarco GJ, Mangone PG. Classification and treatment of plantar fibromatosis. Foot Ankle Int 2000; 21: 563-569.
666. Sandler HM, Rubenstein JH, Fowble BL, et al. Results of radiotherapy for thyroid ophthalmopathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17: 823-827.
667. Sarkar K, Uhthoff HK. Ultrastructure of the common extensor tendon in tennis elbow. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1980; 386: 317-330.
668. Sauer, R: Strahlentherapie und Onkologie. Hrsg.: Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH, 5. Auflage 2009
669. Sautter-Bihl M, Liebermeister E, Scheurig H, et al. Analgetische Bestrahlung degenerativer, entzündlicher Skeletterkrankungen. Dtsch Med Wschr 1993; 118: 493-498.
670. Sautter-Bihl ML, Liebermeister E, Nanassy A. Radiotherapy as a local treatment option for heterotopic ossifications in patients with spinal cord injury. Spinal Cord 2000; 38(1): 33-36.
671. Savnik A, Jensen B, Norregaard J, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of treatment response of lateral epicondylitis of the elbow. Eur Radiol 2004; 14: 964-969.
672. Schaer H. Die Pariarthritus humeroscapularis. Ergebn Chir Orthop 1936; 29: 211-215.
673. Schäfer U, Micke O, Glashörster M, Rube C, Prott F, Willich N. Strahlentherapeutische Behandlung des schmerzhaften Fersenbeinsporns. Strahlenther Onkol 1995; 171: 202-206.
674. Schäfer U, Micke O, Willich N. Schmerzbestrahlung bei degenerativ bedingten Skeletterkrankungen. Röntgenprax 1996; 49: 251- 254.

675. Schanz S, Schreiber G, Zitzmann M, et al. S1 guidelines: Gynecomastia in adults. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15: 465-472.
676. Schara K, Herman S. Heterotopic bone formation in total hip arthroplasty: predisposing factors, classification and the significance for clinical outcome. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2001; 68(2): 105-108.
677. Schaue D, Marples B, Trott KR. The effects of low-dose X-irradiation on the oxidative burst in stimulated macrophages. *Int J Radiat Biol* 2002; 78: 567-576.
678. Schink W. Die Dupuytren'sche Kontraktur. *Med Klin* 1978; 73: 1371-1379.
679. Schleicher I, Szalay G, Kordelle J. Treatment of epicondylitis - a current review. *Sportverletz Sportschaden* 2010; 24: 218-224.
680. Schleicher UM. The radiation sensitivity of desmoid tumors. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 916.
681. Schneider H, Corradini V. Aufbruchveränderungen in sehr beanspruchten Sehnen der oberen Extremität und ihre klinische Bedeutung. *Z Orth ihre Grenzgebiete* 1954; 84: 278-296.
682. Schneider H. Zur Struktur der Sehnenansatzzonen. *Z Anatomie Entwicklungsgeschichte* 1956; 119: 431-456.
683. Schreiber B, Rossbach T, Schmitt G. Percutaneous radiation therapy of peyronie's disease with 137cesium (author's transl). *Urologe* 1978; 17: 228-231.
684. Schuchardt C, Herpertz U. Lymphologische Terminologie. *LymphForsch* 2000; 4: 31-33.
685. Schuller BK, Neugebauer EA. Evidence for laser acupuncture in cases of orthopedic diseases: a systematic review. *Schmerz* 2008; 22: 9-15.
686. Schultze J. Ergebnisse der Strahlentherapie degenerativer Skeletterkrankungen. *Strahlenther Onkol* 2000 (Sondernummer1); 176: 192.
687. Schulz-Ertner D, Zierhut D, Mende U, Harms W, Branitzki P, Wannenmacher M. The role of radiation therapy in the management of desmoid tumors. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 78-83.
688. Schunck J, Jerosch J. Endoskopische Resektion der Bursa trochanterica. *Arthroskopie* 2004; 17: 96-99.
689. Schürmeyer TH, Füchsel K, Nittritz N. Seltene Ursache einer Gynäkomastie eines 70jährigen Mannes. *Fortschr Med* 1997; 115: 40-43.
690. Schuster J, Saraiya S, Tennyson N, Nedelka M, Mukhopadhyay N, Weiss E. Patient-reported outcomes after electron radiation treatment for early-stage palmar and plantar fibromatosis. *Pract Radiat Oncol* 2015 Nov-Dec; 5(6): e651-658.
691. Seegenschmiedt MH, Attassi M. Strahlentherapie beim Morbus Ledderhose-Indikation, und klinische Ergebnisse. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 847-853.
692. Seegenschmiedt MH, Katalinic A, Makoski H, Haase W, Gademann G, Hassenstein E. Radiation therapy for benign diseases: patterns of care study in Germany. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 195-202.
693. Seegenschmiedt MH, Katalinic A, Makoski HB, et al. Strahlentherapie von gutartigen Erkrankungen: eine Bestandsaufnahme für Deutschland. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 541-547.

694. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Gusek-Schneider G, et al. Radiotherapie bei progredienter endokriner Orbitopathie: Langzeitresultate und Klassifikationen im Vergleich. *Strahlenther Onkol* 1998; 174: 449-456.
695. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Katalinic A, Stecken A, Sauer R. Heel Spur: Radiation Therapy for Refractory Pain - Results with Three Treatment Concepts. *Radiology* 1996; 200: 271-276.
696. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P et al. Epicondylopathia humeri. The indication for, technic and clinical results of radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 208-218.
697. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P, et al. Prevention of heterotopic ossification about the hip: Final results of two randomized trials in 410 patients using either preoperative or postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 161-171.
698. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Wielpütz M, Schubert CH, Fehlaue F. Long-Term Outcome of Radiotherapy for Early Stage Dupuytren's Disease: A Phase III Clinical Study (Chapter 44). In: Eaton C et al. (eds.): *Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders*. Heidelberg: Springer-Verlag 2012: 349-371.
699. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Wielpütz M, Schubert CH, Fehlaue F. Long-Term Outcome of Radiotherapy for Early Stage Dupuytren's Disease: A Phase III Clinical Study (Chapter 44). In: Eaton C et al. (eds.): *Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders*. Heidelberg: Springer-Verlag 2012: 409-427.
700. Seegenschmiedt MH, Keilholz L. Epicondylopathia humeri (EPH) and peritendinitis humeroscapularis (PHS): evaluation of radiation therapy long-term results and literature review. *Radiother Oncol* 1998; 47: 17-28.
701. Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Haase W, Molls M. Radiotherapy of non-malignant diseases: principles and recommendations. *Röntgenpraxis* 2000; 52: 371-377.
702. Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW (eds.): *Radiotherapy for Non-Malignant Disorders: Contemporary Concepts and Clinical Results*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag: 2008.
703. Seegenschmiedt MH, Makowski 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 Biol Phys* 2001; 39: 161-171.
704. Seegenschmiedt MH, Micke O (Hrsg.) 26. Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie-Radiotherapie von gutartigen Erkrankungen. Altenberge: Diplodocus-Verlag 2002: 244.
705. Seegenschmiedt MH, Micke O, Willich N. Radiation therapie for non-malignant diseases in Germany - Current concepts and future perspectives. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 718-730.
706. Seegenschmiedt MH, Olschewski T, Guntrum F. Optimierung der Radiotherapie beim Morbus Dupuytren: erste Ergebnisse einer kontrollierten Studie. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 74-81.
707. Seegenschmiedt MH. Morbus Dupuytren/Morbus Ledderhose. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW (eds.): *Radiotherapy for non-malignant disorders. Contemporary concepts and clinical results*. Berlin Heidelberg New York: SpringerVerlag 2007: 161-191.

708. Seegenschmiedt MH. New future for radiation therapy of non-malignant diseases? *Radiother Oncol* 2005; 74: 1-2.
709. Seegenschmiedt, MH, Becker W, Gusek G, et al. Megavoltage radiotherapy for severe and refractory progressive Graves' ophthalmopathy: comparison of scoring systems and long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (Supl.): 286.
710. Seegenschmiedt, MH, Micke O, Niewald M, et al. DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders Part III: Hyperproliferative disorders. *Strahlenther Onkol* 2015; 191, 541-548.
711. Segal NA, Felson DT, Torner JC, et al. Greater trochanteric pain syndrome: epidemiology and associated factors. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 988-992.
712. Serels S, Melman A. Tamoxifen as treatment for gynecomastia and mastodynia resulting from hormonal deprivation. *J Urol* 1998; 159: 1309.
713. Shah KJ, Dasher BG, Brooks B. Computed tomography of Graves' ophthalmopathy, diagnosis, management, and post-therapeutic evaluation. *Clin Imaging* 1989; 13: 58-61.
714. Shbeeb MI, Matteson EL. Trochanteric bursitis (greater trochanter pain syndrome). *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 565-569.
715. Sherouse GW, Bourland JD, Reynolds K, et al. Virtual simulation in the clinical setting: some practical considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1059-1065.
716. Shields CJ, Winter DC, Kirwan WO, Redmond HP. Desmoid tumours. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 701-706.
717. Shine B, Fells P, Edwards OM, Weetman AP. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet* 1990; 335: 1261- 1263.
718. Shiri R, Varonen H, Heliovaara M, Viikari-Juntura E. Hand dominance in upper extremity musculoskeletal disorders. *J Rheumatol* 2007; 34: 1076-1082.
719. Shiri R, Viikari-Juntura E, Varonen H, Heliovaara M. Prevalence and determinants of lateral and medial epicondylitis: a population study. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 1065-1074.
720. Shiri R, Viikari-Juntura E. Lateral and medial epicondylitis: role of occupational factors. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 43-57.
721. Shoss M, Otto TG. Roentgen therapy of subdeltoid tendonitis and bursitis. Analysis of 159 cases treated with intermediate radiation therapy. *Missouri Med* 1955; 52: 855-863.
722. Shuryak i. et al. Cancer Risks After Radiation Exposure in Middle Age. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1628–1636.
723. Silva F, Adams T, Feinstein J, et al. Trochanteric bursitis: refuting the myth of inflammation. *J Clin Rheumatol* 2008; 14: 82-86.
724. Silva S. Gorham-Stout disease affecting both hands: stabilisation during biphosphonate treatment. *Hand (N Y)* 2011; 6: 85-89.
725. Slawski DP, Howard RF. Surgical management of refractory trochanteric bursitis. *Am J Sports Med.* 1997; 25: 86-89.

726. Slon V, Stein D, Cohen H, et al. Vertebral hemangiomas: their demographical characteristics, location along the spine and position within the vertebral body. *Eur Spine J* 2015; 24: 2189-2195.
727. Smitt MC, Donaldson SS Radiation therapy for benign disease of the orbit. *Sem Radiat Oncol* 1999; 9: 179-189.
728. Snijders-Keilholz A, De Keizer RJW, Goslings BM, et al. Probable risk of tumor induction after retroorbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Radiother Oncol* 1996; 38: 69-71.
729. Sokoloff N. Röntgenstrahlen gegen Gelenkrheumatismus. *Fortschr Röntgenstr* 1898; 1: 209-213.
730. Sommer F, Schwarzer U, Wassmer G, et al. Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002; 14: 379-383.
731. Sorensen A, Keller J, Nielsen OS, Jensen OM. Treatment of aggressive fibromatosis: a retrospective study of 72 patients followed for 1-27 years. *Acta Orthop Scand* 2002; 73: 213-219
732. Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ, et al. Individualizing management of aggressive fibromatoses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 637-645.
733. Spieth ME, Greenspan A, Forrester DM, et al. Gorham's disease of the radius: radiographic, scintigraphic, and MRI findings with pathologic correlation. A case report and review of the literature. *Skeletal Radiol* 1997; 26: 659-663.
734. Sportiello DJ, Hoogerland DL. A recurrent pelvic desmoid tumor successfully treated with tamoxifen. *Cancer* 1991; 67: 1443- 1446.
735. Srinivasan V, Miree J, Lloyd FA. Bilateral mastectomy and irradiation in the prevention of estrogen induced gynecomastia. *J Urol* 1972; 107: 624-625.
736. Staar S, Müller RP, Hammer M, et al. Results and prognostic factors in retrobulbar radiotherapy combined with systemic corticosteroids for endocrine orbitopathy (Graves' Disease). In: Wiegel T, Bornfeld N, Foerster MH, Hinkelbein W (eds.): *Radiotherapy of ocular disease*. Front Radiat Ther Oncol. Basel: Karger 1997; 30: 206-217.
737. Stannard JP, Wilson TC, Sheils TM, McGwin G Jr, Volgas DA, Alonso JE. Heterotopic ossification associated with knee dislocation. *Arthroscopy* 2002; 18(8): 835-839.
738. Staunig K. Über Röntgentherapie der Arthritis deformans. *Strahlenther* 1925; 20: 113-120.
739. Steen OT, McCullough JAL. Supraspinatus tendonitis and bursitis. Analysis of 159 cases treated by roentgen therapy. *Am J Rontol* 1951; 65: 245-254.
740. Stein CM, Pincus T. Placebo-controlled studies in rheumatoid arthritis: ethical issues. *Lancet* 1999; 353: 400-403.
741. Steinmetz S, Rougemont A-L, Peter R. Pigmented villonodular synovitis of the hip. *EFORT Open Rev*. 2016;1: 260-266.
742. Strahlenschutzverordnung - StrlSchV, Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen, Vom 20. Juli 2001 (BGBl. I S. 1714), amtlich berichtet am 22. April 2002 (BGBl. I S. 1459).
743. Strzelczyk A, Vogt H, Hamer HM, Krämer G. Continuous phenobarbital treatment leads to recurrent plantar fibromatosis. *Epilepsia* 2008; 49: 1965-1968.

744. Sugiyama H. et al. Skin Cancer Incidence among Atomic Bomb Survivors from 1958 to 1996. *RADIATION RESEARCH* 181, 531– 539 (2014).
745. Suit H, Spiro I. Radiation in the multidisciplinary management of desmoid tumors. *Front Radiat Ther Oncol* 2001; 35: 107-119.
746. Suit H, Spiro I. Radiation treatment of benign mesenchymal disease. *Sem Rad Oncol* 1999; 9: 171-178.
747. Suit HD. Radiation dose and response of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 225-227.
748. Sun J, Gao F, Wang Y, Sun W, Jiang B, Li Z. Extracorporeal shock wave therapy is effective in treating chronic plantar fasciitis: A meta-analysis of RCTs. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(15): e6621. doi:10.1097/MD.0000000000006621.
749. Tan RBW, Sangkum F, Mitchell GC, et al. Update on medical management of Peyronie's disease. *Curr Urol Rep* 2014; 15:415
750. Telegrafo M, Introna T, Coi L, et al. Breast US as primary imaging modality for diagnosing gynecomastia. *G Chir* 2016; 37: 118- 122.
751. Teng CS, Crombie AL, Hall R, Ross WM. An evaluation of supervoltage orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 13: 545-551.
752. Therapax DXT 300. Microprocessor-Controlled Orthovoltage Therapy Treatment System. Pantak Inc. Branford UK: Technical Specification 1996.
753. Thomann K-DH, et al. Orthopädisch-unfallchirurgische Begutachtung. In: *Praxis der klinischen Begutachtung*. Amsterdam: Elsevier-Verlag: 2008: 612.
754. Thomas S, Datta-Gupta S, Kapur BM. Treatment of recurrent desmoid tumour with tamoxifen. *Aust N Z J Surg* 1990; 60: 919- 921.
755. Ting AC, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg* 2000; 66: 38-40.
756. Tomasek J, Rayan GM. Correlation of alpha-smooth muscle actin expression and contraction in Dupuytren's disease fibroblasts. *J Hand Surg Am* 1995; 20: 450-455.
757. Tortolani PJ, Carbone JJ, Quatararo LG. Greater trochanteric pain syndrome in patients referred to orthopedic spine specialists. *Spine J* 2002; 2: 251-254.
758. Toschke G. Zur Röntgenbehandlung von Gelenkerkrankungen. *Strahlenther* 1941; 70: 443-456.
759. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC, Wells GA. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002946. DOI: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
760. Towheed T, Maxwell L, Judd M, Catton M, Hochberg MC, Wells GA. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004257. DOI: 10.1002/14651858.CD004257.pub2.
761. Trinh KV, Phillips SD, Ho E, Damsma K. Acupuncture for the alleviation of lateral epicondyle pain: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1085-1090.

762. Trott KR, Kamprad F. Estimation of Cancer Risk from Radiotherapie of Benign Diseases. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 431-436.
763. Trott KR, Parker R, Seed MP. Die Wirkung von Röntgenstrahlen auf die experimentelle Arthritis der Ratte. *Strahlenther Onkol* 1995; 171: 534-538.
764. Trott KR. Therapeutic effects of low radiation doses. *Strahlenther Onkol* 1994; 170: 1-12.
765. Tsikopoulos K, Vasiliadis HS, Mavridis D. Injection therapies for plantar fasciopathy ('plantar fasciitis'): a systematic review and network meta-analysis of 22 randomised controlled trials. *British journal of sports medicine*. 2016; 50(22): 1367-1375. doi: 10.1136/bjsports-2015-095437.
766. Tübiana R, Michon J, Thomine JM. Evaluation chiffré des déformations dans la maladie de Dupuytren. In Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Born AD, Sauer R (eds.): *Radiotherapie im frühen Stadium des Morbus Dupuytren. Indikation und Langzeitergebnisse*. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 27-35.
767. Tucci M, Leone G, Buttigliero C, et al. Hormonal treatment and quality of life of prostate cancer patients: new evidences. *Minerva Urol Nefrol* 2018 Apr;70(2): 144-151. doi: 10.23736/S0393-2249.17.03066-1. Epub 2017 Dec 14.
768. Turesson et al.: The influence of fraction size in radiotherapy on the late normal tissue reaction. I: Comparison of the effects of daily and once-a-week fractionation on human skin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1984); 10, 593–598.
769. Turra S, Gigante C, Scapinelli R. A 20-year follow-up study of a case of surgically treated massive osteolysis. *Clin Orthop Relat Res* 1990; 250: 297-302.
770. Tyrrel CJ, Payne H, Tammela TL, et al. Prophylactic breast irradiation with single dose of electron beam radiotherapy (10 Gy) significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:476-483.
771. Tzortzis V, Samarinas M, Zachos I, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: focus on metabolic complications. *Hormones* 2017; 16: 115-123.
772. Uhlenbrock D, Fischer HJ, Rohwerder R. Strahlentherapie der endokrinen Ophthalmopathie - Auswertung von 56 Fällen. *Strahlenther* 1984; 160: 485-491.
773. Uysal B, Beyzadeoglu M, Sager O, Demiral S, Gamsiz H, Dincoglan F et al. Role of radiotherapy in the management of heel spur. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology: Orthopedie Traumatologie* 2015; 25(2): 387-389. doi: 10.1007/s00590-014-1482-4.
774. Valledor AF, Comalada M, Santamaria-Babi LF, Lloberas J Celada A. Macrophage proinflammatory activation and deactivation: a question of balance. *Adv Immunol* 2010; 108: 1-20.
775. Valtonen EJ, Lilius HG, Malmio K. The value of roentgen irradiation in the treatment of painful degenerative and inflammatory musculoskeletal conditions. A double-blind study. *Scand J Rheumatol* 1975; 4: 247-249.
776. van der Veer WM, Hamburg SM, de Gast A, Niessen FB. Recurrence of plantar fibromatosis after plantar fasciectomy: singlecenter long-term results. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122: 486-491.
777. van Dijk HJL. Orbital Graves'disease: a modification of the "no specs" classification. *Ophthalmology* 1981; 88: 479-483.

778. Van Leeuwen, FE, Klokman WJ, Hagenbeek A, et al. Second cancer risk following Hodgkin's Disease: 20-year follow-up. *J Clin Oncol* 1994; 12: 312-325.
779. van Ouwerkerk BM, Wijngaarde R, Hennemann G. Radiotherapy of severe ophthalmic Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1985; 8: 241-247.
780. Van Poppel H, Tyrrell CJ, Haustermans K et al. Efficacy and tolerability of radiotherapy as treatment for bicalutamide-induced gynaecomastia and breast pain in prostate cancer. *Eur Urol* 2005; 47: 587-592.
781. Van Wye WR. Patient screening by a physical therapist for nonmusculoskeletal hip pain. *Phys Ther* 2009; 89: 248-256.
782. Vandevenne JE, De Schepper AM, De Beuckeleer L, et al. New concepts in understanding evolution of desmoid tumors: MR imaging of 30 lesions. *Eur Radiol* 1997; 7: 1013-1019.
783. Vastel L, Lambert P, De Pinieux G, et al. Surgical treatment of pigmented villonodular synovitis of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87A: 1019-1024.
784. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SMA, Boers M, Cardoso JRosa, Lambeck J, de Bie R, de Vet HCW. Balneotherapy for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD006864. DOI: 10.1002/14651858.CD006864.
785. Viani GA, Bernardes da Silva LG, Stefano EJ. Prevention of gynecomastia and breast pain caused by androgen deprivation therapy in prostate cancer: tamoxifen or radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: e519-524.
786. Viljanto JA. Dupuytren's contracture: A review. *Semin Arthr Rheum* 1973; 3-A: 155-176.
787. Viljoen IM, Goedhals L, Doman MJ. Peyronie's disease - a perspective on the disease and the long-term results of radiotherapy. *South Afr Med J* 1993; 83: 19-20.
788. Vogt HJ, Hochschau L. Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur. *Münch Med Wschr* 1980; 122: 125-130.
789. Voll R.E., M. Herrmann, E.A. Roth, C. Stach, J.R. Kalden, I. Girkontaite, Immunosuppressive effects of apoptotic cells, *Nature*, 390 (1997) 350-351.
790. Volpe R. Graves' hyperthyroidism and endocrine ophthalmopathy. One or two closely related diseases. In: Kahaly G (ed.): *Endocrine ophthalmopathy, molecular, immunological and clinical aspects*. Basel: Karger 1993: 101-111.
791. Wachsmann F, Drexler G: *Graphs and Tables for Use in Radiology*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag : 1976.
792. Waddell WR, Gerner RE. Indomethacin and ascorbate inhibit desmoid tumors. *J Surg Oncol* 1980; 15: 85-90.
793. Walsh G, Archibald CG. MRI in greater trochanter pain syndrome. *Australas Radiol* 2003; 47: 85-87.
794. Walther E, Hunig R, Zalad S. Treatment of aggressive fibromatosis (desmoid). Reducing the rate of recurrence by postoperative irradiation. *Orthopäde* 1988; 17: 193-200.
795. Walton MJ, Mackie K, Fallon M, et al. The reliability and validity of magnetic resonance imaging in the assessment of chronic lateral epicondylitis. *J Hand Surg Am* 2011; 36: 475-479.

796. Wannenmacher: Erkrankungen an Gelenken, Sehnen und Bandapparat Kapitel 36.8. Strahlentherapie Ausgabe 2 Hrsg: Wannenmacher, Wenz , Debus. Springer Verlag 2013.
797. Wapner KL, Ververelli PA, Moore JH, et al. Plantar fibromatosis: a review of primary and recurrent surgery. Foot Ankle Int 1995; 16: 548-551.
798. Ward WG Sr, Boles CA, Ball JD, Cline MT. Diffuse pigmented villonodular synovitis: preliminary results with intralesional resection and p32 synoviorthesis. Clin Orthop Relat Res 2007; 454: 186-191.
799. Wasserburger K. Therapie der Dupuytren'schen Kontraktur. Strahlenther 1956; 100: 546-560.
800. Waterfall NB, Glaser MG. A study of the effects of radiation on prevention of gynecomastia due to estrogen therapy. Clin Oncol 1979; 5: 257-260.
801. Weiss AJ, Lackman RD. Low-dose chemotherapy of desmoid tumors. Cancer 1989; 64: 1192-1194.
802. Weiss L et al.: Cancer mortality following x-ray treatment for ankylosing spondylitis. Int. J. Cancer 1994, 59: 327-338
803. Weisser GW, Schmidt B, Hubener KH, et al. Radiation treatment of plastic induration of the penis. Strahlenther Onkol 1987; 163: 23-28.
804. Weissleder H. Das pathologische Lymphangigramm des Ductus Thoracicus. Fortschr Röntgenstr 1964; 100: 573-582.
805. Weissleder H. Röntgenkinematographische Untersuchung des menschlichen Ductus Thoracicus. Fortschr Röntgenstr 1964; 100: 435-440.
806. Weissmann T, Rückert M, Zhou JG, Seeling M, Lettmaier S, Donaubauer AJ, Nimmerjahn F, Ott OJ, Hecht M, Putz F, Fietkau R, Frey B, Gaipl US, Deloch L. Low-Dose Radiotherapy Leads to a Systemic Anti-Inflammatory Shift in the Pre-Clinical K/BxN Serum Transfer Model and Reduces Osteoarthritic Pain in Patients. Front Immunol 2022; 12: 777792.
807. Werder K von. Diagnostisches Vorgehen bei Gynäkomastie. Dtsch med Wschr 1988; 113: 776-778.
808. Werder K von. Therapie der Gynäkomastie. Dtsch med Wschr 1988; 113: 779-780.
809. Werner SC. Classification of the eye change of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1969; 29: 982-984.
810. Werner SC. Modification of the classification of the eye change of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. J Clin Endocrinol Metab 1977; 44: 203-204.
811. Widmark A, Fossa SD, Lundmo P, et al. Does prophylactic breast irradiation prevent antiandrogen-induced gynecomastia? Evaluation of 253 patients in the randomized Scandinavian trial SPCG-7/SFUO-3. Urology 2003 ; 61: 145-151.
812. Wieland C, Kuttig H. Hochvolttherapie bei Arthrosen und Entzündungen. Strahlenther 1965; 127: 44-48.
813. Wieland C. Indikationsstellung und Ergebnisse der Strahlentherapie bei Arthrosen. Z Rheumaforsch 1966; 25: 324-329.

814. Wiersinga WM. Therapeutic outcome of prednisone medication and of orbital irradiation in patients with Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmologica* 1988; 197(2): 75-84.
815. Wigley KD, Thomas JL, Bernadino ME, Rosenbaum JL. Sonography of gynecomastia. *Am J Roentgenol* 1981; 136: 927-930.
816. Wilcken N, Tattersall MH. Endocrine therapy for desmoid tumors. *Cancer* 1991; 68: 1384-1388.
817. Wildmeister W, Horster FA. Zur Therapie der endokrinen Ophthalmopathie. *Dtsch Med Wschr* 1972; 97: 1708-1711.
818. Williams BS, Cohen SP. Greater trochanter pain syndrome: a review anatomy, diagnosis and treatment. *Anesth Anal* 2009; 108: 1662-1670.
819. Wilson JD, Aimann J, MacDonald PC. The pathogenesis of gynecomastia. *Adv Int Med* 1980; 25: 1-32.
820. Wilson WB, Prochada M. Radiotherapy for Thyroid Orbitopathy. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1420-1425.
821. Wimpissinger F, Esterbauer B. Leitlinie Gynäkomastie. *J Urol Urogyn* 2008; 15 (Sonderheft 6): 12-14.
822. Winkler C, Dornfeld S, Baumann M, et al. Effizienz der Strahlentherapie bei Wirbelhäangiomen. *Strahlenther Onkol* 172; 1996: 681-684.
823. Wolf H, Madson PO, Vermund H. Prevention estrogen-induced gynecomastia by external irradiation. *J Urol* 1969; 102: 607-609.
824. Wolf JM, Mountcastle S, Burks R, et al. Epidemiology of lateral and medial epicondylitis in a military population. *Mil Med* 175: 336-339.
825. Wolf U, Wiezorek T. Radiophysical Principles. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW (eds.): *Radiotherapy for Non-Malignant Disorders: Contemporary Concepts and Clinical Results*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 2008.
826. Woodley SJ, Mercer SR, Nicholson HD. Morphology of the bursae associated with the greater trochanter of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 284-294.
827. Woodward HR. Massive osteolysis of the cervical spine. A case report of bone graft failure. *Spine* 1981; 6: 545-549.
828. Wu KK. Plantar fibromatosis of the foot. *J Foot Ankle Surg* 1994; 33: 98-101.
829. Wunderlich R, Ernst A, Rodel F, Fietkau R, Ott O, Lauber K, Frey B, Gaipl US. Low and moderate doses of ionizing radiation up to 2 Gy modulate transmigration and chemotaxis of activated macrophages, provoke an anti-inflammatory cytokine milieu, but do not impact upon viability and phagocytic function. *Clin Exp Immunol* 2015; 179: 50-61.
830. Yang WY, Han YH, Cao XW, Pan JK, Zeng LF, Lin JT et al. Platelet-rich plasma as a treatment for plantar fasciitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(44): e8475. doi: 10.1097/MD.0000000000008475.
831. Yang Y, Guan J, Ma W., et al. Primary Intraosseous Cavernous Hemangioma in the Skull. *Medicine* 2016; 95: 1-12.

832. Yang Z-Y, Zhang L-J, Chen Z-X, Hu HY. Hemangioma of the vertebral column. A report on twenty-three patients with special reference to functional recovery after radiation therapy. *Acta Radiol Oncol* 24; 1985: 129-132.
833. Yost J, Winter T, Fett HC. Dupuytren's contracture. A statistical study. *Amer J Surg* 1955; 90: 568-571.
834. Yousefi S, Stockmann U. Lymphfistel nach Vertebralischirurgie. *Gefäßchirurgie* 2000; 5: 118-120.
835. Zeckey C, Hildebrand F, Frink M, Krettek C. Heterotopic ossifications following implant surgery-epidemiology, therapeutical approaches and current concepts. *Semin Immunopathol* 2011; 33: 273-286.
836. Zelefsky MJ, Harrison LB, Shiu MH, Armstrong JG, Hajdu SI, Brennan MF. Combined surgical resection and iridium 192 implantation for locally advanced and recurrent desmoid tumors. *Cancer* 1991; 67: 380-384.
837. Zingg E, Heinzel F. Verhütung der Gynäkomastie beim hormonbehandelten Prostatacarcinom-Patienten durch Röntgenbestrahlung der Mamilla (Mamma virilis). *Der Urologe* 1968; 7: 96-97.
838. Zirbs M, Anzeneder T, Bruckbauer H, Hofmann H, Brockow K, Ring J, Eberlein B. Radiotherapy with soft X-rays in Dupuytren's disease - successful, well-tolerated and satisfying. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 May; 29(5): 904-911.
839. Zlotecki RA, Scarborough MT, Morris CG, et al. External beam radiotherapy for primary and adjuvant management of aggressive fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 177-181.
840. Zschache H. Ergebnisse der Röntgenschwachbestrahlung. *Radiobiol Radiother* 1972; 13: 181-186.