

*Irradiación Simultánea de Múltiples
Metástasis Cerebrales con Técnica de VMAT.
Comparación con Técnica de Radiocirugía.*

Br. Jesús Ernesto Fajardo Freites

Tutor: MSc. Jesús Enrique Dávila Pérez

Trabajo Especial de Grado



Caracas, 11 de mayo del año 2014



Universidad Central de Venezuela

Facultad de Ciencias

Escuela de Física

**IRRADIACIÓN SIMULTÁNEA DE MÚLTIPLES
METÁSTASIS CEREBRALES CON TÉCNICA
DE VMAT. COMPARACIÓN CON TÉCNICA
DE RADIOCIRUGÍA.**

Br. Jesús Ernesto Fajardo Freites

MSc. Jesús Enrique Dávila Pérez, Tutor

Caracas, 11 de mayo del año 2014

**Irradiación Simultánea de Múltiples Metástasis Cerebrales con Técnica de
VMAT. Comparación con Técnica de Radiocirugía.**

Copyright © 2014

Universidad Central de Venezuela
Jesús Ernesto Fajardo Freites

IRRADIACIÓN SIMULTÁNEA DE MÚLTIPLES METÁSTASIS
CEREBRALES CON TÉCNICA DE VMAT. COMPARACIÓN CON
TÉCNICA DE RADIOCIRUGÍA.

Br. Jesús Ernesto Fajardo Freites

*Trabajo Especial de Grado presentado
ante la ilustre Universidad Central de Venezuela
como requisito parcial para optar al título de
Licenciado en Física.*

MSc. Jesús Enrique Dávila Pérez, Tutor

Fecha

Quienes suscriben, miembros del Jurado que examinó el trabajo presentado por el Br. Jesús Ernesto Fajardo Freites, titulado: “**Irradiación Simultánea de Múltiples Metástasis Cerebrales con Técnica de VMAT. Comparación con Técnica de Radiocirugía.**” para optar al título de Licenciado en Física, consideramos que dicho trabajo cumple con los requisitos exigidos por los reglamentos respectivos y por lo tanto lo declaramos APROBADO en nombre de la Universidad Central de Venezuela.

MSc. Jesús Enrique Dávila Pérez, Tutor

Fecha

Dr. Miguel Martín

Fecha

MSc. Franklyn Reggio

Fecha

Caracas, 11 de mayo del año 2014

A aquellos que realmente han estado siempre allí. ¡A ustedes!

Agradecimientos

Son muchas las personas que me vienen a la mente como colaboradores directos e indirectos tanto en mi formación personal y académica, como concretamente los que aportaron algo para la realización del presente trabajo. Pido de antemano disculpas por no mencionarlos a todos, más si así lo hiciera, no alcanzarían éstas páginas.

A mis padres, Elizabeth y A. Vicente por su desinteresado y constante apoyo y por haber sembrado en mí, con el ejemplo, valores, así como por haber despertado en mi persona, el deseo de aprender y crecer académica y personalmente cada día un poco más.

A mis hermanos Asdrubal, Simón, Sonia y Fred(†), por su apoyo tanto tangible, como moral y por siempre estar atentos a mi progreso académico y personal.

A Fátima Velásquez por su muy grata compañía dentro y fuera del ámbito académico, por demostrar sincero interés en mí y por tener muchas veces las palabras que necesito en el momento adecuado.

A mis compañeros de estudio: Miguel García, Ayrton Reyes, Daniel Bachour, Camilo Las Heras y Rixy Plata, por los inolvidables y buenos momentos y por ser, al igual que los profesores, facilitadores de la síntesis del conocimiento en mi persona.

Al Grupo de Radioterapia Oncológica GURVE, por prestar sus instalaciones y equipos de primera, para el desarrollo de éste Trabajo Especial de Grado, así como a su personal por su oportuna asesoría.

Al Profesor Jesús Dávila por ser un excelente guía y por aportar sus conocimientos y su amplia experiencia durante las etapas previas y de desarrollo de éste trabajo.

ÍNDICE GENERAL

Índice General	vii
Lista de Figuras	x
Lista de Tablas	xiii
Introducción	2
1. Metástasis Cerebrales	4
1.1. Incidencia de las Metástasis Cerebrales	4
1.2. Sintomatología	5
1.2.1. Síntomas por Áreas	6
1.3. Esperanza de vida y Sobrevida	7
1.4. Tratamiento	10
1.4.1. Tratamiento sintomático	10
1.4.2. Tratamiento Base	11
1.4.3. Algoritmo de Tratamiento	14

1.4.4.	Restricciones de dosis de radiación en órganos sanos	15
1.4.5.	Complicaciones en Radiocirugía	17
1.4.6.	Complicaciones en Radioterapia Holocraneal	18
2.	Modalidades de Tratamiento Radiante	19
2.1.	Radiocirugía Estereotáctica	19
2.1.1.	Breve Reseña Histórica	20
2.1.2.	Radiocirugía Con Acelerador Lineal (LINAC)	21
2.1.3.	Indicaciones de Radiocirugía	23
2.1.4.	Procedimiento de Implementación	24
2.1.5.	Radiobiología en Radiocirugía	26
2.2.	IMRT	28
2.2.1.	Descripción Física de la IMRT	28
2.2.2.	Planificación Inversa	31
2.2.3.	Algoritmo de Optimización	32
2.2.4.	Conversión de Perfiles de Intensidad a Movimiento de las Láminas	33
2.2.5.	Control de Calidad en IMRT	33
2.3.	VMAT	37
2.3.1.	Descripción Física de la VMAT	37
2.3.2.	Optimización en VMAT	38
2.3.3.	Control de Calidad en VMAT	42
3.	Procedimientos y Equipos	43
3.1.	Procedimiento Experimental	43
3.1.1.	Materiales y Equipos	48

<i>Índice General</i>	ix
4. Análisis de Resultados	49
4.1. Pacientes Objetos de estudio	49
4.2. Estadística de Lesiones y Estructuras a Riesgo	49
Conclusiones	57
Bibliografía	59

LISTA DE FIGURAS

1.1.	Lóbulos Cerebrales.	6
1.2.	Algoritmo de clasificación RPA para la estimación de la sobrevida [15].	9
1.3.	Campos contralaterales en forma de yelmo. Imágen tomada del software Varian Eclipse®.	12
1.4.	Lesiones y estructuras a riesgo. Imágen tomada del software Varian Eclipse®.	17
2.1.	Tratamiento de radiocirugía estereotáctica bajo técnica DCAT (izquierda) y tratamiento de radiocirugía bajo técnica de arco circular (derecha).	23
2.2.	Modelo Lineal Cuadrático [21].	27
2.3.	Proyección de la conformación del haz utilizando 3D-CRT (a) y proyección de la conformación del haz utilizando IMRT, donde se muestran los múltiples mini-haces (b).	29
2.4.	Caso de CA de amígdala. En la imágen se muestra la distribución de dosis debida a dos campos contralaterales con 3D-CRT (a) y la significativa mejoría de la distribución utilizando IMRT (b). Las flechas rojas indican los haces y mini-haces.	29
2.5.	Perfil de dosis en profundidad de 3D-CRT (a) y perfil de dosis en profundidad donde se aprecian los distintos “beamlets” en IMRT (b).	30

2.6.	Un par de láminas del MLC moviéndose a través del haz de radiación mientras varían la velocidad y el espacio entre ellas (a), Perfil de intensidad de radiación creado a través del camino de viaje del par de láminas del MLC (b), por último el mapa de intensidades creado para éste par de láminas en una película radiográfica (c).	31
2.7.	Histograma dosis-volumen previo a la optimización (línea punteada) e histograma dosis-volumen posterior al proceso de optimización (línea continua).	33
2.8.	Método DTA. Para cada punto de una distribución como la “A” (medida), se busca un punto de la distribución “B” (planificada), tal que, ambas dosis correspondan. la menor distancia entre ambos puntos es el DTA.	34
2.9.	Ejemplo de comparación binaria compuesta.	35
2.10.	Ejemplo de análisis gamma.	36
2.11.	Posiciones del MLC para 6 puntos de control consecutivos durante la entrega de un tratamiento bajo modalidad VMAT [24].	38
2.12.	Imágen donde se observan las distintas velocidades del gantry a lo largo del arco.	38
2.13.	Ilustración de la fase de conversión. Imágen tomada de Bzdusek et al. 2009, Medical Physics, Vol. 36 p 2330.	41
3.1.	Corte axial de uno de los pacientes, donde se observa una lesión (contorno rojo) vista en IRM (izquierda) y en CT (derecha).	44
3.2.	Gráfico ilustrativo del índice de conformación y cobertura del blanco.	45
3.3.	Distribuciones en modo “dose color wash” en cerebro (figuras superiores) y distribución mostrada en forma de curvas de isodosis en cerebelo (inferior).	46
3.4.	Histograma dosis-volumen de uno de los pacientes. Del lado izquierdo se observan las curvas correspondientes a las estructuras a riesgo, y del derecho las correspondientes a las lesiones.	46
3.5.	Maniquí contentivo del arreglo de cámaras de ionización, preparado para ser irradiado por el acelerador lineal.	47
3.6.	Acelerador Lineal Varian Trilogy (izquierda), Sistema de Verificación de dosis PTW Octavius (derecha).	48

4.1.	Gráfica comparativa de dosis a órganos sanos y a lesiones.	51
4.2.	Dosis a encéfalo sano Vs. Volúmen de la enfermedad metastásica.	52
4.3.	Dosis a encéfalo sano Vs. Número de lesiones. En las gráficas inferiores se muestra la línea de tendencia con el isocentro fuera de las lesiones (izquierda) y con el isocentro dentro de alguna lesión (derecha).	53
4.4.	Índice de conformación en función del volúmen de la lesión.	54
4.5.	Índice de conformación en función de la dosis prescrita.	55
4.6.	Imágen a escala, comparativa de los volúmenes abarcados por el 100 % de la dosis prescrita (esferas azules) con los volúmenes de las lesiones (esferas rojas).	55

LISTA DE TABLAS

1.1.	Características de los pacientes tratados por metástasis cerebrales con radiocirugía en el Grupo GURVE (Caracas.-Venezuela) en el período 2000-2005[3].	5
1.2.	Estudio sintomático realizado a 14 pacientes con lesiones en el encéfalo. Hospital Universitario Quirón, Madrid, España.- Año 2011[8]. . .	7
1.3.	Escala de Karnofsky [3].	8
1.4.	Tolerancia de órganos a riesgo para el caso de tratamientos fraccionados[3].	16
1.5.	Restricciones de dosis en los tejidos normales empleando radiocirugía estereotáctica extracraneal[5].	16
4.1.	Dosis en estructuras sanas.	50
4.2.	Tabla comparativa de los procedimientos de SRS y VMAT.	56

Resumen

Irradiación Simultánea de Múltiples Metástasis Cerebrales con Técnica de VMAT. Comparación con Técnica de Radiocirugía.

Jesús Ernesto Fajardo Freites

MSc. Jesús Enrique Dávila Pérez, Tutor

Universidad Central de Venezuela

Se estudió la aplicación de la técnica VMAT (Radioterapia de Intensidad Modulada en Arcos) con colimador multiláminas Millenium de 120 láminas, para la implementación de esta técnica como alternativa a la radiocirugía estereotáctica. Para ello se realizaron planes de tratamiento bajo técnica VMAT, mediante planificación inversa y la posterior verificación física de los planes a 10 pacientes con múltiples metástasis cerebrales y tumor primario controlado, encontrándose un aceptable índice de conformación para ésta modalidad (comparable a los de radiocirugía), así como dosis en los órganos sanos por debajo de las dosis límites de tolerancia en todos los casos.

MSc. Jesús Enrique Dávila Pérez
Tutor

INTRODUCCIÓN

En la actualidad existen esquemas bien definidos para el tratamiento radiante de pacientes con múltiples metástasis cerebrales. Uno de ellos es la radioterapia holocraneal, en la cual se irradia el encéfalo completamente con campos contralaterales durante varias sesiones. Esta modalidad ofrece un pobre índice de conformación y como consecuencia, efectos adversos, entre los que destacan secuelas cognitivas significativas.

La radiocirugía, ya sea como único tratamiento o en combinación con radioterapia holocraneal, mejora esta situación, ya que permite entregar con buena precisión y exactitud, una alta dosis de radiación a volúmenes tumorales pequeños con un mínimo de dosis entregada al tejido sano adyacente a la lesión. Sin embargo, al realizar un procedimiento de radiocirugía a pacientes con múltiples metástasis cerebrales, se debe planificar y tratar cada lesión por separado, lo cual representa una inversión notable tanto de tiempo de tratamiento, como de planificación del mismo.

Entre las técnicas de Radioterapia de Intensidad Modulada, la Técnica de Radioterapia de Intensidad Modulada en Arcos (VMAT), ofrece la ventaja de tiempos cortos de tratamiento, ya que en muchos casos, éste puede realizarse en un único o

pocos giros del gantry alrededor del paciente con un único isocentro para todas las lesiones.

En el presente trabajo, se realizó la planificación del tratamiento radiante, bajo la técnica de VMAT en única sesión a 10 pacientes objetos de estudio con múltiples metástasis cerebrales, posteriormente fueron verificados el índice de conformación y la cobertura del blanco de esta modalidad y se compararon con los obtenidos en el tratamiento con radiocirugía. Estos parámetros permiten una comparación cuantitativa de una técnica con otra y de acuerdo a los resultados, es reportada la pertinencia de la implementación de la técnica de VMAT en determinados casos de múltiples metástasis cerebrales.

El uso de VMAT como modalidad de tratamiento para metástasis cerebrales, ha sido investigado en diversos estudios. Particularmente, para múltiples metástasis, Wolff demostró en un estudio que VMAT con único isocentro y un único arco ofrece una aproximación bastante razonable a las distribuciones de dosis de radiocirugía, con menor tiempo de tratamiento, menor dosis total y una mejor conformidad comparada con la técnica de arco circular. Clark también mostró que los planes VMAT con único isocentro, pueden lograr conformidad equivalente a los planes VMAT multi-isocéntricos, en múltiples metástasis cerebrales[19].

Por último, dentro de este trabajo de investigación, se realizó la verificación física de los planes de tratamiento, utilizando un arreglo planar de cámaras de ionización, a fin de constatar que los planes de tratamiento eran físicamente reproducibles.

CAPÍTULO 1

METÁSTASIS CEREBRALES

Las metástasis cerebrales ocurren de manera significativa en pacientes con diversa variedad de tumores primarios, representando una complicación frecuente y que agudiza rápidamente la enfermedad sistémica. Su naturaleza, sintomatología y severidad, dependerá del tamaño, número y localización.

Son generadas por la migración de células anómalas, desde el tumor primario, o tumores secundarios, hasta el encéfalo. Según la vía de migración de las células, se dice que el origen de la metástasis es hematógeno o linfático, ya que éstas son las principales vías de diseminación. Cada una será más o menos probable, dependiendo del tipo y la localización del tumor primario[3].

1.1. Incidencia de las Metástasis Cerebrales

Las metástasis cerebrales, se presentan en alrededor del 20 % al 30 % de pacientes con cáncer. En ciertos tipos de tumores, su incidencia es aún mayor. Por ejemplo, en pacientes con carcinoma de células pequeñas de pulmón, se ha estimado que la posibilidad proyectada de desarrollo de metástasis en el sistema nervioso central (SNC),

puede ser hasta de 80 % en los sobrevivientes de 5 años. En el caso del melanoma, por ejemplo, la incidencia de metástasis cerebrales es mucho menor, sin embargo, la aparición de éstas, contribuye al desenlace fatal de la enfermedad en alrededor de un 95 % de los casos.

Las metástasis cerebrales, representan alrededor del 5 % de las lesiones metastásicas[3].

Tabla 1.1 – Características de los pacientes tratados por metástasis cerebrales con radiocirugía en el Grupo GURVE (Caracas.-Venezuela) en el período 2000-2005[3].

Distribución por sexos	30 (46 %) hombres 34 (54 %) mujeres
Edad Media	55,23 años
Número promedio de lesiones por paciente	2,26
Localización	Parietal 31 % Frontal 14 % Temporal 14 % Occipital 18 % Ganglios basales 2 % Tallo cerebral 6 % Cerebelo 15 %
Primario	Pulmón 53 % Mama 15 % Melanoma 11 % Colon 6 % Riñón 6 % Linfoma 2 % Osteosarcoma 2 % Carcinoma adenoideo quístico 1 % Desconocido 4 %

1.2. Sintomatología

Los síntomas en tumores del SNC, como lo son las metástasis cerebrales, suelen ser graduales, sin embargo, pueden aparecer abruptamente, como por ejemplo, convulsiones.

El (o los) síntomas van a depender principalmente de la zona del encéfalo que resulte afectada y del volumen de la enfermedad metastásica.

1.2.1. Síntomas por Áreas

De forma “gruesa”, el cerebro se divide en cuatro lóbulos: frontal, temporal, parietal y occipital. Los síntomas debido a lesiones presentes en uno o más lóbulos, pudiesen ser elocuentes (cuyos síntomas son evidentes y notables) o silentes (pudiendo haber incluso cambios de personalidad, siendo no perceptibles en primera instancia). En la figura 1.1, pueden observarse los distintos lóbulos cerebrales.

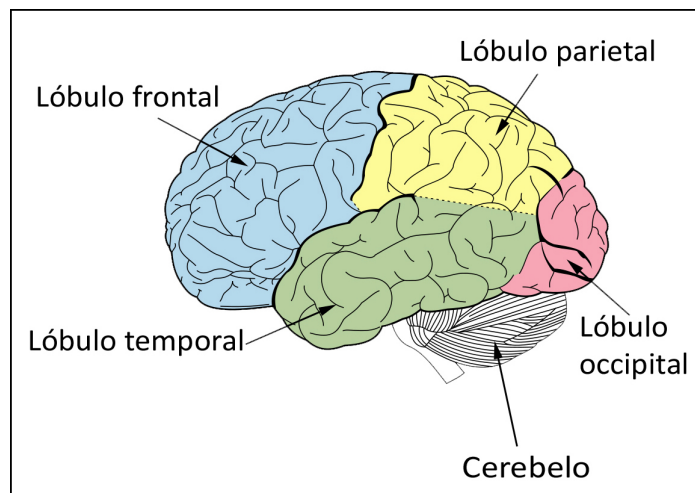


Figura 1.1 – Lóbulos Cerebrales.

Las Áreas de Brodmann, dividen el cerebro en mayor detalle según su citoarquitectura. La estructura celular en cada área, se asocia a la funcionalidad local del cerebro. Haciendo una correlación con la sintomatología observada, puede corroborarse mediante el uso de imágenes, el área de afectación y la existencia de una o varias lesiones en determinada área del encéfalo[4],[1].

A continuación, se muestra, a manera de ejemplo ilustrativo en la tabla 1.2; un estudio sintomático realizado a un grupo de 14 pacientes con lesiones en el encéfalo,

donde se indica el tipo de lesión, el área funcional o área(s) de Brodmann afectada(s), así como los distintos síntomas observados.

Tabla 1.2 – Estudio sintomático realizado a 14 pacientes con lesiones en el encéfalo. Hospital Universitario Quirón, Madrid, España.- Año 2011[8].

Lesión	Síntomas	Áreas Funcionales
Oligoastrocitoma insular izquierdo	Parestesias	Área de Broca Córtex premotor, facial motor
Glioblastoma temporal posterior	Síndrome de Gerstman	Área de Wernicke
Xantastrocitoma plemórfico frontal izquierdo	Inicio discurso	Área motora suplementaria
Oligodendroglioma insular izquierdo	Crisis parcial, parafasias	Área de Broca, Córtex premotor, facial motor
Glioblastoma grado II polo temporal izquierdo	Hipoacusia, nistagmus	Área de Broca
Displasia occipitotemporal izquierda	Crisis parcial	Área de Wernicke
Glioma grado II frontal derecho	Asintomática	Área motora mano y cara
Cavernoma occipital derecho	Hemianopsia homónima	Área visual primaria
Metástasis frontal izquierda	Crisis	Área de Broca, Córtex premotor, facial motor
Quiste neuroepitelial frontal	Asintomática	Área primaria somatosensorial
Glioma grado III cíngulo y frontal derecho	Crisis parcial motora izquierda	Área premotora, motora primera
Glioma grado III temporal izquierdo	Crisis parcial	Área de Broca y de Wernicke
Metástasis polo temporal izquierdo	Crisis parcial	Área de Broca y de Wernicke
Cavernoma corona radiada izquierda	Parestesias	Cortex premotor, área motora mano, brazo y cara.

1.3. Esperanza de vida y Sobrevida

Existen variables demográficas y clínicas que son índices predictivos de la supervivencia en pacientes con metástasis cerebrales. Son variables importantes la edad, el estado general (representado generalmente por la escala de Karnofsky), el número y volumen de las metástasis, el tipo de células del tumor primario y la actividad sistémica del tumor (controlado/no controlado). Se considera que es la escala de Karnofsky la que mejor predice la supervivencia del paciente[2].

Tabla 1.3 – Escala de Karnofsky [3].

100	Normal. Sin evidencia de enfermedad.
90	Actividad normal. Síntomas menores.
80	Actividad normal con esfuerzo. Algún síntoma.
70	Se vale por sí mismo, pero no puede llevar una actividad normal.
60	Requiere asistencia ocasional. Cuidados para la mayoría de las cosas
50	Requiere considerable asistencia y frecuente cuidado médico.
40	Incapacitación. Requiere especial asistencia y cuidados.
30	Muy incapacitado. Hospitalizado. No muerte inmediata.
20	Muy enfermo. Necesita tratamiento de soporte.
10	Moribundo. Proceso en progresión rápida.

Dada la importancia de estos índices en el pronóstico del paciente, se ha intentado crear una clasificación predictiva de la mortalidad en presencia de metástasis cerebrales. La más utilizada, surge para los pacientes tratados con radioterapia holocraneal y se conoce como Clasificación RPA (Recursive Partitioning Analysis). Divide a los individuos en tres grupos: Clase I, II, III (Figura 1.2). El tiempo estimado de vida es en la clase I de unos 7.2 meses, en la II de 4.2 meses y en la III de 2.3 meses.

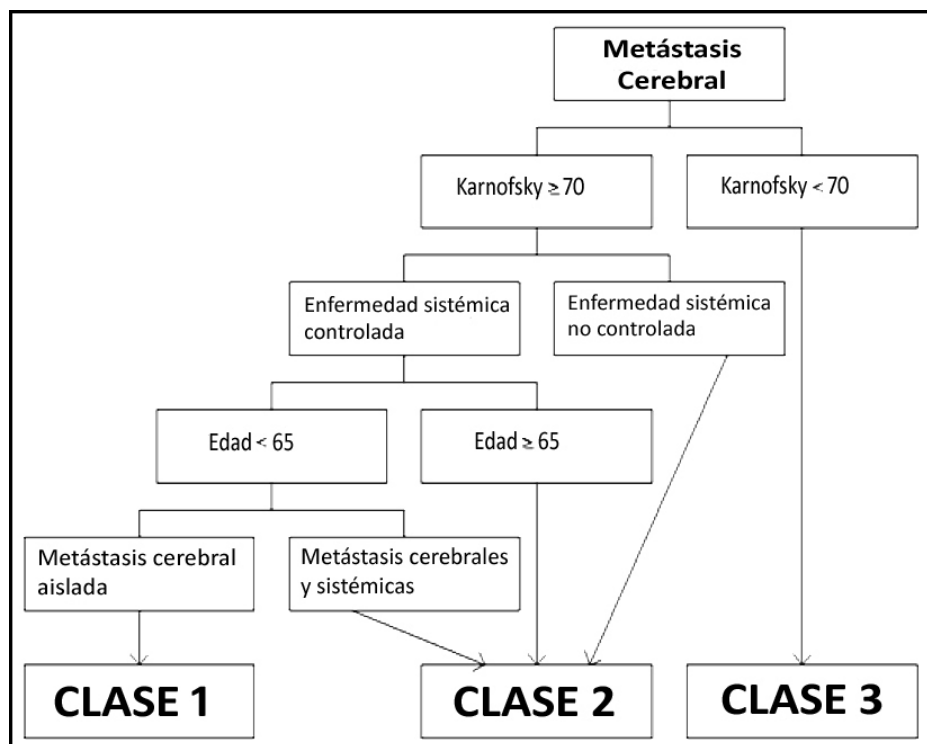


Figura 1.2 – Algoritmo de clasificación RPA para la estimación de la sobrevida [15].

En general el pronóstico es desfavorable. Sin tratamiento la esperanza de vida se reduce a 1-3 meses, con tratamiento esteroideo aumenta 1-2 meses y con radioterapia holocraneal aumenta otros 6 meses, aunque en muchos casos empeora la función cognitiva. Sin embargo, más recientemente, la radiocirugía (sola o combinada con radioterapia holocraneal), ha incrementado en promedio, significativamente la esperanza de vida, incluso hasta un par de años con menores secuelas colaterales y cognitivas que la radioterapia holocraneal como tratamiento único[3].

1.4. Tratamiento

1.4.1. Tratamiento sintomático

1.4.1.1. Corticoides

Disminuyen el edema perilesional y la presión intracraneal, con lo que mejoran los síntomas como la cefalea, náusea, confusión y debilidad y favorecen la penetración de otras drogas en el SNC. Se suele usar Dexametasona a dosis de entre 8-24 mg/día en fase aguda y después se va disminuyendo hasta dosis de mantenimiento de unos 4-6 mg/día[11].

1.4.1.2. Antiepilépticos

Su uso profiláctico no está justificado ya que no disminuyen el riesgo de padecer una primera crisis y además tienen múltiples interacciones, sobretodo los clásicos, por su acción inductora enzimática sobre otros fármacos, incluidos los utilizados para la quimioterapia.

Hasta no hace mucho se utilizaba la fenitoína por ser el único con diferentes vías de administración, incluida la endovenosa. Ahora se prefieren fármacos que puedan usarse por vía endovenosa y no interactúen a nivel del citocromo P450 como son el leviteracepam o el valproato, aunque este último puede aumentar la mielotoxicidad de la quimioterapia. La gabapentina, también útil, tiene la limitación de no poder usarse por vía endovenosa.

Deben reservarse los Antiepilépticos para aquellos pacientes que presenten crisis (el 20% de los pacientes con metástasis cerebrales debutan con una crisis epiléptica), para los que tengan, por su localización y tamaño, un alto riesgo de pre-

sentarlas y, en general, los usan los neurocirujanos en el período inmediato (7 días) postoperatorio[11],[3].

1.4.1.3. Analgésicos

Se utilizan basicamente para el tratamiento del dolor y disminución de los síntomas, con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente.

1.4.2. Tratamiento Base

1.4.2.1. Cirugía

En general, se destina a pacientes con una única metástasis y buen estado general. Sus beneficios más importantes son la rápida confirmación del tipo de tumor, la disminución de los síntomas derivados del efecto de la masa tumoral y la posible desaparición de la clínica relacionada con la metástasis. Los últimos estudios demuestran que en la mayoría de los pacientes con estos criterios, el posterior tratamiento con radioterapia holocraneal, aumenta considerablemente la esperanza de vida. En pacientes con múltiples metástasis únicamente se utiliza la cirugía cuando existe una lesión dominante y sintomática que sea operable[11].

1.4.2.2. Radioterapia holocraneal

Se irradia el encéfalo completo con campos conformados contralaterales. El régimen más utilizado es de 30Gy repartidos en fracciones de 3Gy durante 10 días (fracciones diarias de más de 3Gy incrementan la neurotoxicidad sin mejorar los resultados). Éste tratamiento se utiliza para pacientes con múltiples metástasis, con pobre estado funcional o con tumor primario activo o incontrolado no candidatos a cirugía

o radiocirugía[11]. En la imagen 1.3 puede observarse la proyección “Beam Eye View” de un campo lateral en forma de “yelmo” utilizado para la irradiación holocraneal.

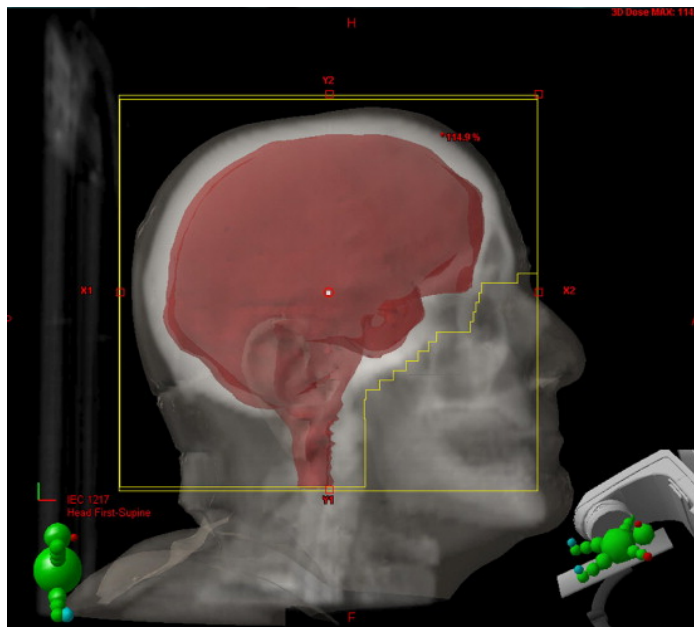


Figura 1.3 – Campos contralaterales en forma de yelmo. Imagen tomada del software Varian Eclipse®.

1.4.2.3. Radiocirugía Estereotáctica

Se basa en el empleo de múltiples haces convergentes para ofrecer una única dosis alta de radiación local a un volumen de destino discreto (3-4 cm. de diámetro máximo). Los tumores que más se benefician de esta técnica son los llamados “tumores radio-resistentes” como el carcinoma de células renales, el melanoma y el sarcoma. Las lesiones en las que es más útil son aquellas que tienen un tamaño reducido, forma esférica y con distintos márgenes radiográficos y patológicos. Se puede combinar con radioterapia holocraneal, con buenos resultados, sobretodo en las metástasis únicas.

La dosis de radiación impartida a las metástasis cerebrales bajo ésta modalidad, dependerá del tamaño de la lesión; así, en general, de acuerdo a las recomendaciones de la Radiotherapy Oncology Group (RTOG), en lesiones \leq a 2cm de diámetro, se

sugiere administrar 24Gy; en lesiones mayores de 2cm, pero \leq a 3cm, la dosis es de 18Gy y en lesiones de más de 3cm, pero \leq a 4cm, la dosis es de 15Gy.[11].

Más detalles de ésta técnica de tratamiento son desarrollados en el Capítulo 2.

1.4.2.4. Quimioterapia

Se reserva para pacientes con metástasis generales en los que las otras alternativas han fracasado. La respuesta de las metástasis cerebrales a la quimioterapia no tiene porque ser paralela a la respuesta del tumor o la de las metástasis extracraneales. En general las tasas de respuesta del tumor primario a la quimioterapia son del 30-80 % en el carcinoma pulmonar de células pequeñas, 30-50 % en el cáncer de mama, 10-30 % en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas y un 10-15 % en el melanoma.

Cuando el tumor primario ha sido cáncer de mama, suelen utilizarse combinaciones de agentes que son efectivos en éste tipo de cáncer, como la ciclofosfamida, el 5-FU, el metotrexate, la vincristina, el cisplatino o el etopóxido. Altas dosis endovenosas de metotrexate pueden conseguir una buena respuesta en las metástasis recurrentes, aunque puede causar una gran neurotoxicidad, lo que limita su uso. La temozolamida, que es uno de los agentes más estudiados, parece no ser demasiado efectiva como único agente o en combinación con los otros, a excepción del capecitabino, en las metástasis recurrentes. En pacientes con HER-2 positivo tratados con trastuzumab, se controla la enfermedad sistémica pero se crean “santuarios cerebrales” donde el tumor puede metastatizar. Se ha observado buen control de las metástasis cerebrales con los inhibidores del EGFR como lapatinib.

Para el caso de primario de cáncer de pulmón, el carboplatino y cisplatino tienen un efecto moderado no microcítico. La temozolamida es efectiva en metástasis recurrentes, y parece estar demostrando mejores resultados en combinación con vinorelbina. Por otro lado, está siendo estudiada la acción de los inhibidores del EGFR (gefitinib y erlotinib) que han alcanzado unas tasas de curación altas (en especial en pacientes

con la mutación L858R en el gen del EGFR, en los que se observan hasta el 75 % de remisiones). Además, se está ensayando con los inhibidores del VEGF (bevacizumab, sorafenib, sunitinib y enzastaurin) que parecen tener actividad en cánceres avanzados no microcíticos. En el carcinoma de células pequeñas se sugieren como agentes más importantes, la isofosfamida o topotecan. En primario de melanoma, la fotemusina y la temozolamida son los agentes mejor estudiados para este tipo de cáncer, ambos como agentes únicos o en combinación con la radioterapia. Por otro lado, la temozolamida en combinación con la talidomida puede controlar mejor la enfermedad a expensas de una gran toxicidad (hemorragias intracraneales y fenómenos trombóticos)[11],[15].

1.4.3. Algoritmo de Tratamiento

De 2 a 4 lesiones cerebrales

- Radioterapia holocraneal con o sin Radiocirugía.
- Radiocirugía con vigilancia exhaustiva, si las lesiones son pequeñas o radio-resistentes.

Múltiples metástasis (más de 4 lesiones cerebrales)

- Radioterapia holocraneal.

Metástasis cerebrales recurrentes

- Radioterapia Holocraneal, si no se ha aplicado radioterapia holocraneal previa o si no hay múltiples lesiones.
- Cirugía si existe: lesión solitaria o varias con una lesion dominante, buen pronóstico, efecto masa, lesion resecable.

- Radiocirugía si esta dentro de los parámetros de tratamiento y hay un número limitado de lesiones.
- Quimioterapia[11].

1.4.4. Restricciones de dosis de radiación en órganos sanos

Al irradiar el encéfalo, al igual que cualquier parte del cuerpo, es necesario considerar, tanto las dosis de radiación impartida al tejido tumoral, como las dosis entregadas al tejido sano, a fin de evitar efectos adversos.

En el caso particular de la irradiación del encéfalo, existen órganos críticos que deben tenerse bajo especial consideración. Éstos órganos presentan efectos determinísticos bien documentados para umbrales de dosis específicos. En la figura 1.4, se muestra la tolerancia de éstos órganos para tratamientos fraccionados.

Tabla 1.4 – Tolerancia de órganos a riesgo para el caso de tratamientos fraccionados[3].

Tejidos u Órganos	Lesión	Dosis de tolerancia presentada por 5% de pacientes en 5 años (Gy). VOLUMEN IRRADIADO			Dosis de tolerancia presentada por 50% de pacientes en 5 años (Gy). VOLUMEN IRRADIADO		
		1/3	2/3	Todo	1/3	2/3	Todo
Ojo							
Cristalino	Catarata que requiere intervención quirúrgica	-	-	10	-	-	18
Retina	Ceguera	-	-	45	-	-	65
Oído medio interno	Otitis serosa aguda	30	30	30	40	40	40
Oído medio externo	Otitis serosa crónica	55	55	55	65	65	65
Cerebro	Necrosis, infarto	60	50	45	75	65	60
Tallo cerebral	Necrosis, infarto	60	53	50	-	-	65
Nervio óptico	Ceguera	-	-	50	-	-	65
Quiasma óptico	Ceguera	-	-	50	-	-	65

En el caso de radiocirugía u otro procedimiento donde se entregue la totalidad de la dosis en única sesión, por razones radiobiológicas que serán descritas en el siguiente capítulo, Los valores mostrados en la tabla 1.4 cambian a los de la tabla 1.5.

Tabla 1.5 – Restricciones de dosis en los tejidos normales empleando radiocirugía estereotáctica extracraneal[5].

Tejidos en serie	Volúmen (ml)	Dosis máxima en el volúmen (Gy). Tratamiento de fracción única	Dosis puntual máxima (Gy)	Efectos secundarios
Tracto óptico	<0,2	8	10	Neuritis
Cóclea	-	-	12	Pérdida de la audición
Tallo cerebral	<1	10	15	Neuropatía craneal

Adicionalmente, algunos autores recomiendan evitar el hipocampo y asocian la irradiación de éste órgano con problemas, entre los que destaca la pérdida de memoria [23],[6],[7].

En la figura 1.4 se muestra una vista tridimensional de importantes estructuras contenidas en el encéfalo, delimitadas para su protección: Globos oculares (verde), nervio y quiasma óptico (celeste y azul, respectivamente), hipocampo (rosa), cócleas (naranja) y tallo cerebral (amarillo). En color rojo se muestran las distintas metástasis. En gris se muestra el contorno del paciente y la máscara estereotáctica para radiocirugía.

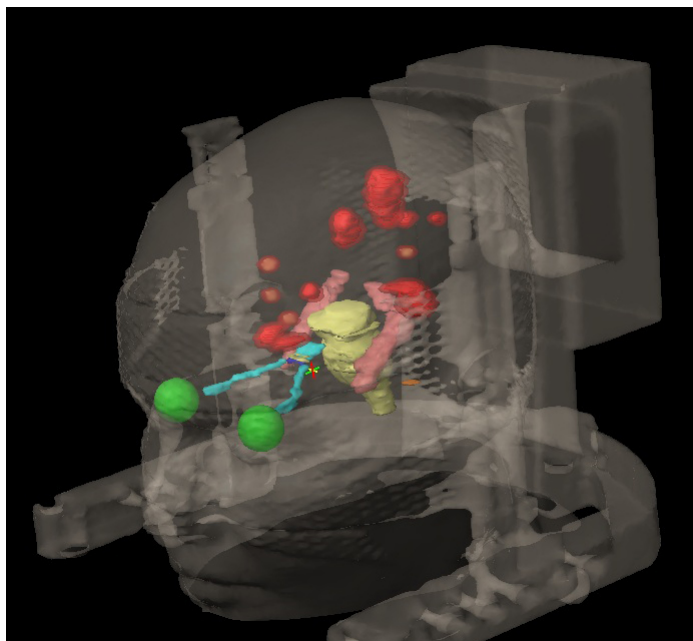


Figura 1.4 – Lesiones y estructuras a riesgo. Imagen tomada del software Varian Eclipse®.

1.4.5. Complicaciones en Radiocirugía

- Náuseas en 2-11 % de pacientes en las primeras 24 hrs.
- Edema en 2-6 % de pacientes con mejoría luego de administrar corticosteroides.

- Convulsiones en 2-6 % de pacientes en las 24 hrs posteriores al procedimiento. Mayor ocurrencia en pacientes con convulsiones preexistentes y tumores cercanos a áreas epileptogénicas.
- Complicaciones sub-agudas ocurren en los 6 meses posteriores al procedimiento, como alopecia (6 %), aumento del volumen de la lesión, como resultado de la acumulación de tejido necrótico, problema generalmente auto-resuelto de 9 a 12 meses posteriores al procedimiento.
- Los riesgos más graves están relacionados a necrosis por radiación, lo cual es dependiente del tamaño de la lesión, también neoplasias secundarias inducidas por radiación (menos común)[12].

1.4.6. Complicaciones en Radioterapia Holocraneal

Las complicaciones más comunes después de la radioterapia holocraneal, incluyen disminución neurocognitiva, posible hidrocefalia y sus síntomas asociados, disfunción neuroendocrina, entre otros efectos adversos. Es por esto, que pacientes con pronóstico favorable, deben ser tratados con dosis diarias de 3Gy o menos, a fin de evitar la neurotoxicidad[12].

CAPÍTULO 2

MODALIDADES DE TRATAMIENTO RADIANTE

2.1. Radiocirugía Estereotáctica

La radiocirugía estereotáctica (SRS) es una técnica no-invasiva para la entrega de radiación ionizante de forma altamente focalizada y con la mayor precisión y exactitud alcanzables.

Se usa en el ámbito neurológico como una manera menos invasiva de tratar patologías benignas y malignas. Para el logro de los objetivos, la SRS puede ser ejecutada en un único tratamiento o fraccionada en varias aplicaciones (usualmente, máximo 5 sesiones)[14].

Dado que en la radiocirugía se utilizan altas dosis de radiación entregadas en una o pocas sesiones, adicionalmente con una elevada tasa de dosis, éste procedimiento demanda ciertos requisitos indispensables para ser aplicada:

- Precisión submilimétrica.
- Confiabilidad y seguridad.

- Reproducibilidad.
- Rápida caída del gradiente de dosis en áreas circundantes a la lesión.
- Debe ser implementada por un equipo con suficiente preparación y experiencia.
- Conocimiento anatómico amplio de estructuras normales y patológicas.
- Conocimiento radiobiológico de tejidos sanos y patológicos.
- Alta agudeza mecánica y geométrica del movimiento del paciente y el equipo.
- Experiencia previa del equipo médico.
- Adecuada colimación.
- Evidencia experimental basada en reportes mundiales.
- Neuroimágenes de alta resolución.
- Uso de herramientas de cálculo que permitan realizar de manera confiable los planes de tratamiento[13].

2.1.1. Breve Reseña Histórica

- La radiocirugía estereotáctica es desarrollada de forma primaria por Lars Leksell en 1951, Estocolmo - Suecia. Se utilizó en primera instancia un tubo de ortovoltaje adosado a un marco estereotáctico.
- El Dr. Leksell trabajó luego en radiocirugía con LINACS y haces de protones. De igual forma, trabaja como colaborador en 1968 con Borge Larson en el diseño del primer dispositivo Gamma Knife.
- En los años 80, se expande la producción de las unidades Gamma Knife diseñadas por Leksell y Larson.

- En 1982 la FDA aprueba el uso del Gamma Knife de 201 fuentes de ^{60}Co , y en 1987 es usado clínicamente por primera vez en la Universidad de Pittsburgh, donde se verifica que es terapéuticamente efectivo y una alternativa a la neurocirugía convencional.
- En el año 2000 es inaugurada la primera unidad de radiocirugía estereotáctica en Venezuela, en el Departamento de Radioterapia Oncológica GURVE, del Instituto Médico La Floresta.
- Recientemente, los novedosos métodos de imágenes, han optimizado y expandido los usos de los dispositivos de radiocirugía estereotáctica[14].

2.1.2. Radiocirugía Con Acelerador Lineal (LINAC)

Las primeras radiocirugías fueron realizadas con equipos Gamma Knife, los cuales constan de un conjunto de fuentes radiactivas de ^{60}Co . En éste dispositivo, la convergencia de los haces de las múltiples fuentes, se concentran en el tejido blanco o lesión.

La radiocirugía también puede ser llevada a cabo con unidades Cyber Knife, las cuales son capaces de detectar el movimiento del blanco y relocalizarlo “in-vivo”. Existen también, aceleradores de protones, los cuales permiten entregar una mayor energía en lesiones profundas con menor dosis impartida en zonas mas superficiales. Ésta última modalidad es, sin embargo, poco accesible dado su elevado costo y complejas instalaciones[16].

Debido a la disponibilidad de equipos para la realización del presente trabajo, se hablará básicamente de la radiocirugía utilizando aceleradores lineales.

El amplio uso clínico del acelerador lineal está asociado a su versatilidad, ya que permite ser empleado tanto en radiocirugía, como en lesiones que pueden estar localizadas en prácticamente cualquier parte del cuerpo humano.

Particularmente, en lo que a radiocirugía respecta, el LINAC, también provee una amplia gama de técnicas, entre las que cuentan:

- La técnica de arco circular, donde son colocados “conos” circulares de distintos diámetros, a modo de colimadores, los cuales conforman el haz de ésta forma. Se emplean diámetros de conos con tamaños adecuados a cada lesión a tratar. Los tamaños de los conos, varían desde 4mm hasta 40mm, incrementándose en pasos de 2,5mm. Bajo ésta modalidad, cada lesión se trata individualmente (Ver figura 2.1).
- La terapia de radiación conformada 3-D (3D-CRT) emplea múltiples campos conformados a la forma del contorno de la lesión con posiciones fijas del gantry del LINAC.
- Otra técnica ampliamente utilizada con LINACs es la terapia de arco dinámico conformado (DCAT) (Ver figura 2.1). Bajo ésta modalidad, la dosis es entregada de forma continua a medida que el gantry gira alrededor del paciente, al tiempo que el colimador multiláminas (o colimador micro-multiláminas) adapta su forma a la proyección “beam-eye-view” de la lesión.
- IMRT (Radioterapia de Intensidad Modulada) y VMAT (Arco-Terapia Modulada Volumétricamente) son dos de las técnicas contemporáneas de tratamiento que emplean modulación de intensidad del haz de radiación, tanto con posiciones fijas del gantry (IMRT), como modulación de intensidad a medida que el gantry gira (VMAT). En secciones posteriores de éste capítulo, serán descritas éstas técnicas con mayor detalle, prestando especial atención a VMAT, técnica objeto de estudio en éste trabajo para el tratamiento simultáneo de múltiples metástasis cerebrales[19].

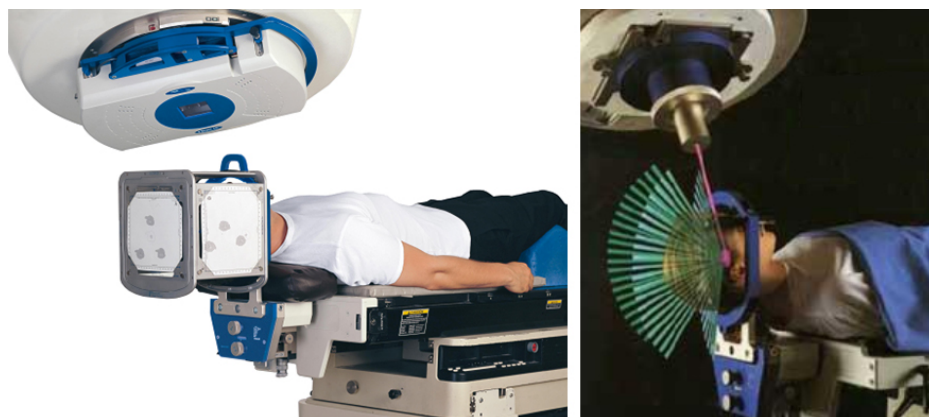


Figura 2.1 – Tratamiento de radiocirugía estereotáctica bajo técnica DCAT (izquierda) y tratamiento de radiocirugía bajo técnica de arco circular (derecha).

2.1.3. Indicaciones de Radiocirugía

La SRS es indicada para una gran variedad de patologías malignas y no-malignas, (lesiones pequeñas de menos de 4cm de diámetro) entre las que destacan:

- Malformaciones arteriovenosas (MAV's)
- Malformaciones cavernosas.
- Angiomas venosos.
- Tumores gliales malignos.
- Neurinoma del acústico.
- Meningiomas.
- Adenomas pituitarios.
- Astrocitomas de bajo grado.
- Neuralgia del trigémino.

- **Metástasis cerebrales**[15].

La indicación de SRS para ésta última patología es en pacientes con índice Karnofsky ≥ 70 y tumor primario controlado. Las metástasis cerebrales, representan además, alrededor del 16 % de las indicaciones de radiocirugía. Los meningiomas y las MAV's, son la principal indicación de radiocirugía (ambas con alrededor de un 20 %) [3].

2.1.4. Procedimiento de Implementación

Luego que se ha verificado que el paciente es candidato para una SRS, es preciso tomar ciertas medidas, como explicar el procedimiento al paciente y contar con su consentimiento.

El tratamiento es llevado a cabo por un grupo interdisciplinario de profesionales que incluyen un neurocirujano con conocimientos en los procedimientos estereotácticos y de cirugía mínimamente invasiva, un Radioterapeuta, un Físico médico experto, enfermeros y técnicos especializados que hacen que el tratamiento sea llevado a cabo por un equipo integral, altamente profesional, cuyo objetivo es la obtención del tratamiento óptimo y adecuado del paciente.

En primera instancia, se administran al paciente diuréticos para prevenir edema y anticonvulsionantes dos semanas antes del tratamiento.

Con el objeto de dirigir la radiación con extrema precisión, se coloca un marco o máscara estereotáctica. En el caso del marco, éste es fijado con o sin anestesia local (según el tipo de marco que se use). La estereotaxia relaciona al paciente a un sistema de coordenadas cartesianas (x, y, z), por medio del marco o la máscara. Éstas coordenadas son introducidas al sistema de planificación a la vez que se introducen las imágenes en 3D. La etapa de colocación del marco es especialmente crítica. Dos tipos

de aparatos estereotácticos, son mostrados en la figura 2.1: a la izquierda el sistema con máscara estereotáctica y a la derecha el sistema con marco estereotáctico.

Un sedante suave se le administra al paciente, de ser necesario. Una vez que al paciente se le ha colocado el dispositivo estereotático, es llevado a la sala de tomografía axial computarizada donde se realizan cortes tomográficos (usualmente 1 corte cada 2 mm). Las imágenes tomográficas son luego transferidas a las consolas con el sistema de planificación, donde las imágenes se fusionan con las imágenes de resonancia magnética previamente realizadas al paciente, con el objeto de obtener imágenes tridimensionales de la cabeza del paciente. Una imagen 3D de la cabeza permitirá ver las relaciones que existen entre la(s) lesión(es) que se van a tratar y todas las estructuras encefálicas que las rodean.

Una vez que las imágenes han sido fusionadas, el equipo conformado por el neurocirujano, el radiólogo y el físico se avocan a determinar el volumen de la lesión, la dosis adecuada, para el tratamiento, la isodosis (la línea de dosis que rodea la lesión), las estructuras sanas que se encuentran alrededor, y los parámetros de tratamiento adecuados para el logro de los objetivos planteados.

Previo a la implementación del tratamiento, es también necesario realizar el control de calidad del plan de tratamiento, midiendo la distribución de dosis de éste con un maniquí provisto de un arreglo planar o tridimensional de cámaras de ionización y comparando el resultado de la medición con el de la simulación computarizada. De igual forma, todos los sistemas del acelerador lineal utilizados en el tratamiento deben haber pasado por un adecuado control de calidad.

Una vez que el tratamiento ha sido realizado en forma virtual en la computadora y verificado físicamente, es aplicado posteriormente al paciente, al estar todos los estándares establecidos en el protocolo y luego que han sido confirmados y aprobados por cada uno de los miembros del equipo. Una vez realizado el tratamiento al paciente se le retira el marco estereotáctico, se le coloca el vendaje (opcionalmente), y el paciente

es egresado a su hogar, excepto en aquellos casos que se trate de niños menores de 9 años o ancianos (mayores de 80 años), o en aquellos pacientes que se les han realizado estudios angiográficos, para el tratamiento de malformaciones arteriovenosas[18].

2.1.5. Radiobiología en Radiocirugía

Al irradiar una población celular con determinada dosis de radiación en una única sesión, es posible predecir en buena medida, para un cierto rango de dosis, la porción de supervivencia mediante el modelo lineal cuadrático (LQ). Éste viene dado por la expresión:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (2.1)$$

Donde “S” representa la fracción de supervivencia celular, “D” representa la dosis, “ α ” es el coeficiente asociado a la porción lineal de la curva de supervivencia de las células y “ β ” es el coeficiente asociado a la rama de la parte cuadrática de la curva. Una interpretación de este modelo es que la región “Shoulder” de la curva de supervivencia celular representa daño subletal y la relación $\frac{\alpha}{\beta}$ es una medida de la susceptibilidad de la población celular a la radiación. Los tumores que son radioresistentes tienen un $\frac{\alpha}{\beta}$ menor, mientras que tumores más sensibles a la radiación, tienen un mayor $\frac{\alpha}{\beta}$ [21],[17].

En la figura 2.2 se muestra la fracción de supervivencia celular como función de la dosis (Gy). La región “Shoulder” corresponde a dosis bajas, donde es predominante el daño sub-letal al ADN. A medida que se aumenta la dosis, cobra mayor importancia el daño letal al ADN y los mecanismos de reparación, disminuyen progresivamente su efectividad.

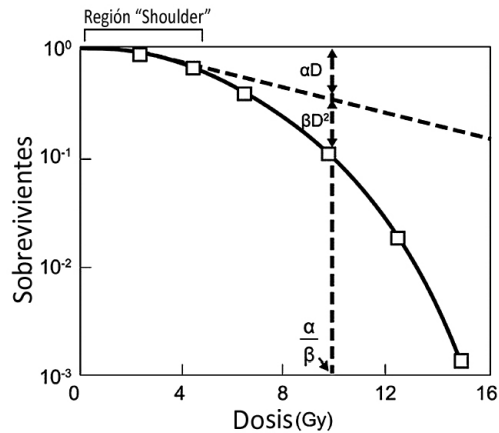


Figura 2.2 – Modelo Lineal Cuadrático [21].

Sin embargo, en radiocirugía, existe controversia entre la validez de éste modelo para la predicción de la fracción de supervivencia celular. Algunos autores sugieren que el modelo es aún aceptable para dosis de hasta 15-18 Gy, aunque se vuelve progresivamente más impreciso sobre los 10 Gy. Más recientemente, Wang et al. (2010), propuso un modelo lineal cuadrático generalizado (gLQ) que predice de mejor manera un rango más amplio de posibles patrones de entrega de dosis. Los autores concluyeron que el modelo gLQ debe reducirse al tradicional LQ para bajas dosis y bajas tasas de dosis. Desafortunadamente, el modelo gLQ, aparentemente no puede ser aplicado para radioterapia de altas dosis, ya que ciertos parámetros, como la muerte celular indirecta, causada por daño vascular, no son considerados en el modelo. Adicionalmente, se conoce que los mecanismos de daño celular, al irradiar con altas dosis y alta tasa de dosis, no se limitan al daño letal y sub-letal del ADN y producción de radicales libres, pues, también empiezan a jugar un rol importante ciertos mecanismos, entre los que destacan: inflamación endotelial, apoptosis vía esfingomielina y disfunción microvascular[20].

Entre los mecanismos bioquímicos que tienen lugar para umbrales de dosis mayores a 10 Gy, se tiene que el ácido esfingomielinasa (ASMase) es traslocado a la membrana plasmática de las células endoteliales, donde genera ceramida a partir de

la esfingomielina. La biogenesis de ceramida es requerida para la apoptosis radioinducida. Ésta lleva a la activación de la proteína apoptótica BAX, parte de la familia de proteínas Bcl-2. El pico de apoptosis endotelial ocurre 6hrs después de la irradiación y causa disfunción microvascular e interrumpe de forma aguda la irrigación del tumor, esto también produce mayor hipoxia, lo que aumenta la citotoxicidad [21].

2.2. IMRT

2.2.1. Descripción Física de la IMRT

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una forma avanzada de radioterapia conformada en 3D (3D-CRT). Constituye uno de los avances técnicos más importantes de los últimos años, representando un cambio radical en la planificación y administración del tratamiento. Al igual que la 3D-CRT, la IMRT requiere de una planificación 3D con la delimitación de los volúmenes de interés. Sin embargo, en la IMRT, además de definir el objetivo de dosis total necesaria en el volumen tumoral, el médico establece las restricciones de dosis necesarias para proteger los distintos tejidos normales involucrados. De acuerdo a estas indicaciones, el computador elabora, en base a un algoritmo iterativo de optimización, el cual se encarga de modificar los parámetros físicos del acelerador lineal de manera óptima para lograr los objetivos, un plan de irradiación que satisface los perfiles de dosis requeridos. Este proceso de optimización es conocido como planificación inversa.

A diferencia de la 3D-CRT, cada campo de tratamiento está formado por la suma de varios segmentos que constan de múltiples mini-haces denominados “beamlets” (Ver figura 2.3), de modo que se generan diferentes niveles de intensidad de dosis en los distintos puntos de cada mini-campo. Este efecto se logra con un colimador multiláminas, dispositivo que conforma el haz de radiación de forma dinámica (Ver figura 2.6) o

“step-and-shoot”, ambas para IMRT. En el caso de la colimación dinámica, las láminas se mueven continuamente a medida que la dosis es entregada. En la modulación “step-and-shoot”, las láminas se mantienen en una posición fija mientras se irradia y el haz es apagado cuando el MLC cambia su conformación. Las dosis entregadas por la sumatoria de los campos crea en el paciente un volumen de tratamiento en el que los órganos y tejidos normales quedan ubicados en zonas restringidas y el tejido tumoral en las zonas de mayor exposición[22].

En la Figura 2.4 se muestra de forma ilustrativa y comparativa la distribución de dosis en un caso tratado con 3D-CRT y otro con IMRT.

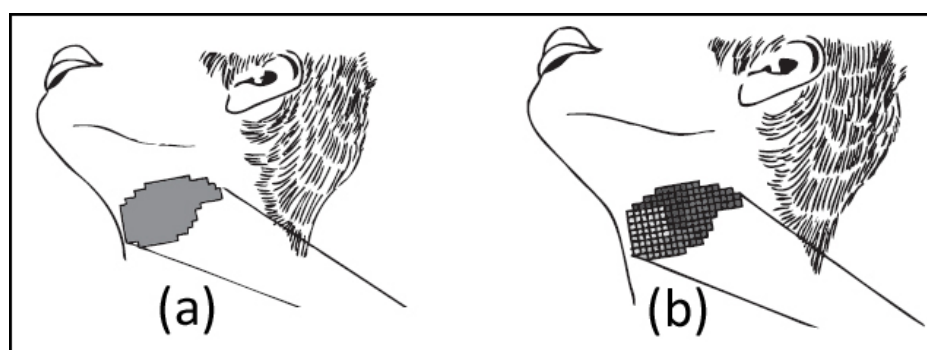


Figura 2.3 – Proyección de la conformación del haz utilizando 3D-CRT (a) y proyección de la conformación del haz utilizando IMRT, donde se muestran los múltiples mini-haces (b).

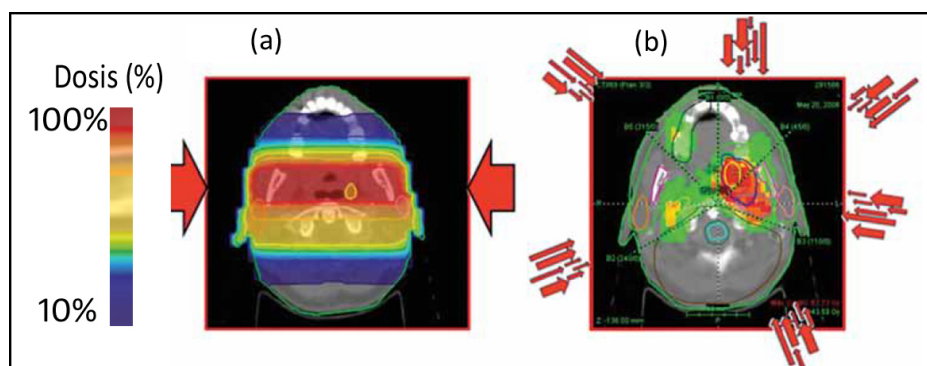


Figura 2.4 – Caso de CA de amígdala. En la imagen se muestra la distribución de dosis debida a dos campos contralaterales con 3D-CRT (a) y la significativa mejoría de la distribución utilizando IMRT (b). Las flechas rojas indican los haces y mini-haces.

El alto grado de precisión que puede lograrse con el uso de radioterapia de intensidad modulada es el resultado de una cadena de procedimientos que se inician con la localización del tumor en el cuerpo del paciente a través de los estudios de imágenes diagnósticas, CT (Tomografía Computarizada), IRM (Imágenes de Resonancia Magnética), PET (Tomografía por Emisión de Positrones), entre otros, y se completa con la entrega de la dosis de radiación.

La IMRT es especialmente útil en lugares donde existen múltiples estructuras y concavidades, ya que, de la manera descrita anteriormente, modula la intensidad, tanto en el plano perpendicular a la incidencia del haz, como en profundidad. Ésto se ilustra mejor en la figura 2.5.

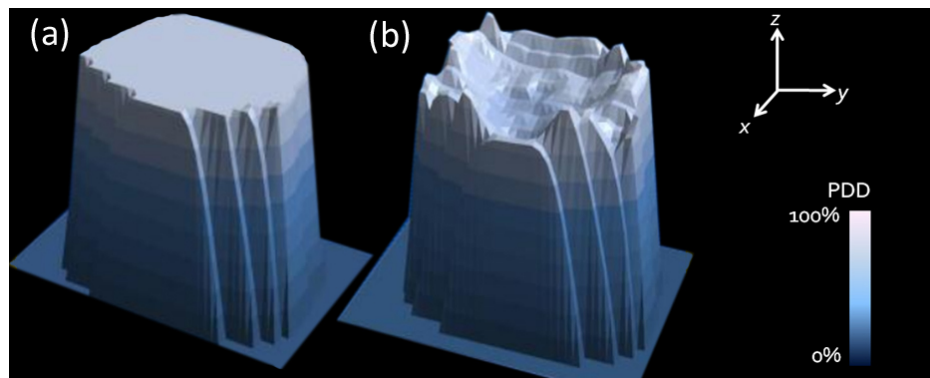


Figura 2.5 – Perfil de dosis en profundidad de 3D-CRT (a) y perfil de dosis en profundidad donde se aprecian los distintos “beamlets” en IMRT (b).

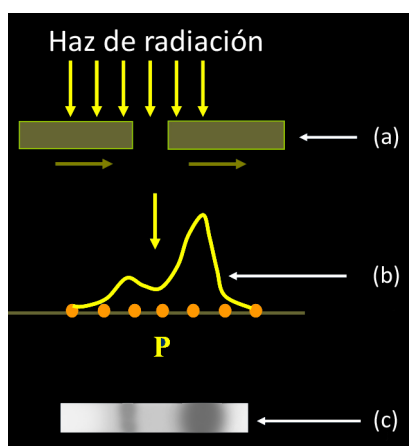


Figura 2.6 – Un par de láminas del MLC moviéndose a través del haz de radiación mientras varían la velocidad y el espacio entre ellas (a), Perfil de intensidad de radiación creado a través del camino de viaje del par de láminas del MLC (b), por último el mapa de intensidades creado para éste par de láminas en una película radiográfica (c).

2.2.2. Planificación Inversa

En 3D-CRT (Radioterapia Conformada 3D) el planificador, selecciona directamente todos los parámetros de haz: número de haces, direcciones de los haces, formas, pesos, energía del haz, tasa de dosis, etc. Este proceso es conocido como planificación directa (Forward planning). En éste proceso, la computadora se limita a calcular la distribución de dosis resultante y el planificador la optimiza por ensayo y error hasta obtener una distribución tan cercana a la deseada como lo permitan las limitaciones de la técnica utilizada.

El concepto de campos de intensidad modulada creados por planificación inversa fue propuesto por Brahme en 1988. Dado un set de haces y una distribución de dosis deseada y las restricciones impuestas al sistema, tanto para las estructuras sanas, como para el blanco, la forma, intensidad y duración óptima de los haces en IMRT es determinada por algoritmos de retroproyección[22].

2.2.3. Algoritmo de Optimización

Para cada campo de tratamiento, el colimador se ajusta para abarcar los objetivos, luego, un cálculo inicial de dosis es llevado a cabo, donde el haz se divide en segmentos de 2mm de ancho y 5mm de largo y la dosis en cada punto es calculada, con la información obtenida de los coeficientes a_{ij} , que representan la dosis depositada en el i -ésimo punto por el j -ésimo haz. Los coeficientes de deposición de dosis contienen toda la información que el algoritmo de optimización necesita para determinar los perfiles de intensidad.

La distribución de dosis deseada es descrita a través de los parámetros de optimización (restricciones) tanto para tejido normal, como para el blanco. La optimización como tal, es lograda mediante un proceso iterativo computarizado que minimiza una función cuadrática denominada “función objetivo” (F_{obj}), mostrada en forma simplificada para un único blanco a continuación:

$$F_{obj} = \frac{1}{N} \left(\sum_j (D_j - C_p)^2 + \sum_k w_k \sum_j \Theta(D_j - C_k) \cdot (D_j - C_k)^2 \right) \quad (2.2)$$

Donde:

C_p es la dosis de prescripción del blanco.

C_k es la dosis de la k -ésima restricción del blanco.

w_k es el peso definido por el usuario para la k -ésima restricción del blanco.

D_j es la dosis del j -ésimo punto en el blanco.

N es el número de puntos en el blanco.

$\Theta(D_j - C_k)$ es la función Theta de Heavyside, cuyo valor es 1 si $D_j - C_k < 0$ y C_k es una restricción de dosis mínima o $D_j - C_k > 0$ y C_k es una restricción de dosis máxima. De otra manera, la función Theta de Heavyside vale 0.

Luego de minimizar la función objetivo para todas las estructuras, se espera que

los histogramas dosis-volumen, tengan el comportamiento descrito por las flechas en la figura 2.7. Es decir, que la dosis en el tejido sano sea mínima y la dosis prescrita al blanco sea entregada completamente, con un alto gradiente de dosis en regiones adyacentes[25].

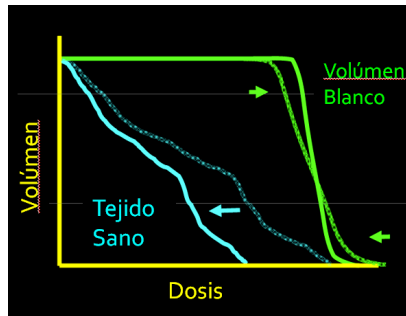


Figura 2.7 – Histograma dosis-volumen previo a la optimización (línea punteada) e histograma dosis-volumen posterior al proceso de optimización (línea continua).

2.2.4. Conversión de Perfiles de Intensidad a Movimiento de las Láminas

Luego de la optimización, los perfiles de intensidad se convierten a 200 segmentos, requiriendo que en cada segmento, al menos una lámina se mueva a la máxima velocidad permitida, minimizando así el tiempo de tratamiento. Tanto la transmisión de radiación entre las láminas, como el efecto debido al borde redondeado del MLC son considerados acá. Dado que los perfiles de intensidad originales no se pueden convertir con total fidelidad, el movimiento final de la lámina se convierte de nuevo en un perfil de intensidad razonable para su subsecuente cálculo de dosis y evaluación del plan[25].

2.2.5. Control de Calidad en IMRT

El control de calidad más preciso posible, sería llevado a cabo tomando medidas dosimétricas en el interior del paciente durante la entrega de tratamiento. Sin embargo, éste no es un método práctico.

Aunque existen diversos métodos para verificar planes de IMRT, los análisis de arreglos planares o tridimensionales de cámaras de ionización, resultan ser métodos confiables. Un método cuantitativo para el análisis planar, es considerar la dosis planar como una colección de dosis puntuales y encontrar el porcentaje de diferencia entre la dosis calculada y la medida en cada punto. El porcentaje de puntos que pasen un determinado criterio (3%, por ejemplo), es reportado. Éste método tiene la ventaja de la simplicidad de llevarlo a cabo. Sin embargo, generalmente es fiable sólo en las regiones donde el gradiente de dosis es bajo. En regiones con alto gradiente de dosis, la diferencia métrica, puede ser aprobada o rechazada, usando el criterio del DTA (Distance to Agreement). Ver figura 2.8.

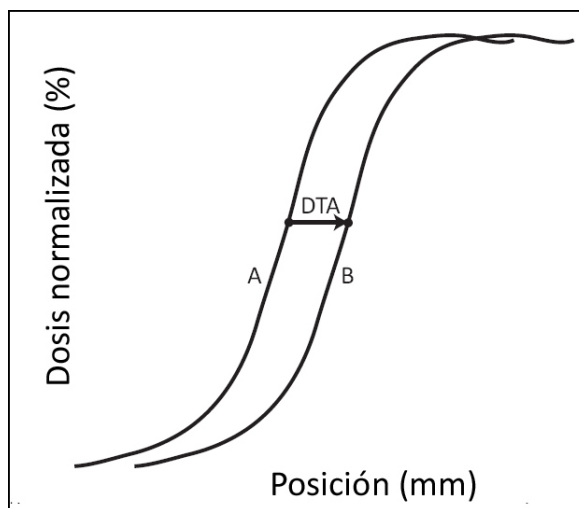


Figura 2.8 – Método DTA. Para cada punto de una distribución como la “A” (medida), se busca un punto de la distribución “B” (planificada), tal que, ambas dosis correspondan. la menor distancia entre ambos puntos es el DTA.

El DTA, al igual que el porcentaje de diferencia métrica, puede limitarse (a 3mm, por ejemplo). Una combinación de ambos criterios, es mostrado en la figura 2.9. En dicha figura, el perfil medido está desplazado 2,5mm a la izquierda del calculado y la dosis se ha reducido en 2,5%. El criterio de aprobación es de 3%/3mm. Los puntos donde alguno de los criterios (DTA o diferencia porcentual) fallen, se considera que fallan el test compuesto.

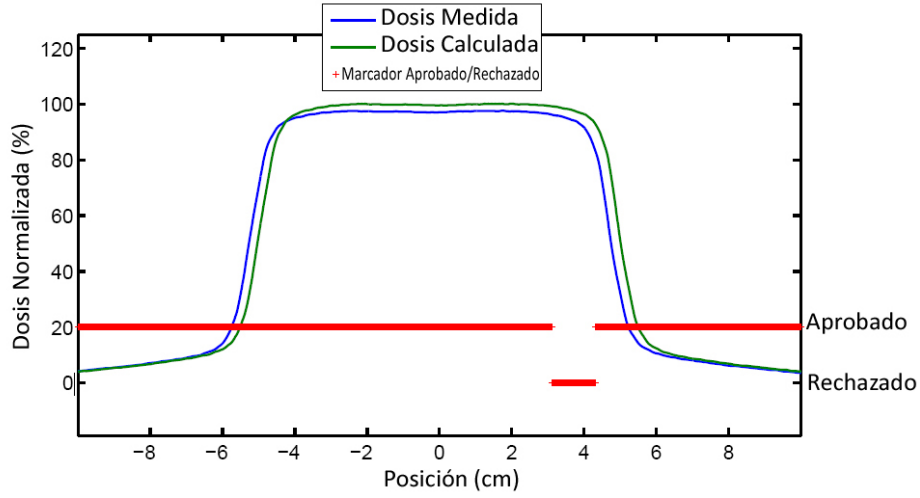


Figura 2.9 – Ejemplo de comparación binaria compuesta.

Para facilitar la comparación compuesta (porcentual/DTA), existe un método numérico, denominado “**Análisis Gamma**”, propuesto por Low (1998). Si se consideran dos distribuciones de dosis (una de referencia y una evaluada), el parámetro gamma, en cada punto de referencia, es dado por la ecuación:

$$\gamma(\mathbf{r}_r) = \min\{\Gamma(\mathbf{r}_r, \mathbf{r}_e)\} \forall \{\mathbf{r}_e\} \quad (2.3)$$

Donde

$$\Gamma(\mathbf{r}_r, \mathbf{r}_e) = \sqrt{\frac{r^2(\mathbf{r}_r, \mathbf{r}_e)}{\Delta d_M^2} + \frac{\delta^2(\mathbf{r}_r, \mathbf{r}_e)}{\Delta D_M^2}} \quad (2.4)$$

Y r_r y r_e son los puntos de referencia y evaluado, respectivamente. Los términos Δd_M^2 y ΔD_M^2 son el DTA y el criterio de diferencia porcentual de dosis, respectivamente. Los términos

$$r(\mathbf{r}_r, \mathbf{r}_e) = |\mathbf{r}_r - \mathbf{r}_e| \quad (2.5)$$

y

$$\delta(\mathbf{r}_r, \mathbf{r}_e) = D_e(\mathbf{r}_e) - D_r(\mathbf{r}_r) \quad (2.6)$$

Son, respectivamente, las distancias y diferencia porcentual de dosis entre los puntos de referencia y evaluado. Los símbolos $D_r(\mathbf{r}_r)$ y $D_e(\mathbf{r}_e)$ denotan, respectivamente, las

dosis de referencia y evaluadas en sus respectivos puntos. Considérese un punto de referencia en la distribución, luego el parámetro Γ se halla para cada punto de la distribución evaluada. El mas pequeño de éstos valores, se convierte en el γ en el punto de referencia. Ésto se hace para cada punto de referencia. Al ser un criterio binario, el criterio gamma necesita ser fijado (por ejemplo 3%/3mm). Se dice que un punto pasa el criterio gamma si el valor de γ en el punto de referencia es menor a uno[22].

Puede verse a manera ilustrativa, la figura 2.10. En la gráfica se muestran los mismos perfiles de la figura 2.9 con el índice gamma para cada punto. El criterio usado fue de 3%/3mm.

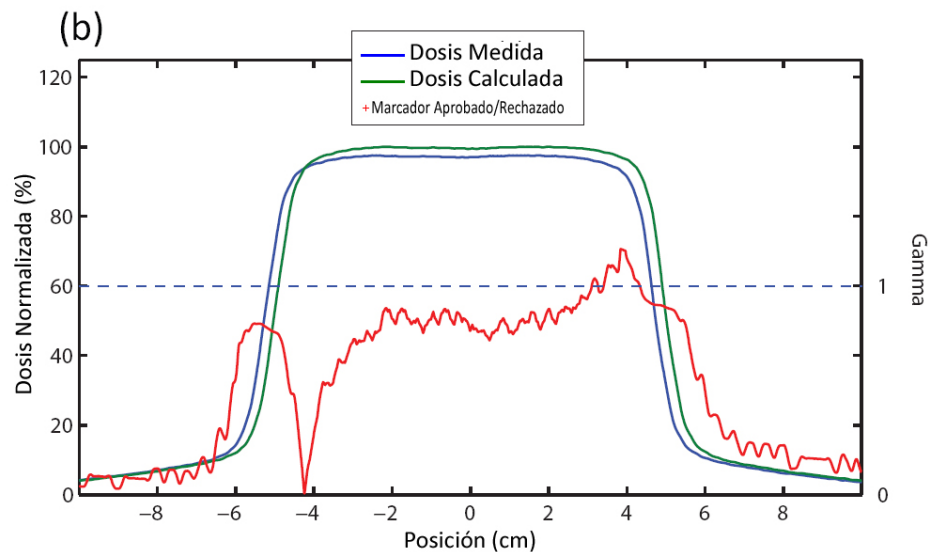


Figura 2.10 – Ejemplo de análisis gamma.

2.3. VMAT

2.3.1. Descripción Física de la VMAT

La técnica de VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), entrega eficientemente y en forma dinámica un patrón de intensidad modulada en arcos. La VMAT es propuesta por Karl Otto en 2008. En ésta técnica, la apertura del MLC, la tasa de dosis y la velocidad de rotación del gantry (figura 2.12) varían durante la rotación de éste último, a fin de lograr una distribución de dosis óptima.

Un componente clave del tratamiento en VMAT es el MLC dinámico. En la figura 2.11, se muestra la posición del MLC para 6 puntos de control consecutivos. Obsérvese que, a diferencia de la DCAT descrita para radiocirugía, el MLC no se limita a la proyección “beam eye view” de la lesión y modula la intensidad de la radiación a través del PTV (Volúmen Blanco de Planificación) mostrado en color rojo. El PTV está definido según el ICRU 50 como un concepto geométrico usado para seleccionar apropiadamente los tamaños del haz y/o arreglo de haces. Los puntos de control son puntos equiespaciados angularmente, tales que los parámetros de máquina (exceptuando el movimiento de las láminas y del gantry) se mantienen constantes entre uno y otro.

Al igual que en la IMRT, se elaboran los planes utilizando planificación inversa. Luego de éste proceso, un perfil inicial de dosis, e histogramas dosis-volumen primarios son arrojados por el sistema de planificación[19].

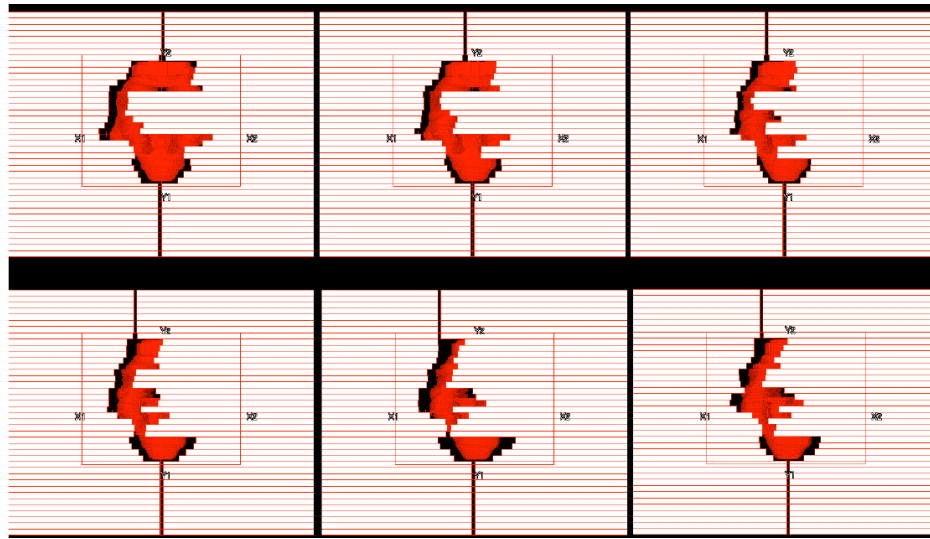


Figura 2.11 – Posiciones del MLC para 6 puntos de control consecutivos durante la entrega de un tratamiento bajo modalidad VMAT [24].

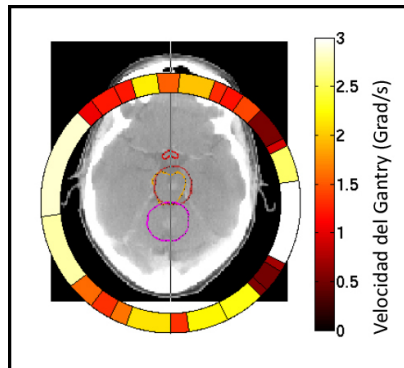


Figura 2.12 – Imágen donde se observan las distintas velocidades del gantry a lo largo del arco.

2.3.2. Optimización en VMAT

La VMAT emplea un algoritmo de muestreo progresivo, a fin de sobrellevar los retos que imponen las limitaciones de movimiento de las láminas, hecho que degrada la calidad de la optimización.

Previo al proceso de optimización, se debe definir el blanco y las estructuras a riesgo, posteriormente establecer los objetivos de optimización para todas las estructuras, definir la trayectoria más adecuada del arco y muestrear la trayectoria con alrededor de 180 puntos de control. Entre los parámetros que debe especificar el planificador, destacan:

- Energía del haz.
- Longitud del arco.
- Ángulo del colimador.
- Resolución de la cuadrícula de dosis.
- Espaciado entre puntos de control.
- Tiempo máximo de entrega de tratamiento.
- Permitir o no el movimiento de las mandíbulas[24].

Al igual que en IMRT, en VMAT el proceso de optimización busca disminuir la función cuadrática objetivo (Ecuación 2.2). Durante la optimización, las limitaciones mecánicas y las limitaciones de eficiencia son impuestas a las posiciones del MLC y demás variables que influyen directamente en la entrega de tratamiento. Las limitaciones mecánicas están pregrabadas en el sistema, de forma que sólo sean aceptados los parámetros de máquina que sean físicamente alcanzables. Violaciones de éstos parámetros son rechazadas por el sistema.

En lo que respecta al LINAC, las restricciones las constituyen:

- La velocidad máxima de las láminas del MLC.
- La tasa de dosis máxima y mínima.
- La máxima variación posible de tasa de dosis por grado de rotación del gantry.

- Velocidad mínima/máxima de rotación del gantry.
- Capacidad de aceleración/desaceleración del gantry.

En el llamado “muestreo progresivo”, un muestreo “grueso” (con incrementos angulares significativos) es llevado a cabo y luego los puntos de control son agregados en incrementos angulares más pequeños, a fin de incrementar la precisión dosimétrica del plan[19].

2.3.2.1. Pasos del Proceso de Optimización

- Se generan mapas de fluencia en el ángulo de inicio y de parada en incrementos de 24 grados a partir del ángulo inicial.
- Los mapas de fluencia son optimizados, resultando en un perfil de fluencia por ángulo inicial.
- En la fase de conversión, los mapas de fluencia optimizados son convertidos en puntos de control en arco, distribuidos sobre todo el arco. El primer paso en la fase de conversión, es convertir el perfil de fluencia en 2 a 4 puntos de control. El más pequeño de los puntos de control es filtrado, a fin de dejar 2 puntos de control por ángulo inicial. Éstos puntos de control son distribuidos en ángulos adyacentes. Un algoritmo de clasificación, determina dónde poner cada punto de control, a fin de minimizar el desplazamiento de las láminas a lo largo del arco. Luego, el próximo paso es agregar puntos de control, a fin de lograr el espaciamiento angular final deseado, ésto es hecho duplicando los puntos de control que resulten de la conversión. Finalmente, antes de iniciar la optimización, todos los puntos de control son procesados para cumplir con las restricciones de máquina descritas anteriormente.

- La optimización de los parámetros de máquina es llevada a cabo en todos los puntos de control, siendo aprobados todos los parámetros aplicables físicamente y rechazados los que no lo sean.
- Las mandíbulas y láminas pasivas son posicionadas. Para máquinas con mandíbulas estáticas, éstas son conformadas respecto a la union de la forma de los segmentos. Para máquinas con mandíbulas dinámicas, las mandíbulas se conforman a la forma de cada segmento, tomando en cuenta su máxima velocidad como restricción principal[24].

En la figura 2.13 se aprecia la fase de conversión. Antes del inicio de la optimización, los parámetros de máquina y la fluencia optimizada en las direcciones iniciales de 24 y 48 grados son convertidas a 3 puntos de control respectivamente, donde un punto de control es descartado y dos son reubicados (x verde). Puntos de control adicionales creados duplicando los puntos de control resultantes de la conversión, son distribuídos para lograr el espaciamiento angular deseado (círculos rojos).

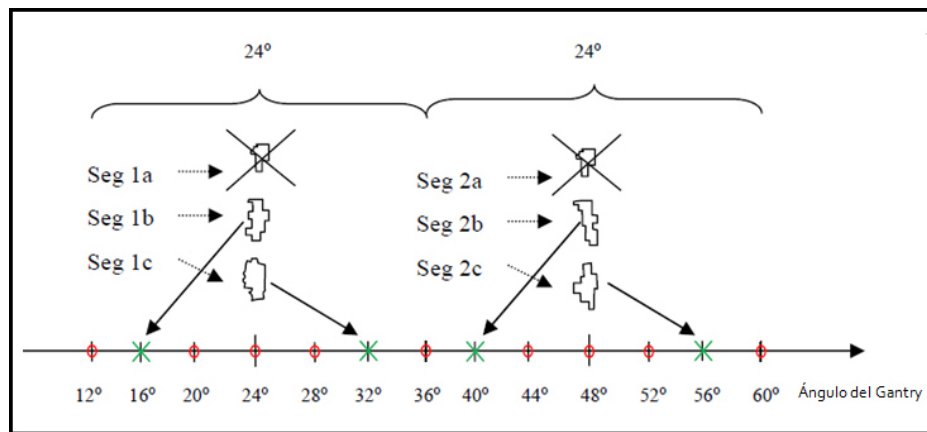


Figura 2.13 – Ilustración de la fase de conversión. Imágen tomada de Bzdusek et al. 2009, Medical Physics, Vol. 36 p 2330.

2.3.3. Control de Calidad en VMAT

El control de calidad en VMAT se realiza de manera análoga al descrito para IMRT y mediante la evaluación de los mismos parámetros. Sin embargo, al usar arreglos planares, cabe destacar que se requiere que el plano del arreglo, se mantenga en todo momento perpendicular a la dirección de incidencia del haz. Ésto se logra sincronizando el giro del arreglo con el del gantry.

CAPÍTULO 3

PROCEDIMIENTOS Y EQUIPOS

3.1. Procedimiento Experimental

Fueron escogidos pacientes pertenecientes al Grupo de Radioterapia Oncológica GURVE ubicado en el Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela, con ingreso a dicho centro desde el año 2010, hasta la actualidad, siguiendo los siguientes criterios:

- Pacientes con número de metástasis ≥ 2 .
- Enfermedad primaria controlada.
- Candidatos a radiocirugía.
- Que posean imágenes de resonancia magnética y tomografía computarizada de alta resolución con protocolo de radiocirugía estereotáctica.

Se realizó la delimitación de las metástasis y las estructuras a riesgo (Ver figura 1.4), utilizando las Imágenes de Resonancia Magnética (IRM) de alta resolución, con gadolinio como elemento de contraste y relajación longitudinal T2, ya que con éste tipo

de imágenes, se aprecian considerablemente mejor las estructuras sanas y las lesiones, en contraste con la Tomografía Computarizada (CT), como puede verse en la figura 3.1. Una vez delimitadas las estructuras en las IRM, fueron fusionadas éstas imágenes con las de CT, ya que éstas últimas son las que contienen la información de densidades de tejido en Unidades de Hounsfield (Números de CT) que es requerida por el sistema de planificación, para poder realizar el cálculo de dosis.

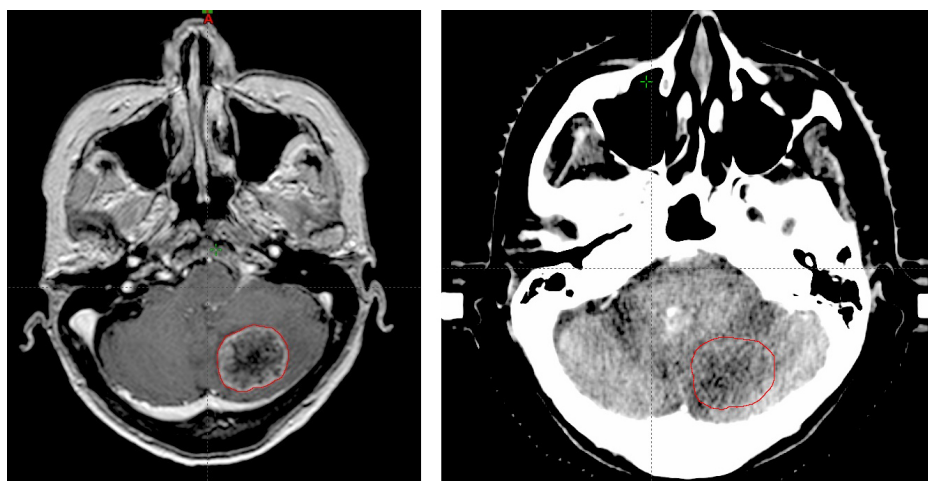


Figura 3.1 – Corte axial de uno de los pacientes, donde se observa una lesión (contorno rojo) vista en IRM (izquierda) y en CT (derecha).

Una vez realizada la fusión o registro de las IRM con las imágenes de CT, se procedió a indicar al sistema los parámetros de máquina: potencial acelerador, tasa de dosis máxima, trayectoria y número de arcos, aperturas de las mandíbulas, objetivos de dosis en las lesiones (según las recomendaciones de la RTOG) y restricciones a los órganos sanos (tabla 1.5).

Posterior a la indicación de los parámetros, se realizó un primer cálculo mediante planificación inversa y posteriormente fué hecha la optimización de dichos cálculos, por las razones descritas en el capítulo 2.

Luego de finalizado el proceso de cálculo y optimización, fueron obtenidas las distribuciones de dosis. Una vez obtenidas éstas, fué verificada la cobertura del blanco,

mediante la observación de los histogramas dosis-volumen (DVH), cuidando que el 100 % de la dosis prescrita cubriese el 100 % del volumen de la lesión, lo que en la figura 3.2, corresponde a que la región interna a la línea sólida (lesión) sea abarcada por la región gris por completo (isodosis).

Sabiendo que las lesiones estaban cubiertas por el 100 % de la isodosis de prescripción, fueron verificadas las dosis en órganos sanos, es decir, que no excedieran las dosis de tolerancia, mediante el análisis de los DVH (Ver figura 3.4) para cada órgano a riesgo (encéfalo sano, ojos, tracto óptico, hipocampo, cócleas y tallo cerebral), así como las distribuciones que el sistema arrojaba en las imágenes en forma de curvas de isodosis (Figura 3.3).

Luego de constatar que a los órganos a riesgo, les eran entregadas dosis de radiación, por debajo de las dosis de tolerancia, fueron delimitadas las curvas de isodosis de prescripción, a fin de generar los volúmenes de éstas y compararlos con los volúmenes de las lesiones, y así determinar el índice de conformación por lesión (Ver figura 3.2). El índice de conformación, viene dado por la expresión:

$$IC_{RTOG} = \frac{V_{pi}}{V_T} \tag{3.1}$$

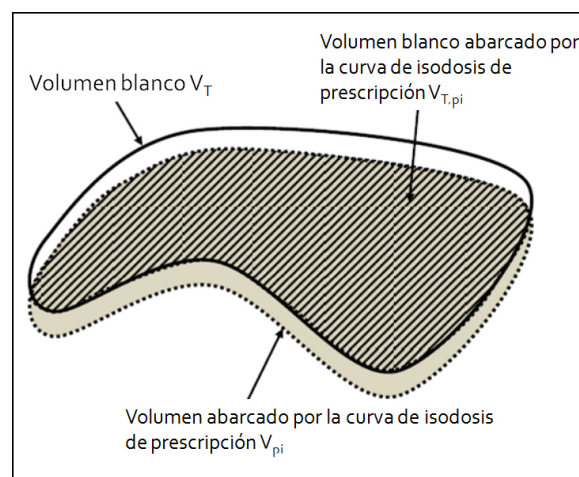


Figura 3.2 – Gráfico ilustrativo del índice de conformación y cobertura del blanco.

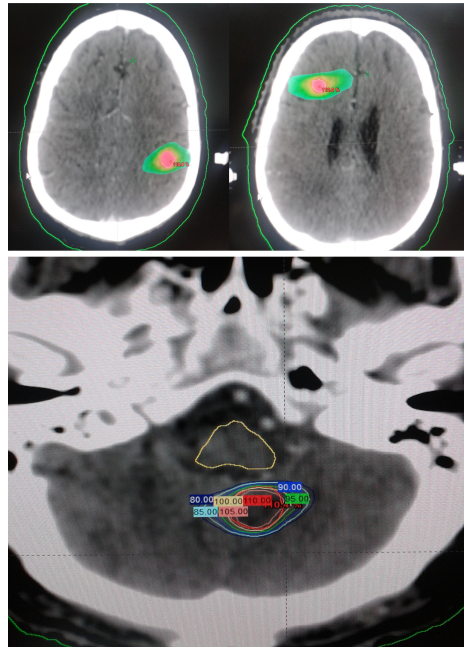


Figura 3.3 – Distribuciones en modo “dose color wash” en cerebro (figuras superiores) y distribución mostrada en forma de curvas de isodosis en cerebelo (inferior).

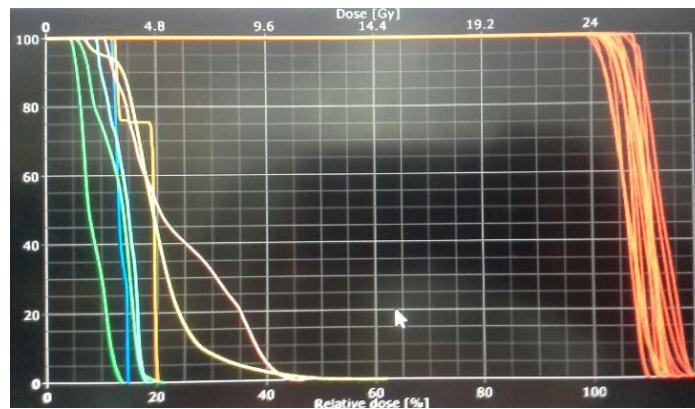


Figura 3.4 – Histograma dosis-volumen de uno de los pacientes. Del lado izquierdo se observan las curvas correspondientes a las estructuras a riesgo, y del derecho las correspondientes a las lesiones.

Al finalizar el cálculo del índice de conformación, se realizó el análisis de los datos, a fin de constatar tanto que las dosis al tejido patológico fuesen adecuadas, como que las dosis al tejido sano resultaran tan mínimas, como es alcanzable bajo ésta modalidad de tratamiento.

Por último, y a fin de constatar que las distribuciones calculadas eran físicamente reproducibles, se procedió a calcular los mismos planes en un maniquí cilíndrico contentivo de un arreglo planar de cámaras de ionización (Ver figura 3.5). Una vez calculados los planes en el maniquí, se midieron las distribuciones de dosis con dicho arreglo y se comprobó que al menos el 95 % de los puntos aprobaba el Índice Gamma (Expresión 2.3) con un DTA de hasta 3mm y una diferencia de dosis porcentual de hasta 3 %.



Figura 3.5 – Maniquí contentivo del arreglo de cámaras de ionización, preparado para ser irradiado por el acelerador lineal.

3.1.1. Materiales y Equipos

- Imágenes (IRM y CT) de alta resolución bajo protocolo de radiocirugía con máscara estereotáctica.
- Acelerador Lineal Varian Trilogy®. (Figura 3.6)
- Sistema de Planificación Varian Eclipse®V.-10.1.
- Sistema de verificación de dosis PTW Octavius®, con 729 cámaras de ionización, campo máximo de medida de 27x27cm² (Figuras 3.5 y 3.6).
- Software de verificación PTW Verisoft®V.-5.1.

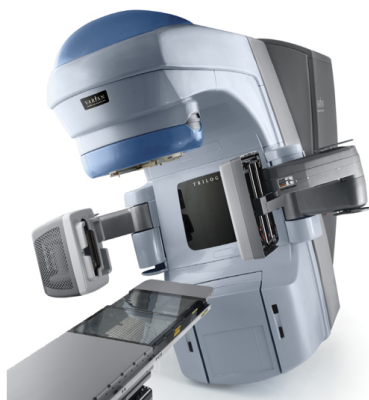


Figura 3.6 – Acelerador Lineal Varian Trilogy (izquierda), Sistema de Verificación de dosis PTW Octavius (derecha).

CAPÍTULO 4

ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1. Pacientes Objetos de estudio

Se estudió un total de 10 pacientes, que cumplían los requerimientos mencionados en el Capítulo 3. Los pacientes tenían edades comprendidas entre los 42 y 73 años, con un promedio de 58,9 años. La distribución por sexos fué de un 40 % hombres (4 pacientes) y 60 % mujeres (6 pacientes), de los cuales, 40 % (4 pacientes) presentaron primario de CA de mama y 60 % (6 pacientes) de CA de pulmón.

4.2. Estadística de Lesiones y Estructuras a Riesgo

Fueron estudiadas en total 54 lesiones con ubicación diversa, distribuídas de la siguiente manera (Ver Figura 1.1 para referencia anatómica):

- 10 % temporal.
- 19 % parietal.
- 21 % cerebello.

- 25 % occipital.
- 25 % frontal.

Los volúmenes de las lesiones, individualmente, oscilaban entre 0,02cc y 18,34cc, para una media de 1,99cc. El volumen de la enfermedad metastásica, se encontraba comprendido entre 1,1cc y 28,42cc, para una media de 9,37cc. El número de lesiones/paciente oscilaba entre 2 y 11, con una media de 4,6. El índice de conformación logrado, fué como mínimo de 1,10, máximo de 10,50, para una media de 2,18, destacando que el índice de 10,50 corresponde a la lesión más pequeña de 0,02cc. Las dosis entregadas a las lesiones fueron de 18Gy, 20Gy y 24Gy, según las consideraciones mencionadas en el Capítulo 1.

Las dosis en los órganos sanos, estuvieron distribuídas, como se muestra en la tabla 4.1.

Tabla 4.1 – Dosis en estructuras sanas.

Órgano	Dosis mínima (Gy) al 100 % del volúmen.	Dosis máxima (Gy) al 100 % del volúmen.	Dosis media (Gy) al 100 % del volúmen
Encéfalo Sano	0,04	1,54	0,78
Tallo Cerebral	0,96	2,40	1,36
Nervio Óptico	0,39	2,46	1,49
Quiasma Óptico	1,20	3,51	2,36
Cócleas	1,04	2,96	2,13
Ojo Derecho	0,27	2,04	0,95
Ojo Izquierdo	0,24	1,92	0,87
Hipocampo	0,96	2,68	1,75

En la figura 4.1 pueden observarse comparativamente las dosis impartidas al 100 % del volúmen de las lesiones, y las dosis recibidas (promedio) por el 100 % del volúmen de los órganos sanos.

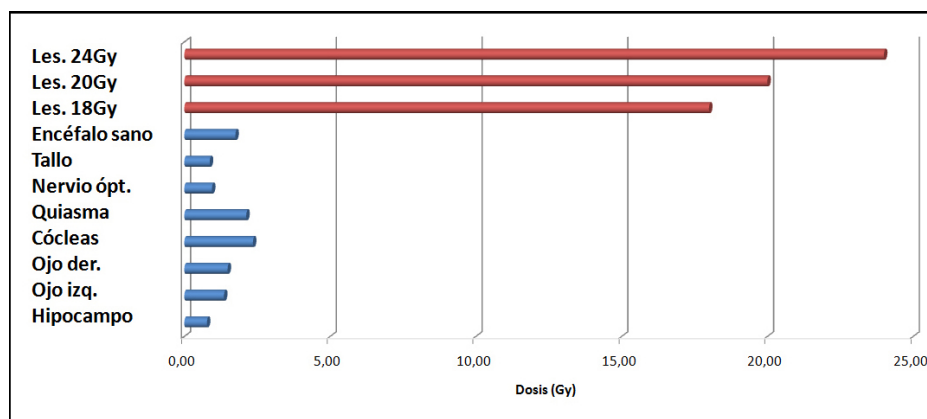


Figura 4.1 – Gráfica comparativa de dosis a órganos sanos y a lesiones.

Cabe destacar que en ninguno de los casos, la dosis recibida por los órganos sanos fué superior a la dosis de tolerancia de éstos para tratamientos de única sesión (ver tabla 1.5).

La dosis a la totalidad del encéfalo sano, muestra una tendencia no clara, cuando se la asocia con el volúmen total de la enfermedad metastásica (Figura 4.2). Ésto tiene su raíz en que el volúmen total de la enfermedad metastásica puede estar compuesto de lesiones de diverso tamaño y por ende, diversas dosis de prescripción. Sin embargo, al agregar una línea de tendencia lineal al gráfico, se observa una tendencia a la disminución de la dosis al encéfalo, conforme aumenta el volúmen total de la enfermedad metastásica, ya que generalmente, pacientes con gran volúmen de enfermedad metastásica, deben ése volúmen a la contribución de una (o unas pocas) lesión(es) grandes, a las cuales, les son prescritas dosis más bajas.

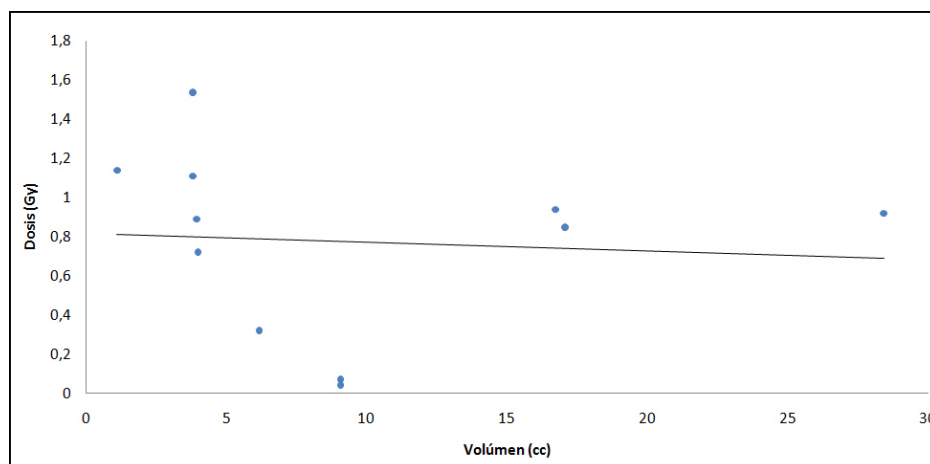


Figura 4.2 – Dosis a encéfalo sano Vs. Volúmen de la enfermedad metastásica.

Comparativamente, cuando se observa la dosis al encéfalo sano, como función del número de lesiones (Figura 4.3), se observa una tendencia al aumento de la dosis a dicho órgano, a medida que aumenta el número de lesiones, resultado esperado, ya que, generalmente, un aumento en el número de lesiones, está asociado a una disminución en el volúmen de las lesiones individuales con dosis de prescripción más alta.

En la parte inferior de la figura 4.3, se han colocado las líneas de tendencia para los planes de pacientes con isocentro fuera de las lesiones (izquierda) y dentro de las lesiones (derecha). La observación de las pendientes pareciera indicar la conveniencia de la escogencia del isocentro dentro de alguna de las lesiones para disminuir la dosis al encéfalo sano, sin embargo, el número de pacientes para ésta estadística es bajo, por lo que no se considera un resultado concluyente.

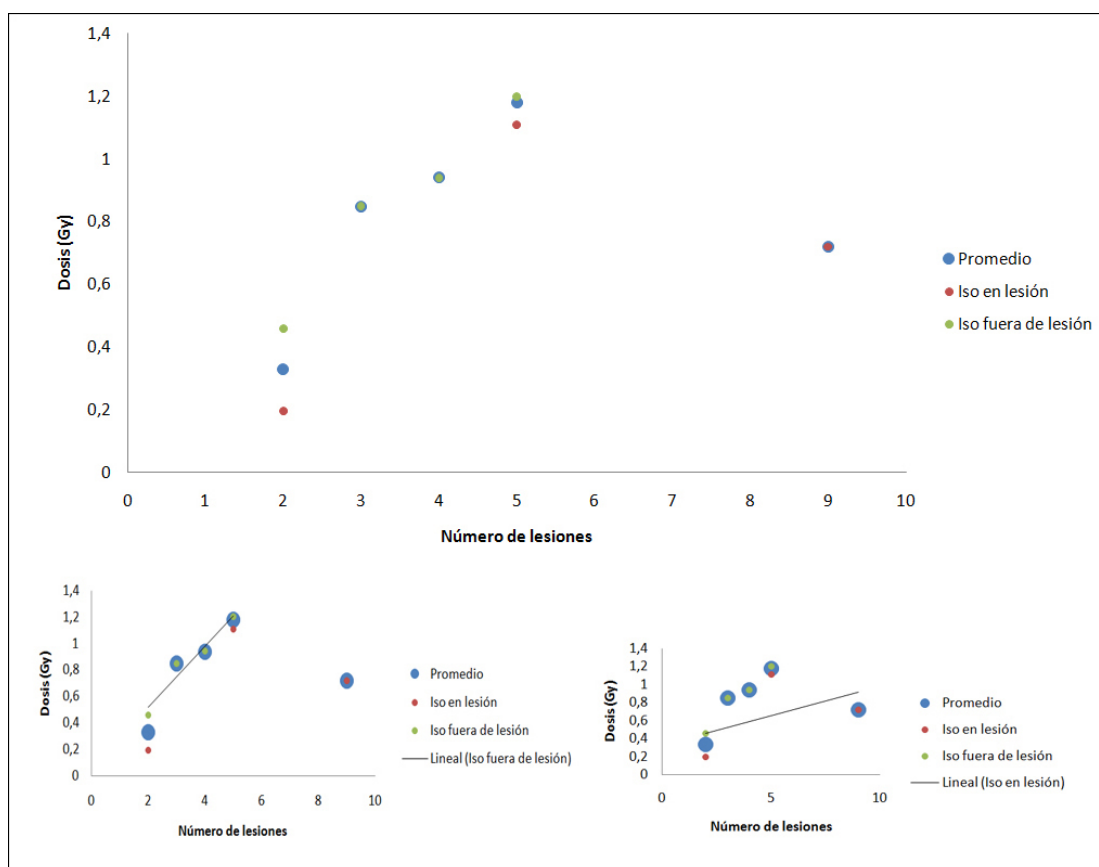


Figura 4.3 – Dosis a encéfalo sano Vs. Número de lesiones. En las gráficas inferiores se muestra la línea de tendencia con el isocentro fuera de las lesiones (izquierda) y con el isocentro dentro de alguna lesión (derecha).

La motivación de realizar planes de tratamiento tanto con el isocentro en alguna de las lesiones, como fuera de éstas, es comparativa. Dado que existe en los protocolos de planificación el estándar de colocar el isocentro dentro de las lesiones, se quiso estudiar si existía diferencia significativa colocándolo fuera de éstas, al tratarse de una irradiación múltiple.

La dosis en el isocentro osciló entre 8,6 % y 35,7 % de la dosis total en los planes de tratamiento realizados con el isocentro fuera de alguna lesión, dependiendo éste hecho fuertemente de la menor distancia que hubiese entre el isocentro y alguna(s) lesión(es). Como hecho importante a ser tomado en cuenta en este particular, cabe destacar que la filtración de radiación a través del colimador multiláminas medida en

las verificaciones físicas de los planes de tratamiento fué generalmente menor al 0,5% de la dosis prescrita, por lo que se presupone, que si existen las condiciones adecuadas, es decir, que las lesiones se encuentren lo suficientemente lejos del isocentro, la dosis en éste no debería ser mucho mayor a la filtración medida y así, la escogencia del isocentro fuera de alguna lesión no debe ser un hecho que afecte significativamente la calidad de los planes.

El comportamiento del índice de conformación, respecto a una serie de diversos parámetros (volúmen de la lesión y dosis prescrita), puede observarse en las figuras 4.4 y 4.5, respectivamente. Se observa que a medida que el volúmen de la lesión se incrementa, disminuye el índice de conformación. Sin embargo, hay casos de volúmenes bajos con índices de conformación también bajos. Éste comportamiento se estudió con el isocentro tanto dentro, como fuera de alguna lesión, obteniéndose el mismo comportamiento. Se asocia el aumento del índice de conformación en las lesiones más pequeñas con el hecho de que la modulación de intensidad del haz de radiación se realiza con el MLC Millenium de 120 láminas, cuyas láminas centrales tienen un ancho de 5mm, tamaño mayor (o comparable) al diámetro de las lesiones más pequeñas. Éstas mismas razones influyen en la variación del índice de conformación respecto a la dosis prescrita, ya que dosis más altas, implican lesiones más pequeñas y viceversa.

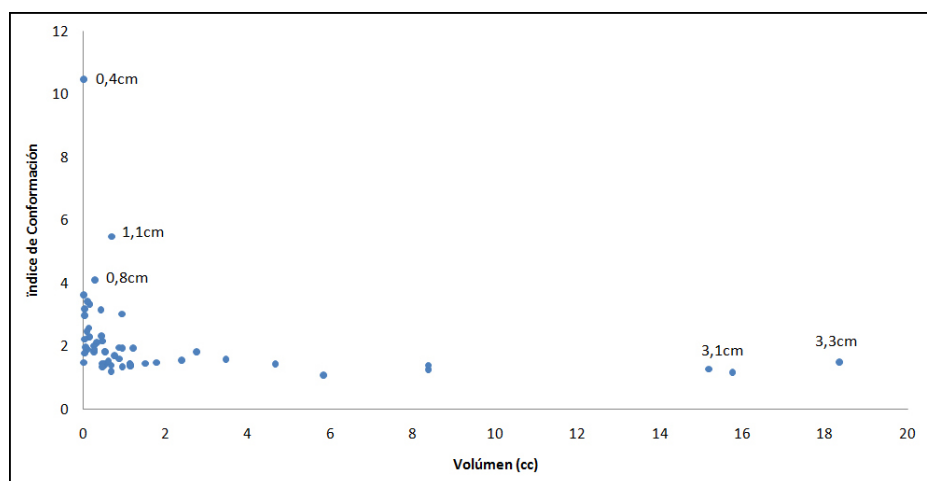


Figura 4.4 – Índice de conformación en función del volúmen de la lesión.

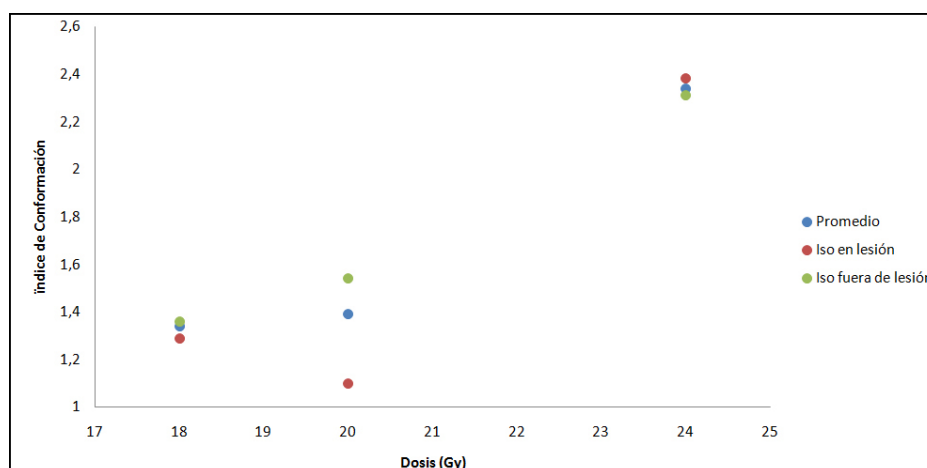


Figura 4.5 – Índice de conformación en función de la dosis prescrita.

Al observar en la figura 4.4 los puntos con índice de conformación superior a 4, es decir, las lesiones con diámetros de 0.4cm, 0,8cm y 1,1cm, pudiese pensarse que ésto representa un hecho experimental que repruebe el uso de VMAT para lesiones de 1,1cm o menos. Sin embargo, en la figura 4.6 se observa comparativamente, a escala, el diámetro las lesiones (esferas rojas) con la isodosis de prescripción del 100% (esferas azules). El hecho importante a considerar, es que esta isodosis en encéfalo sano es de 1,5mm, 3,5mm y 4mm, de espesor para las esferas 1, 2 y 3, respectivamente.

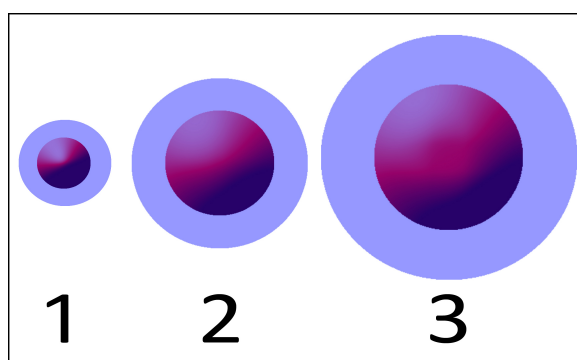


Figura 4.6 – Imágen a escala, comparativa de los volúmenes abarcados por el 100% de la dosis prescrita (esferas azules) con los volúmenes de las lesiones (esferas rojas).

En cuanto a la verificación de los planes, la totalidad de éstos fueron aprobados mediante el método del Análisis Gamma en más de 95 % de los puntos de medición (mínimo estipulado para la aprobación del uso clínico de los planes), lo cual constata la reproducibilidad física de éstos. El total de puntos que aprobaron el Índice Gamma, estuvo entre 95,6 % y 99,2 %, con una media de 97,9 %.

Finalmente, puede observarse en la tabla 4.2, un resumen comparativo entre los procedimientos de VMAT y SRS.

Tabla 4.2 – Tabla comparativa de los procedimientos de SRS y VMAT.

Parámetro	VMAT	SRS
Tiempos de Tratamiento	De 15 a 30 minutos (Tratamiento completo de 1 a 4 lesiones).	De 25 a 30 minutos por lesión (alrededor de 2 horas de tratamiento para 4 lesiones).
Modalidad de planificación	Planificación Inversa. Se obtienen directamente en único plan las distribuciones de dosis para todas las lesiones. En caso de no ser adecuadas, se re-optimiza o modifican los factores de ponderación de las estructuras. (Menor tiempo de planificación).	Planificación individual por lesión, teniendo que hacerlas si al realizar el plan suma, las contribuciones de dosis de una lesión afectan significativamente las dosis en las demás o en los órganos sanos. (Mayor tiempo de planificación).
Dosis a órganos sanos	Por debajo de las dosis de tolerancia.	Por debajo de las dosis de tolerancia.
Cobertura del blanco	Total.	Total.
Índice de conformación	Adecuado (menor a 2), salvo algunos casos de lesiones menores a 1cm, donde el tamaño de éstas se vuelve comparable al grosor de las láminas del MLC.	Adecuado (menor a 2) en la totalidad de casos.

CONCLUSIONES

La técnica de irradiación VMAT resulta conveniente para la realización de procedimientos de radiocirugía estereotáctica, ya que, mediante ésta técnica, el tratamiento puede entregarse de forma rápida en comparación a la radiocirugía con colimador micromultiláminas bajo modalidad DCAT o utilizando colimadores circulares (conos). La ventaja de los tiempos cortos en comparación con la radiocirugía convencional, es un punto importante en centros donde se maneje un elevado volúmen de pacientes, además de ser menos extenuante para el paciente y aunado a esto, un menor tiempo de tratamiento también se asocia a menor probabilidad de movimiento del paciente, hecho importante a ser tomado en cuenta en tratamientos radiantes y con mayor razón, en tratamientos donde se imparte una alta dosis a volúmenes pequeños, con importantes estructuras a riesgo en las cercanías de las lesiones.

La cobertura total del blanco y los índices de conformación y bajas dosis a órganos sanos logradas con VMAT, como tratamiento para múltiples metástasis cerebrales, son comparables a los que típicamente se obtienen en radiocirugía, hechos que sugieren que ésta modalidad constituye una alternativa en muchos casos, respecto a la radiocirugía convencional.

Ya que la VMAT es una técnica utilizada en muchos otros tratamientos y por las ventajas mencionadas sobre la 3D-CRT, los resultados obtenidos, sugieren que en centros médicos, donde no se disponga de equipos de planificación y entrega de tratamiento para radiocirugía convencional y que posean al menos un acelerador lineal con capacidad de migración a tecnología VMAT, contando con la inmovilización estricta con máscara o marco estereotáctico y con imágenes de alta resolución, tienen en la irradiación simultánea de múltiples metástasis cerebrales, otro motivo para considerar la implementación de ésta tecnología.

De acuerdo a los resultados, éstos parecieran indicar la pertinencia del uso de SRS convencional para lesiones pequeñas (menores a 1cm) en las que puede lograrse un índice de conformación superior a VMAT. Para estos casos particulares, sin embargo, se sugiere continuar el trabajo con una mayor estadística de pacientes y lesiones a fin de lograr resultados definitivos. De igual forma, resultaría conveniente el seguimiento de pacientes con múltiples metástasis cerebrales tratados con VMAT a fin de estudiar su progresión y sobrevida luego del tratamiento radiante bajo esta modalidad.

BIBLIOGRAFÍA

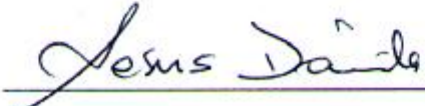
- [1] M. Marsel Mesulam. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, 2nd ed. Oxford University Press **01** (2010).
- [2] Butowski N. *Medical Management of Brain Metastases*. doi:10.1016/j.nec.2010.08.004 (2011).
- [3] Urdaneta N., Vera A., Peschel R., Wilson L. *Radioterapia Oncológica.- Enfoque Multidisciplinario*. Editorial Disinlimed, Caracas, Venezuela (2009), 2da. Edición.
- [4] Román Lapuente F., Del Pino Sánchez F., Rabadán Pardo M. *Organización de la Función Cerebral*. Neuropsicología, **01** (2008).
- [5] Stanley H., Kamil M., Followill D., Galvin J., Hinson W., Kavanagh B., Keall P., Lovelock M., Meeks S., Papiez L., Purdie T., Sadagopan R., Schell M., Salter B., Schlesinger D., Shiu A., Solberg T., Song D., Stieber V., Timmerman R., Tomé W., Verellen D., Wang L., Yin F. *Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101*. Medical Physics, **37** (2010).
- [6] Pellmar T., Lepinski D. *Gamma Radiation (5-10 Gy) Impairs Neuronal Function in the Guinea Pig Hippocampus*. Radiation Research, **136** (1993).

- [7] Liscak R., Vladyka V., Novotny J., Brozek G., Namestkova K., Mares V., Herynek V., Jirak D., Hajek M., Sykova E. *Leksell gamma knife lesioning of the rat hippocampus: the relationship between radiation dose and functional and structural damage*. J Neurosurg, **97** (2002).
- [8] M. Jimenez De La Peña, S. Gil Robles, M. Recio Rodriguez, C. Ruiz Ocaña, V. Martinez De Vega. *Mapa cortical y subcortical del lenguaje. Correlación de la resonancia magnética funcional y tractografía en 3T con la estimulación intraoperatoria cortical y subcortical en tumores cerebrales localizados en áreas elocuentes*. Radiología, **10** (2012).
- [9] Najeeb Ashraf Ahmad, Nizar Al Amiri, Ueber J Miola, Khalaf Al Moutaery, Ch.B. Ostertag *Brain metastases: Surgery, radiosurgery and whole-brain radiation therapy*. Pan Arab Journal of Neurosurgery, **2** (2008) Vol.12.
- [10] Itoh Y., Fuwa N., MORITA K. *Radiation Therapy for Metastatic Brain Tumors From Lung Cancer*. Med. Sci., **66** (2003).
- [11] Rabadán A., Diez B., Martínez A., Antico J., Saidón P., Christiansen S., Rojas G. *Consenso para el Tratamiento de las Metástasis Cerebrales*. Revista Argentina de Cancerología. **2** Vol XXXIV (2006).
- [12] Tsao MN, Lloyd N, Wong RKS, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N *Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases*. Cochrane Database of Systematic Reviews **2** (2006).
- [13] Schell M., Bova Frank, Larson A. David, Lutz R. Wendell, Podgorsak Ervin B., Wu Andrew. *Report Of Task Group 42 Radiation Therapy Committee*. AAPM Report **54** (1995).
- [14] Santa María Andrés P., Gaspard Aldo B., Pinillos Luis A., Mayer Zaharia B., Chávez César P. *Radiocirugía Estereotáctica: El bisturí invisible*. Diagnóstico, **44** Vol. 4 (2006).

- [15] Santa María Andrés P., Gaspard Aldo B., Mayer Zaharia Bassan, Pinillos Luis A., Ledesma Alfredo M., Castillo Gutiérrez A., Chávez Cesar P., Cabello Mattos R., Guzmán Calcina S. *Radiocirugía en el Tratamiento de las Metástasis Cerebrales*. Revista Peruana de Neurocirugía, **4** Vol. 2 (2007).
- [16] Anil SM, Kanno Tetsuo, Kato Yoko, Nagahisa Shinya, Sano Hirotohi *An Overview in Stereotactic Radiosurgery*. Pan Arab Journal of Neurosurgery, **1** Vol. 13 (2009).
- [17] Shrieve D., Loeffler J. *Human Radiation Injury*. Editorial Lippincott & Wilkins. Philadelphia, USA. 1ra. Edición (2011).
- [18] Susan C. Pannullo, Cecile Yama and A. Gabriella Wernicke. *Stereotactic Radiosurgery for Brain Tumors*. In Tech **1** (2011).
- [19] Chi Huang. *Treatment of Multiple Brain Metastases Using Stereotactic Radiosurgery with Single-Isocenter Volumetric Modulated Arc Therapy: Comparison with Conventional Dynamic Conformal Arc and Static Beam Stereotactic Radiosurgery*. Tesis de Maestría. Duke University, USA. (2012).
- [20] Chang W. Song, Heonjoo Park, Robert J. Griffin, Seymour H. Levitt. *Radiobiology of Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy*. Medical Radiology **174** (2011).
- [21] E. H. Balagamwala, A.B., S. T. Chao, M.D., J. H. Suh, M.D. *Principles of Radiobiology of Stereotactic Radiosurgery and Clinical Applications in the Central Nervous System*. Technology in Cancer Research and Treatment. **1** Vol. 11 (2012).
- [22] Gordon Mark Mancuso *Evaluation of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) Patient Specific Quality Assurance*. Tesis de Maestría. Louisiana State University and Agricultural and Mechanical College, USA. (2011).
- [23] Martos Y. *Resultados a Largo Plazo de la Radiocirugía en Adenomas Hipofisarios*. Tesis doctoral. Universidad de Granada, España (2012).

- [24] Catharine Elizabeth Talbert *Comprehensive Study of Parameters for Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) Treatment Planning*. Tesis de Maestría. Louisiana State University and Agricultural and Mechanical College, USA. (2010).
- [25] Margie A. Hunt, Chandra M. Burman. *Treatment Planning Considerations Using IMRT*. Medical Physics Publishing **18** (2003).
- [26] C Yang, N Sheth, Y Chen. *Dosimetry Comparison of VMAT and Tomotherapy Plans with Dose Painting in Brain Metastases*. Medical Physics, **6** Vol. 39 (2012).
- [27] Smith K., Ford E., Wong J., McNutt T. *Volumetric Arc Treatment of Multiple Brain Metastases*. Medical Physics, **6** Vol. 36 (2009).

Quienes suscriben, miembros del Jurado que examinó el trabajo presentado por el Br. Jesús Ernesto Fajardo Freites, titulado: **"Irradiación Simultánea de Múltiples Metástasis Cerebrales con Técnica de VMAT. Comparación con Técnica de Radiocirugía."** para optar al título de Licenciado en Física, consideramos que dicho trabajo cumple con los requisitos exigidos por los reglamentos respectivos y por lo tanto lo declaramos APROBADO en nombre de la Universidad Central de Venezuela.


MSc. Jesús Enrique Dávila Pérez, Tutor

12-05-2014
Fecha


Dr. Miguel Martín

12/05/2014
Fecha


MSc. Franklyn Reggio

12-05-14
Fecha

Caracas, 11 de mayo del año 2014