

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIA Y MEDICINA
ESCUELA DE FÍSICA



**ANÁLISIS DOSIMÉTRICO DE DOSIS DE TOLERANCIA EN PLEXO
BRAQUIAL EN PACIENTES TRATADOS CON 6MV.**

AUTORA: LCDA JESSICA L. GARZÓN C.

TUTOR: DR. JESÚS E. DÁVILA P.

Trabajo de Grado Presentado ante la ilustre Universidad Central De Venezuela para
optar al Grado de Magister Scientiarum en Ciencias Mención Física Médica.

Noviembre 2016



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Comisión de Estudios de
Postgrado



VEREDICTO

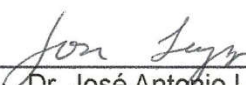
Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo de Grado** presentado por: **JESSICA LUCERO GARZÓN CORTES**, Cédula de identidad N°. **19525171**, bajo el título **"ANÁLISIS DOSIMÉTRICO DE DOSIS DE TOLERANCIA EN PLEXO BRAQUIAL EN PACIENTES TRATADOS CON 6 MV"**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **MAGISTER SCIENTIARUM, MENCIÓN FÍSICA MÉDICA**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día **23 de FEBRERO de 2017** a las **10:30 A.M.**, para que el **autor** lo defendiera en forma pública, lo que **éste** hizo en **Sala del Centro de Computación**, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual **respondió satisfactoriamente** a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

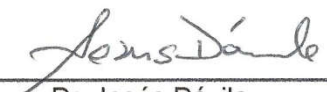
2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por el **autor**, que **se ajusta** a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado constituye un aporte en el estudio de los efectos secundarios producidos por la radiación en el plexo braquial en pacientes tratados con radioterapia por cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los **23 días** del mes de **Febrero** del año **2017**, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como **Coordinador** del jurado el **Dr. Jesús Dávila (UCV)**.


Dr. José Antonio López
C.I. 10504342
UCV


Dr. Antonio D'Alessandro
C.I. 3890512
UCV


Dr. Jesús Dávila
C.I. 8026322
UCV
Tutor

ep. 23/02/2017

Página 1



AGRADECIMIENTOS

A mi tutor Dr. Jesús E. Dávila por su valioso apoyo tanto académicamente como laboralmente, porque personas como él nos inspira a seguir creciendo en conocimientos y también por su destacada entrega para aquellos pacientes que vienen por una mejor calidad de vida.

Al Servicio de Radioterapia del Centro Médico Docente la Trinidad por abrirme las puertas al servicio y permitirme la realización de este trabajo.

Por último instante estoy muy agradecida al Grupo de Estadística y Radiobiología de Física Médica C.A por sus conocimientos brindados en el área, la cual fue de gran contribución para el análisis de este estudio. Y gracias a este grupo nos brinda información de la evolución de los pacientes.

RESUMEN

La plexopatía braquial se manifiesta como daños en los nervios periféricos y estos daños puede ocurrir por varios factores ya sea cirugía con disección ganglionar, alta dosis de quimioterapia y también puede ser inducida por la radioterapia. Los tratamientos de radioterapia que han llegado a manifestar parestesia son los aplicados en cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello hasta incluso de pulmón. En este trabajo se estudio 101 pacientes tratados con radioterapia, con un potencial acelerador de 6MV con dosis superiores de 50 Gy para patologías de cáncer de mama y cáncer de cabeza cuello, se delimitaron en las imágenes las estructuras del plexo braquial y la dosis fue obtenida a partir del histograma dosis volumen. Se utilizaron historias médicas y un cuestionario para el seguimiento de dichos pacientes. La plexopatía inducida por la radioterapia en este estudio fue identificada en solo 7 pacientes (14%). Los pacientes que desarrollaron plexopatía para el cáncer de mama recibieron una dosis máxima de 49 Gy, mientras que los pacientes de cáncer de cabeza y cuello fue para un $V_{70Gy} \geq 18\%$. En este trabajo se demuestra que la técnica de tratamiento más apropiada para reducir la dosis máxima del plexo braquial de 60 Gy de acuerdo lo reportado por Emami [22] es la técnica de radioterapia conformada tridimensional con una dosis promedio de 65 Gy, ya que con las técnicas de intensidad modulada, la dosis máxima llegaba a superar los 73 Gy.

La población fue clasificada por patologías y se obtuvo que la sobrevida global fue de 86,6% y 78,6% a los 5 años para cáncer de mama y cáncer de cabeza y cuello respectivamente. La sobrevida libre de enfermedad para cáncer de mama fue de 76,2% a los 5 años, mientras que para cabeza y cuello fue de 79,0%.

Palabras claves: plexopatía braquial, radioterapia, cáncer de mama y cáncer de cabeza y cuello

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	iv
ÍNDICE DE TABLAS	ix
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1: ANATOMÍA	5
CAPÍTULO 2: TÉCNICAS DE TRATAMIENTO EN RADIOTERAPIA	13
2.1. Radioterapia Conformada Tridimensional (RTC-3D)	13
2.1.1. Volumen Tumoral Macroscópico (GTV).....	14
2.1.2. Volumen Tumoral Clínico (CTV).....	15
2.1.3. Volumen Blanco de Planificación (PTV)	15
2.2. Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT).....	16
2.2.1. Planificación Directa Vs Planificación Inversa.....	17
2.2.2. Procesos de Optimización.....	21
2.2.3. Técnicas de IMRT.....	23
2.3. Radioterapia con Arco Volumétrico VMAT.....	26
2.4. Análisis de Supervivencia.....	27
2.4.1. Método de Kaplan Meier	28
2.5. Antecedentes	29
2.5.1. Artículos de plexopatía braquial en pacientes con cáncer de mama	30
2.5.2. Artículos de plexopatía braquial en pacientes de cáncer de cabeza y cuello ..	31
2.5.3. Plexopatía braquial inducida por la quimioterapia.....	34
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	37
3.1. Materiales y Métodos.....	37
3.2. Delimitación del Plexo Braquial.....	41
3.3. Adquisición de la Dosis del Plexo Braquial.....	45
CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y RESULTADOS.....	50
4.1. Análisis de Estadios y Sexo	50
4.2. Análisis de Tipos de Tratamiento	52
4.3. Análisis de Plexopatía vs Tipo de Tratamientos.....	56

4.4.	Análisis de Sobrevida de los Pacientes	60
4.4.1.	Sobrevida Global de los pacientes con cáncer de mama.....	60
4.4.2.	Sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de mama.....	62
4.4.3.	Sobrevida Global de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.....	63
4.4.4.	Sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.	64
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		66
5.1.	Conclusiones	66
5.2.	Recomendaciones	69
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		70

ÍNDICE DE FIGURAS

1.1	Músculos de las extremidades superiores donde inerva el plexo braquial	5
1.2	Estructura del Nervio Periférico	6
1.3	Origen del Plexo Braquial	8
1.4	Anatomía del plexo braquial	9
1.5	Los nervios que conforman el plexo braquial.	12
2.1	Ejemplo Histograma Dosis -Volumen para un tratamiento de mama donde se involucra la fosa supraclavicular	18
2.2	HDVs diferencial y sus correspondientes HDVs acumulativo. La dosis volumen métrica, $D_{\text{cerca-min}} = D_{98\%}$, $D_{95\%}$, $D_{50\%}$ (medio) y $D_{\text{cerca-max}} = D_{2\%}$ son indicado por el PTV	19
2.3	Ilustración de soluciones factibles y óptimas para un caso simple de sólo dos haz. Las ponderaciones para los dos haces definen un espacio de solución 2D. En IMRT, estos pueden ser diez de miles de ponderaciones de haces pequeños, por lo que el espacio de la solución tiene un alto número de dimensiones independientes	22
2.4	Representación gráfica dinámica de la MLC	24
2.5	Curvas de isodosis de un paciente de cabeza cuello planificado en IMRT	32
3.1	(a) Nervios del plexo braquial en cáncer de mama incluyendo fosa supraclavicular derecha. (b) Nervios del plexo braquial en cabeza y cuello. [Sistema de planificación eclipse]	38
3.2	Simulación para los tratamientos de cáncer de mama	40
3.3	Simulación para los tratamientos de cabeza y cuello	40
3.4	Identificación del origen de los nervios a partir de un corte sagital de una TC de cabeza y cuello	41
3.5.a	Delimitación de la primera raíz que forma el plexo braquial de acuerdo ROTG 0618 (Izq). Delimitación de un paciente tratado con cáncer de cabeza y cuello (Der)	42
3.5.b	Delimitación de la segunda raíz que forma el plexo braquial de acuerdo ROTG 0618 (Izq). Delimitación de un paciente con cáncer de cabeza y cuello (Der)	42
3.5.c	Delimitación de la tercera raíz que forma el plexo braquial de acuerdo ROTG 0618 (Izq). Delimitación de un paciente con cáncer de cabeza y cuello (Der)	43
3.5.d	Delimitación de la cuarta raíz que forma el plexo braquial de acuerdo ROTG 0618 (Izq). Delimitación de un	43

3.5.e	paciente con cáncer de cabeza y cuello (Der) Delimitación de la quinta raíz que forma el plexo braquial de acuerdo ROTG 0618 (Izq). Delimitación de un paciente con cáncer de cabeza y cuello (Der)	44
3.6	Corte coronal de los nervios que forman el plexo braquial	45
3.7	Curva de la estructura del plexo braquial utilizando el HDV y tabla de los valores de acuerdo el sistema de planificación	46
4.1	Representación gráfica de los pacientes con plexopatía en el cáncer de mama	56
4.2	Representación gráfica de los pacientes con plexopatía con cáncer de cabeza y cuello	57
4.3	Plan de tratamiento de la fosa supraclavicular de una paciente con cáncer de mama que desarrolló parestesia	58
4.4	Plan de tratamiento de un paciente con cáncer de hipofaringe que desarrolló parestesia	59
4.5	Histograma dosis volumen de ambas raíces nerviosas del plexo braquial	60
4.6	Sobrevida global de los pacientes con cáncer de mama	61
4.7	Sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de mama	62
4.8	Sobrevida global de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello	63
4.9	Sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello	64

ÍNDICE DE TABLAS

4.1	Números de pacientes de cáncer de mama clasificados por estadios	50
4.2	Números de pacientes de cáncer de cabeza y cuello clasificados por patologías y estadios	51
4.3	Números de pacientes de cabeza y cuello clasificados por sexo	51
4.4	Números de pacientes clasificados por disección ganglionar y tratamientos de quimioterapia e Yodo131	53
4.5	Números de pacientes de cáncer de cabeza y cuello clasificados por las técnicas de tratamientos	54
4.6	Pacientes de cáncer de cabeza y cuello clasificados por dosis alta y baja de acuerdo las técnicas de tratamientos	55
4.7	Pacientes clasificados por plexopatía en cáncer de mama y cáncer de cabeza y cuello	56

INTRODUCCIÓN

La radioterapia es un tratamiento que emplea radiación ionizante y se usa en el cáncer, tanto para enfermedades primarias como metastásicas, permite destruir y/o reducir el tamaño de tumores, suministrando la totalidad de la dosis de radiación al volumen blanco o lesión. El propósito de la radioterapia es evitar que las células tumorales crezcan y se reproduzcan. El principio físico de este tipo de terapia es debido a la interacción de la radiación ionizante con la materia, ocasionando una transcendencia en el ADN y ARN que conducen a modificaciones biológicas ya sea la inhibición de la división celular y/o muerte celular, cuyo efecto es usado para el control tumoral. Además este tipo de consecuencia puede afectar a los tejidos sanos cercanos al área de tratamiento produciendo efectos secundarios.

Para evitar o limitar los efectos adversos en los tejidos sanos, uno de los procedimientos primordiales durante la planificación de tratamiento es proteger cada órgano, evitando superar la dosis de tolerancia, bien sea con la técnica de radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D) y/o Radioterapia de intensidad modulada (IMRT).

El sistema nervioso, conformado por el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico también se ve involucrado en dichas alteraciones, dependiendo de la ubicación de la lesión. De igual forma existen nervios que se irradian, como es el caso del plexo braquial, que no se considera ningún tipo de restricción de dosis pertinente. Siendo el cáncer de mama, los linfomas mediastinales y las neoplasias de cabeza y cuello las que mayor predominan para la irradiación del plexo braquial.

Cabe mencionar que se han realizado estudios de dosis de tolerancia del plexo braquial, aportando que estas raíces depende de la dosis de radiación total, dosis por fracción, particularmente los casos de mayor volumen de nervios irradiados, ya que la plexopatía braquial inducida por la radiación ha sido descrita como una condición potencialmente debilitante e irreversible que se caracteriza por parestesias, debilidad y disfunción motora que afecta hombro y extremidades superiores.

El plexo braquial es una estructura anatómica compleja, estos nervios se encuentran muy cerca a ganglios que en ocasiones son tratados, porque están en alto riesgo de enfermedad micrometastásica. Por lo general, en aquellos procedimientos en que se alcanza irradiar parte del plexo braquial no se considera cuanto es la dosis de radiación que reciben estos filamentos nerviosos, por lo que es imprescindible considerar en los tratamientos de radioterapia un análisis respecto a la dosis de radiación que este recibe.

Se han reportados estudios en que la parestesia a consecuencia de la radioterapia no es confiable, la plexopatía se puede confundir con pacientes que se le han realizado disección axilar o por alta dosis de quimioterapia. Entonces aquellas patologías como cáncer de mama y cáncer de cabeza y cuello de estadios avanzados que amerita cirugía con vaciamiento ganglionar, así como también tratamientos concurrente con la quimioterapia, por consiguiente para estos casos es imprescindible especificar si los pacientes recibieron quimioterapia y clasificar los pacientes con disección ganglionar.

Hoy en día la radioterapia es más sofisticada debido a las nuevas técnicas de tratamiento que se han venido implementado. Dichas técnicas están basadas en protocolos que permiten mejorar considerablemente la distribución de la dosis al tumor y a su vez reducir la dosis de radiación a los órganos sanos, ya que las

consecuencias pudieran ser irreversibles después de algunos años de la radioterapia para aquellos órganos comprometidos a superar la dosis de tolerancia

Esta investigación se enmarca dentro del área de radiobiología y tiene como finalidad la identificación del plexo braquial en la tomografía, actualmente se han incorporados nuevos protocolos clínicos para aquellos órganos que pueden inducir consecuencias desfavorables por dosis por encima de su umbral, tal como es el caso del Grupo Oncológico de Radioterapia por sus siglas en inglés RTOG.

Este trabajo tiene como objetivo general analizar la dosis de tolerancia del plexo braquial en pacientes tratados en radioterapia con potencial de aceleración de 6 MV y con dosis superiores a 50 Gy en la región supraclavicular. Los objetivos específicos son:

- I. Elaboración de una base de datos de los pacientes tratados por diferentes patologías con dosis mayores a 50 Gy en la región supraclavicular.
- II. Delimitación e identificación en las imágenes de tomografía computarizada la posición exacta del plexo braquial en pacientes que recibieron tratamientos con radioterapia con dosis superiores a 50Gy.
- III. Dosis recibida en los pacientes tratados en el volumen de interés.
- IV. Análisis de manera retrospectiva de las complicaciones agudas y crónicas de estos pacientes, incluyendo la plexopatía braquial.

- V. Comparación de los valores obtenidos con la dosis de tolerancia reportados en la literatura.
- VI. Técnica de tratamiento donde se involucre el menor volumen del plexo braquial, pero sin afectar la dosis de prescripción al tumor.

CAPÍTULO 1: ANATOMÍA

¿Qué es el plexo braquial?

El plexo braquial son nervios entremezclados que tiene su origen en el cuello e inervan todo lo relacionado a los miembros superiores, es decir los hombros, brazos, antebrazos y manos. Ver figura 1.1.

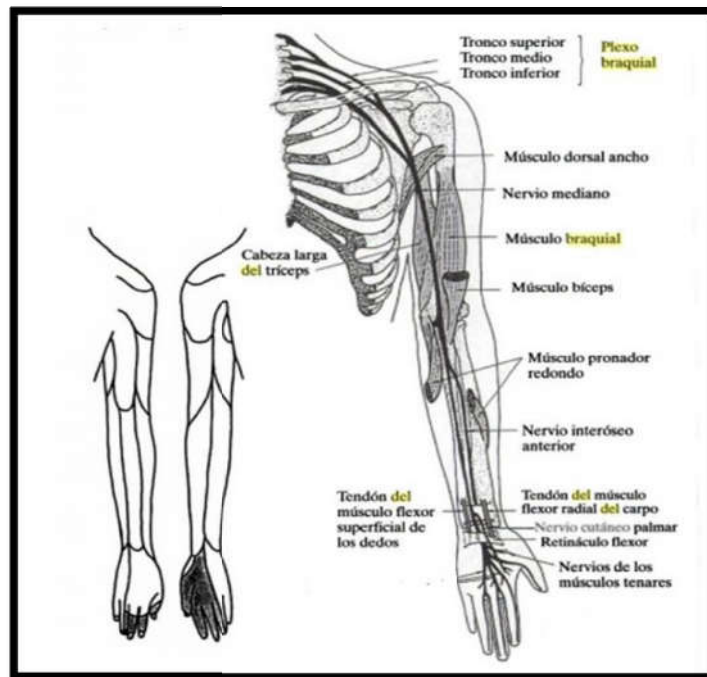


Figura 1.1: Músculos de las extremidades superiores donde inerva el plexo braquial [1].

Los nervios del plexo braquial son conocidos como nervios periféricos, formando parte del sistema nervioso.

El sistema nervioso se divide en:

- Sistema Nervioso Central (SNC).
- Sistema Nervioso Autónomo
- Sistema Nervioso Periférico (SNP).

El sistema nervioso central lo constituyen la médula espinal y el encéfalo siendo responsables de recibir y procesar las sensaciones recogidas de los diferentes sentidos y transmitir la respuesta lo más rápido y preciso posible.

El sistema nervioso central es el que origina la contracción muscular y las secreciones glandulares, a través de los impulsos nerviosos. Además las células de este sistema dan lugar a 2 formaciones características: sustancia gris (cuerpos neuronales) y la sustancia blanca, son nervios largos comúnmente conocidas como dendritas y axones, cuya función es transmitir la información. La médula espinal se extiende desde la base del cráneo hasta la parte superior de la columna lumbar, aproximadamente hasta la primera o segunda vértebra lumbar [2]. El sistema nervioso autónomo se caracteriza por ser el sistema voluntario e inconsciente, se clasifica en simpático (gasto de energía, suele funcionar durante el día) y parasimpático (disminuye el consumo de energía, relaja el cuerpo). El sistema nervioso periférico (SNP) consta de nervios y ganglios espinales. Los ganglios espinales son conjuntos de neuronas que se encuentran en los nervios y actúan como control de estímulos y respuesta. (Figura 1.2).

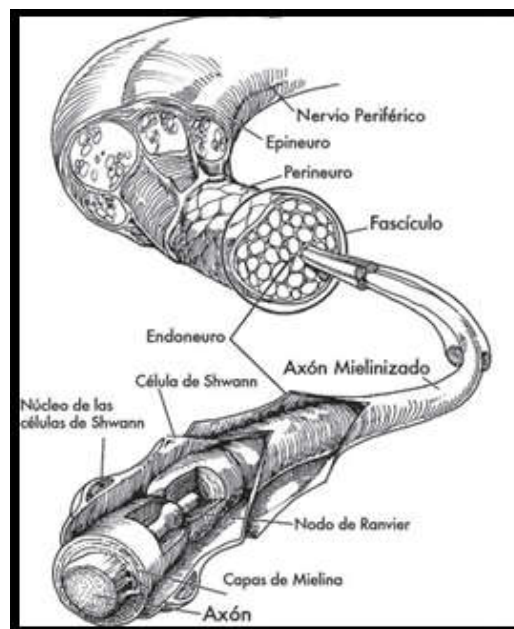


Figura 1.2: Estructura del Nervio Periférico [3].

En la figura 1.2 se aprecian las fibras nerviosas y las capas de tejido conectivo que definen su organización. Estas células nerviosas conocidas como neuronas, se comportan como redes de circuitos, constituida por un axón, dicho axón se encuentra rodeado por una membrana plasmática llamada célula o vaina de Schwann (CS) y que sirve de soporte para el axón. La célula de Schwann está elaborada por la vaina de mielina, encargada de transportar el impulso nervioso, básicamente actúa como un conductor eléctrico, la cual genera una señal eléctrica sin perder la intensidad [4].

Respecto a los nervios que conforma dicho sistema, tenemos nervios craneales y nervios raquídeos o espinales, también conocido como nervio Lushka. Los nervios craneales se derivan del encéfalo, mientras que los nervios espinales se originan de la medula espinal. El propósito de estos nervios es transportar impulsos que entran y salen del sistema nervioso central. El transporte de estos impulsos es por medio de las neuronas sensitivas y neuronas motoras.

Las neuronas sensitivas o aferentes se encargan de conducir los impulsos nerviosos desde los receptores sensitivos de todo el cuerpo hasta el sistema nervioso central. En cuanto a las neuronas motoras o eferentes se originan en el interior del sistema nervioso central para luego transportar los impulsos nerviosos a los músculos y las glándulas. Existen 31 pares de nervios espinales que componen la medula espinal, estos son:

- 8 nervios cervicales
- 12 nervios torácicos
- 5 nervios lumbares
- 5 nervios del sacros
- 1 nervio coccígea

Los últimos 4 nervios cervicales y el primer nervio torácico dan origen al plexo braquial. Estos nervios son enumerados de acuerdo al nivel que emerge del

canal vertebral ya que los nervios que surgen desde C1 (primera vértebra cervical) hasta C7 (séptima vértebra cervical) se originan por encima de sus respectivas vértebras.

El plexo braquial es conocido como las fibras nerviosas más complicadas del SNP, se extiende desde los cuerpos vertebrales C4-C5 hasta la primera torácica T1-T2. Se origina de la rama anterior del nervio espinal o nervio Lushka, dicho nervio está constituido por una raíz motora y sensitiva que surge de la medula espinal (figura 1.3) [5]. El plexo braquial inerva los músculos del miembro superior, es decir, se encarga del movimiento de los músculos del hombro, brazo, antebrazo y de la mano.

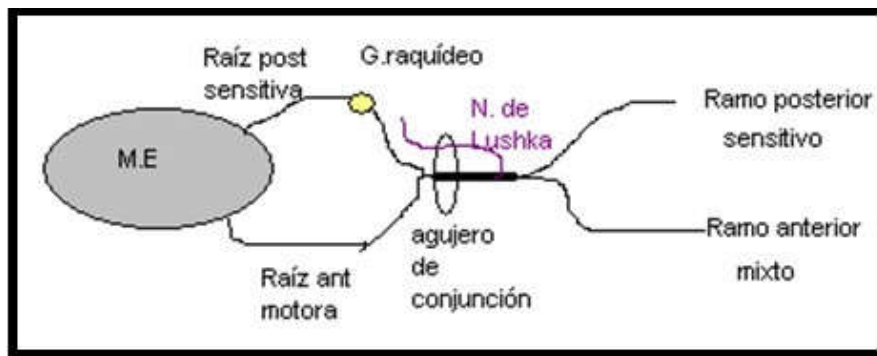


Figura 1.3: Origen del Plexo Braquial [5]

En los seres humanos, el plexo braquial se forma a partir de las últimas cuatro raíces cervicales, como son los nervios cervicales C5, C6, C7, C8 y el torácico T1, ocurre alrededor de los músculos escaleno anterior y medio (Fig. 1.4). La formación de la primera anastomosis es conocida como el origen de los 3 troncos primarios [5]:

- Tronco Primario Superior: Está constituido por la unión de las raíces cervicales C5 y C6.
- Tronco Primario Medio: Es la raíz independiente del nervio cervical C7.

- Tronco Primario Inferior: Se origina por la unión de la raíz cervical C8 y la raíz torácica T1.

Estos troncos primarios conforman lo que es la región supraclavicular, localizándose el triángulo superior del cuello, cuyos límites son la clavícula, el músculo trapecio y el músculo esternocleidomastoideo. Anatómicamente los 3 troncos primarios descienden pasando por detrás de la clavícula, ubicándose junto a la arteria subclavia.

Además en la mitad inferior de la zona lateral del cuello, estos nervios atraviesan la apertura superior del tórax, uniéndose nuevamente para formar los tres fascículos, mejor conocido como **región infraclavicular**, posteriormente descienden hacia la cavidad axilar.

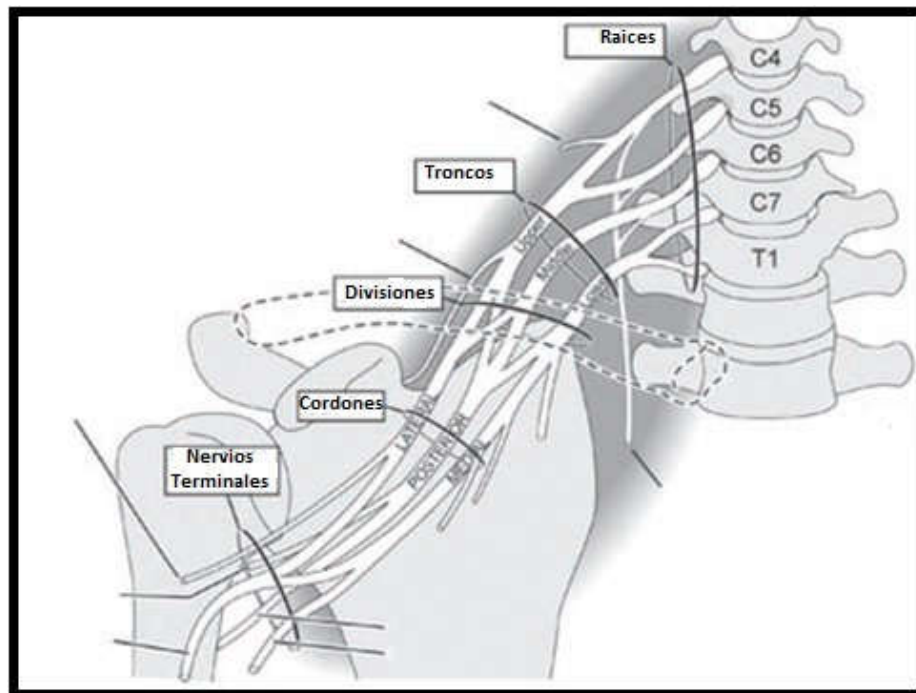


Figura 1.4: Anatomía del plexo braquial. [6]

Básicamente el plexo braquial se encuentra delimitado superiormente (supraclavicular) e inferiormente (infraclavicular) mediante la clavícula, medialmente por la primera costilla, posteriormente por el borde superior de la escapula y lateralmente por la apófisis coracoides se tiene la formación de los tres fascículos o troncos secundarios que rodea a la arteria axilar, se conoce como: cordón lateral, cordón posterior y cordón medial [5].

Cordón Lateral: Está constituido por tres raíces como es el nervio músculo cutáneo, nervio mediano y el nervio pectoral mayor.

- **Nervio músculo cutáneo:** proceden del quinto y sexto par cervical en ocasiones puede proceder el séptimo, se desprenden en la axila. Se encarga de la inervación motora de los músculos flexores del antebrazo (coracobraquial, bíceps y braquial) finalizando como nervio cutáneo externo del antebrazo.
- **Nervio mediano:** Sus fibras motoras proceden desde las raíces C5 hasta T1, mientras que sus fibras sensitivas desde las raíces C6 hasta C8. Generalmente suministra ramas motoras de la mayoría de los músculos flexores y pronadores del antebrazo. Inerva todos los músculos ventrales superficiales menos el cubital anterior y la mitad cubital del flexor profundo de los dedos. En las ramas sensitivas inerva la piel de la cara palmar del pulgar y de los dedos índice, medio, y mitad lateral del anular y el extremo distal dorsal de estos.
 - ❖ **Pronador redondo:** Prona y flexiona el antebrazo
 - ❖ **Flexor radial del carpo:** Flexiona y aduce mano y muñeca.
- **Nervio pectoral mayor:** Proceden de las raíces C5, C6 y C7 inerva todo lo relacionado al músculo del pectoral mayor.

Cordón Posterior: Está constituido por 5 ramas y es la que suministra la inervación del aspecto dorsal de la extremidad superior.

- **Nervio radial:** Procede de las raíces desde C5 hasta C8, ocasionalmente T1, se origina en la axila, después de la salida del nervio axilar. Su inervación motora se da en los músculos extensores del antebrazo y mano e inervan sensitivamente a la cara posterior y lateral del brazo, cara posterior del antebrazo hasta la muñeca y la cara dorsal de la mitad radial de la mano (pulgar, índice, y mitad externa del dedo medio).
- **Nervio axilar o circunflejo:** Procede de las raíces desde C5 hasta C6. Su inervación motora se ubica en los músculos deltoides y redondo menor y sus fibras sensitivas inerva los dos tercios inferiores de la parte posterior del deltoides y dan una rama para la articulación del hombro.
- **Nervio superior subescapular:** Corresponde a las fibras C5 y C6, inerva toda la porción posterior del músculo subescapular
- **Nervio toracodorsal:** Pertenece a las fibras C6 y C8. Originándose en los músculos subescapular superior e inferior y desciende lateralmente por la pared axilar posterior hasta el músculo dorsal ancho, la cual mantiene su misma inervación.
- **Nervio inferior del escapular.** Se desarrolla igualmente por las raíces C5 y C6. Se desplaza en sentido inferolateral de acuerdo a la profundidad de la vena y la arteria subescapulares. Inervando los músculos subescapular y redondo mayor.

Cordón Medial: Procede del octavo nervio cervical C8 y la primera torácica. Se encuentra en la axila atrás del pectoral menor, situado por la parte interna de la arteria axilar.

- **Nervio cubital o ulnar:** Se extiende desde la región axilar hasta la punta de los dedos. En la muñeca el nervio cubital da la inervación motora al músculo

cubital anterior y al flexor común profundo de los dedos. En la mano inerva todos los músculos que están por debajo y por dentro del tendón flexor largo del pulgar. No tiene rama sensitiva en el antebrazo, suele inervar la piel del dedo meñique, la mitad interna de la mano y el dedo anular.

- **Nervio braquial cutáneo interno:** Abarca las fibras C8 y T1. Se desplaza por la cara media de la vena axilar y se comunica con el nervio intercostal braquial, inerva todo lo relacionado a la cara medial del brazo.
- **Nervio pectoral interno o menor:** al igual que el nervio anterior corresponde a las fibras C8 y T1, de acuerdo a su recorrido inerva la piel de la cara medial del brazo.
- **Nervio cutáneo antibraquial medio:** Está relacionado a la inervación del pectoral mayor y menor.

En la figura 1.5 se describe cada una de las ramificaciones referentes al plexo braquial.

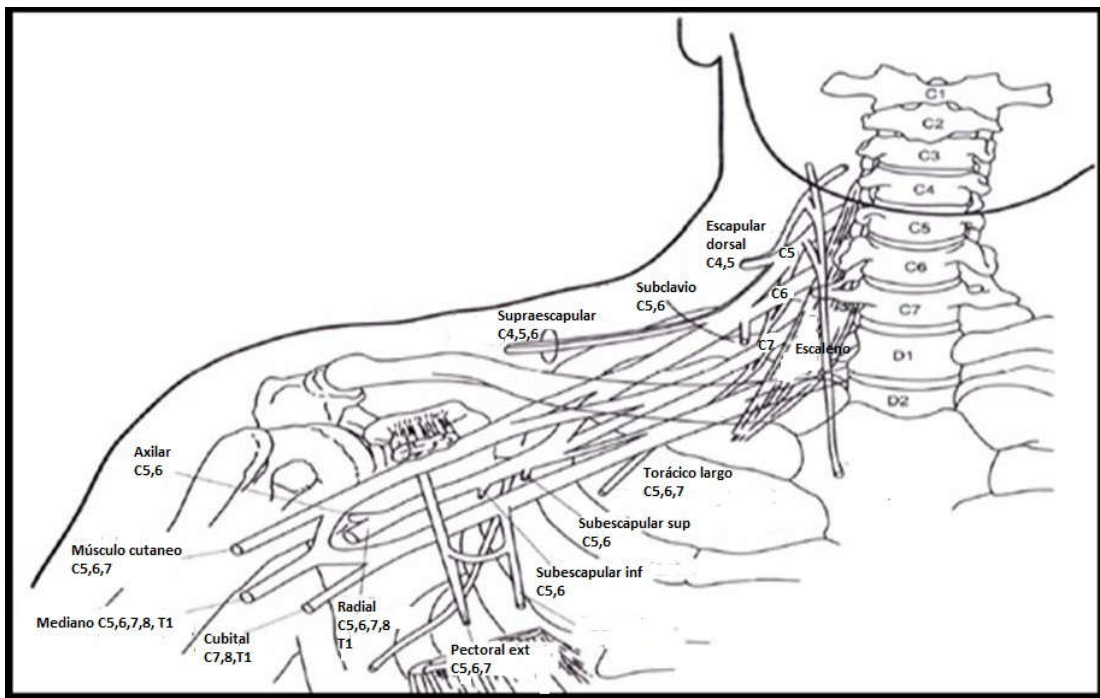


Figura 1.5: Los nervios que conforman el plexo braquial. [7]

CAPÍTULO 2: TÉCNICAS DE TRATAMIENTO EN RADIOTERAPIA

Después de la década de 1950 en que la fuente de ^{60}Co dominaba la radioterapia a nivel del megavoltaje, hoy en día estas fuentes han sido sustituida por equipos más sofisticados como es el caso de los aceleradores lineales, logrando también con ello técnicas de radioterapia más avanzadas, por lo tanto los tratamientos de radioterapia se perfeccionan a la par con las nuevas herramientas tecnológicas, permitiendo mejorar en la planificación de tratamiento, las curvas de isodosis y la protección a los órganos sanos que se encuentra cerca del tumor. Entre las técnicas tenemos:

- **Radioterapia Conformada Tridimensional (RTC-3D)**
- **Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)**
- **Radioterapia con Arco Volumétrico (VMAT)**

2.1. Radioterapia Conformada Tridimensional (RTC-3D)

Es una técnica basada en el enfoque volumétrico, guiada por imágenes, como es el caso de la Tomografía Computarizada (TC), Resonancia Magnética (RM), Tomografía por Emisión de Positrones (PET). Cada una de estas imágenes permite mejorar la ubicación del volumen blanco, distribución de la dosis de radiación en el blanco, con la finalidad que el tumor no reciba menos de la dosis de prescripción, es decir que no quede sub-dosado. Además este proceso se lleva a cabo mediante la simulación de tratamiento, para la reproducibilidad de tratamiento.

Para conformar el tumor se usa un colimador multiláminas por sus siglas en ingles MLC. Este dispositivo se encuentra implementado en el equipo, permite ajustar las distribuciones de la dosis a un volumen blanco. Cabe destacar que en este tratamiento la intensidad de radiación es uniforme y se utiliza accesorios como las

cuñas para homogenizar la dosis. En la planificación de tratamiento para observar de manera fácil el volumen de tratamiento y los órganos a riesgos se usa la Radiografía Digital Reconstruida (por sus siglas en ingles DRR), de igual manera esta radiografía proporciona imágenes planas que se puede utilizar para verificar la entrega de tratamiento, por medio del posicionamiento.

Los tratamientos de radioterapia conformada tridimensional RTC-3D no poseen la capacidad de variar la intensidad ni la posición de las láminas del colimador como sucede en un tratamiento con Intensidad Modulada (IMRT), por lo que las formas que toman las curvas de isodosis son limitadas y no siempre se puede proteger de forma adecuada los tejidos normales adyacentes. Una forma para mejorar la distribución de dosis es aumentando el número de campos, disminuyendo la dosis de radiación a los órganos sanos. Se delimita los órganos sanos para protegerlos y evitar que estos superen la dosis de tolerancia, mientras que las células cancerígenas se toman en cuenta mediante la definición de varios volúmenes, como: volumen tumoral macroscópico (GTV), volumen tumoral clínico (CTV), volumen blanco de planificación (PTV). Los márgenes han sido definidos según el ICRU 62. [8].

2.1.1. Volumen Tumoral Macroscópico (GTV)

El GTV es la lesión macroscópica que se puede visualizar con técnicas de imagenología como tomografía computarizada, resonancia magnética, etc. En general consiste en lesiones primarias, linfadenopatía metastásicas y otras metástasis. En algunos casos no se puede definir un GTV, debido a una intervención quirúrgica.

La forma, tamaño y posición de un GTV se puede determinar a partir de un examen clínico como una inspección, palpación o endoscopia, entre otros, o a partir de técnicas. Estos métodos deben poder otorgar la información necesaria para poderle dar una clasificación adecuada, ya sea TNM (T= Tamaño y localización del tumor; N=ganglios linfáticos y M= metástasis) o cualquier otro tipo de clasificación. Existen

al menos 3 razones importantes por las cuales se debe describir e informar un GTV de forma completa y precisa, en primer lugar como se mencionó antes, para hacer la estadificación de la enfermedad. En segundo lugar para poderle otorgar la dosis adecuada para el control tumoral en un tratamiento radical, la tercera razón es que su posición anatómica puede ayudar a estudiar o predecir su respuesta y extensión.

2.1.2. Volumen Tumoral Clínico (CTV)

El CTV es un volumen de tejido que contiene un GTV demostrable o lo que se conoce como enfermedad sub-clínica que debe ser eliminada. Estos volúmenes deben ser verificados para poder realizar un control de la enfermedad en los casos que se aplican tratamientos radicales. El volumen tumoral clínico es, al igual que el GTV, un concepto puramente clínico-anatómico y puede ser descrito como aquel que incluye, junto al tumor conocido, estructuras con sospecha no demostrada clínicamente de diseminación, comúnmente denominada enfermedad sub-clínica. En algunos casos el GTV ha sido eliminado mediante cirugía, pero se considera necesario la aplicación de radioterapia en el lecho tumoral, entonces, se define un CTV que contendrá todos los tejidos donde pudiera haber infiltración o enfermedad sub-clínica.

Además cuando se realiza el examen microscópico de un cáncer, a menudo se encuentran extensiones sub-clínicas en torno al GTV. Igualmente se incluyen, áreas sospechosas de diseminación sub-clínicas.

2.1.3. Volumen Blanco de Planificación (PTV)

El volumen blanco de planificación se define por varios parámetros que dependerán en algunos casos de elementos como la geometría e incertidumbre que se

pueda tener en la localización del paciente tanto inter-tratamiento como intra-tratamiento. Una vez que se han definido los GTV se debe seleccionar una disposición adecuada de haces para lograr una distribución de dosis aceptable. Este volumen contiene tanto el GTV como el CTV, además que posee un volumen adicional dependiente de las técnicas y los equipos con los que se realice el tratamiento. La finalidad es proteger los tejidos sanos de los efectos de la radiación sin limitar la dosis que se le otorga al blanco definido.

2.2. Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una técnica avanzada de la Radioterapia Conformada Tridimensional, consiste en el uso de fluencia de energía no uniforme del haz de radiación, con el objetivo de lograr una distribución de dosis más precisa en el PTV y también mejor restricción de los órganos sanos.

En el tratamiento con IMRT las multiláminas se mueven durante la entrega de dosis de radiación cambiando la forma de la apertura por donde sale el haz, generando de esta manera un haz de radiación de intensidad no uniforme y se obtiene por la suma de diferentes subcampos conocidos como beamlets o bixels cada uno con una intensidad. El movimiento de las láminas para su respectivo cambio de posición viene dado por técnicas de optimización computacionales, comúnmente llamada "planificación inversa". La optimización es un proceso repetitivo, que mediante una función matemática, va mejorando la distribución de la dosis y al mismo tiempo mejorando la intensidad del haz hasta alcanzar la distribución óptima que cumpla con los parámetros iniciales que se introdujeron al sistema respecto a dosis en el PTV y en el tejido sano. Este tipo de terapia logra una mejor distribución de dosis que la radioterapia RTC-3D y además disminuye la toxicidad asociada a la dosis suministrada a los órganos en riesgo.

2.2.1. Planificación Directa Vs Planificación Inversa

Los sistemas de planificación de tratamiento (TPS) son softwares diseñados para administrar una adecuada distribución de dosis al paciente, es decir, suministra la dosis de prescripción al PTV. Estos sistemas son sostenidos a partir de la información dosimétrica medida por el físico médico en cada equipo de tratamiento en particular. La anatomía del paciente, los diferentes volúmenes blancos de planificación y los órganos en riesgo pueden ser representados por modelos 3D obtenidos de imágenes de TC u otros como la Resonancia Magnética.

Es importante resaltar que en los tratamientos de radioterapia conformada se utilizan métodos de planificación directa, es decir, se comienza estableciendo el volumen de planificación, posteriormente se realizan los cálculos de dosis y finalmente se procede a analizar los histogramas de dosis volumen para obtener información específica de cuanta dosis está llegando a lo que se delimitó como lesión y cuanto está llegando a los órganos a riesgo, el objetivo de este método es hacer los cálculos de dosis primero y luego evaluar la visualización de isodosis en 2D y 3D con la ayuda del Histograma Dosis –Volumen por sus siglas en inglés DVH. Figura (2.1)

En el histograma dosis volumen presentado en la figura 2.1 podemos observar dos curvas, la azul hace referencia al volumen de los pulmones, mientras que la curva verde corresponden al plexo braquial. En el eje Y encontramos el volumen involucrado para cada una de las estructuras y en el eje X podemos ver la dosis que recibe dicha fracción de volumen.

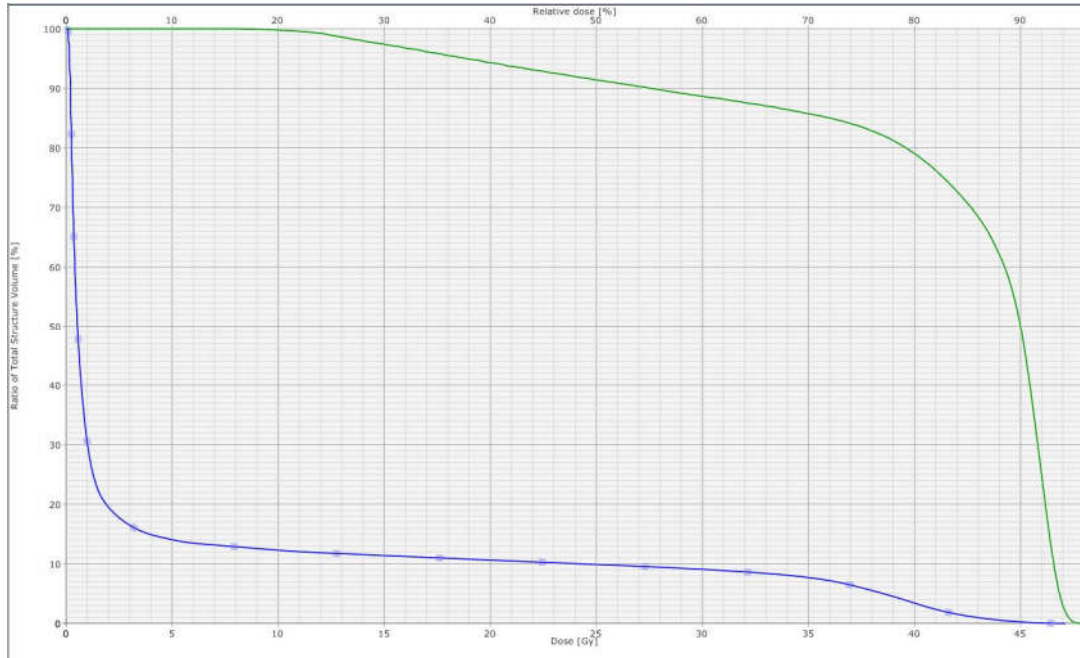


Figura 2.1: Ejemplo Histograma Dosis -Volumen para un tratamiento de mama donde se involucra la fosa supraclavicular.

Los DVHs pueden conducir a la identificación de las características clínicamente importantes de una distribución de la dosis absorbida, tales como la presencia (pero no la ubicación) de las regiones con alta dosis absorbida, así como también otras heterogeneidades de dosis absorbida, que son a menudo difíciles de evaluar.

Los DVHs acumulativos son histogramas de los elementos de volumen que reciben al menos una dosis absorbida determinada, y que se expresan por lo general, ya sea como el volumen absoluto o el volumen con relación al volumen total de la estructura, cada punto de la línea de un DVH acumulativo relativo se describe por la siguiente:

$$DVH_{rel,acumu}(D) = 1 - \frac{1}{V} \int_0^D \frac{dV(D)}{dD} dD \quad (2.1)$$

Donde V es el volumen de la estructura y $D_{\max}$, es la dosis máxima en la estructura, y el DVH diferencial se define por $\frac{dV(D)}{dD}$, que es la variación del volumen por la dosis absorbida, D . (Figura 2.2)

Un absoluto DVH acumulativo puede ser obtenido de un relativo DVH acumulativo por la multiplicación por el volumen de la estructura. El DVH se puede usar para determinar los valores tales como D_{media} , que es la dosis absorbida recibida por 50% del volumen, por lo que es a menudo una buena opción para un valor de la dosis absorbida representativo para el PTV.

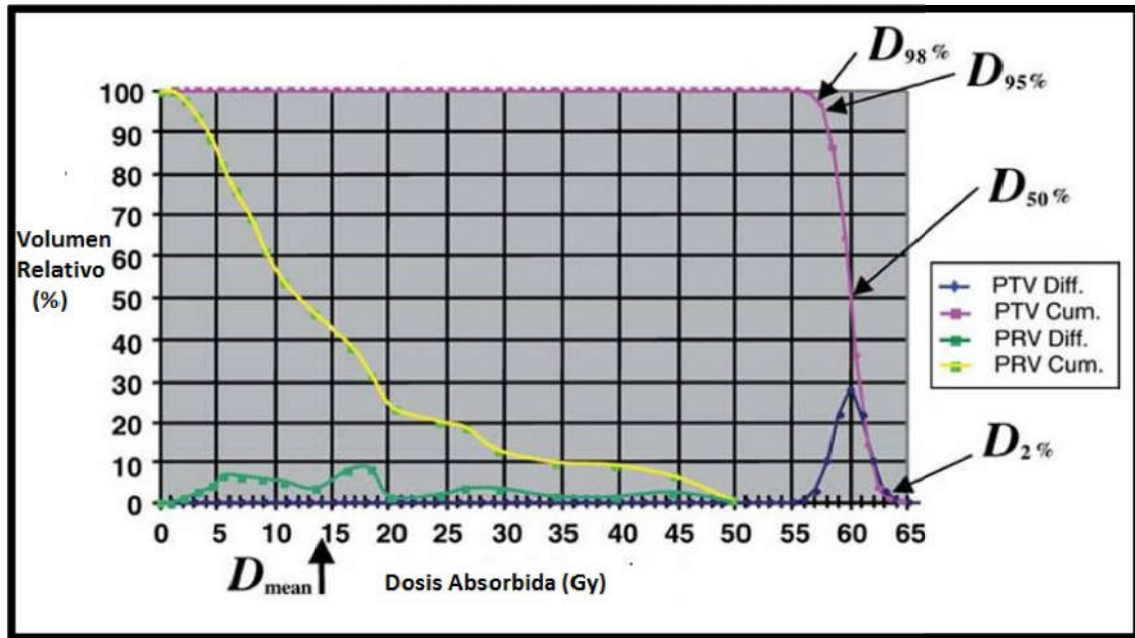


Figura 2.2: DVHs diferencial y sus correspondientes DVHs acumulativo. La dosis volumen métrica, $D_{\text{cerca-min}} = D_{98\%}$, $D_{95\%}$, $D_{50\%}$ (medio) y $D_{\text{cerca-max}} = D_{2\%}$ son indicado por el PTV [9]

Para IMRT se utiliza un sistema de planificación inversa. Es necesario la delimitación de los volúmenes, se procede a introducir en el sistema la dosis total del tratamiento junto con las restricciones de dosis y volumen que pueda llegar a algún órgano a riesgo en específico, estos parámetros de entrada conforman lo que se conoce como función objetivo y a partir de esos parámetros el sistema comienza un

proceso de cálculo e iteraciones basadas en el método de Monte Carlo para proporcionar un resultado en cuanto a una distribución de campos de tratamiento que satisfaga los parámetros de entrada que se establecieron. La finalidad de este método es manipular la dosis que se quiere obtener y luego se pasa al proceso de cálculo que llevará a la generación de un plan que cumpla con las restricciones [10].

El sistema de planificación inversa emplea técnicas de optimización que tratan de encontrar el mejor plan de tratamiento posible de acuerdo a los objetivos específicos y restricciones. Pero debido al gran número de parámetros en un tratamiento de radioterapia es poco práctico, así que se reduce parámetros mediante ciertos parámetros físicos y geométricos, un ejemplo particular son los números de campos y energía del haz. Si cada campo incidente es discretizado en un mapa de beamlets, entonces la planificación inversa consiste en determinar el mapa de beamlets óptimo o los pesos relativos de cada uno de ellos.

Representemos este fenómeno mediante una matriz $\mathbf{W}$, la cual contiene todos los pesos de los beamlets, mientras que la matriz de dosis calculadas en el paciente es $\mathbf{d}$, por lo tanto la distribución de dosis obtenida se expresa.

$$\mathbf{d} = \mathbf{D} \cdot \mathbf{W} \quad (2.2)$$

Donde $\mathbf{D}$ es una matriz que contiene toda la información de dosis fraccional por unidad de peso $\mathbf{W}$. Si reescribimos la ecuación (2.2) como una sumatoria, la dosis en el voxel i -ésimo puede ser expresada como:

$$d_i = \sum_{j=1}^M D_{ij} W_j \quad (2.3)$$

Donde j es el índice del beamlet y hay M beamlets en todos los haces usados. Una unidad de peso puede ser una unidad de fluencia del haz, tiempo de exposición o cualquier otra cantidad a la que la matriz $\mathbf{D}$ ha sido normalizada. Es importante resaltar que la planificación inversa trabaja mediante el método de la optimización, por lo que el problema de optimización para este caso, la función objetivo necesita

expresar una desviación global de voxel por voxel desde la dosis deseada, esta función objetivo incluye una suma ponderada de los cuadrados de las diferencias entre la dosis deseada y la actual.

La dosis deseada la definimos como la dosis de prescripción d_i^p en el voxel i -ésimo, basándonos en la ecuación (2.3) la cual d_i sea la misma o que difiera en un mínimo de d_i^p , es decir, lograr que d_i sea una buena representación de la dosis prescrita d_i^p . Por lo tanto podemos minimizar la siguiente función cuadrática objetivo:

$$F = \sum_{i=1}^N S_i (d_i - d_i^p)^2 \quad (2.4)$$

S_i , es el factor para el i -ésimo voxel y la suma es adquirida sobre un gran número N voxels en los que se considera la dosis. El factor S_i es un número adimensional la cual le permite al usuario asignar mayor valor a determinadas regiones del espacio que en otras. Este factor le permite al planificador de tratamiento elegir entre la importancia de obtener la dosis de prescripción tan cerca como sea posible en un volumen blanco, ya sea comprometiendo o protegiendo los órganos sanos a través de la distribución de la dosis en un volumen blanco. El PTV se introduce los parámetros de la planificación ya sea la dosis máxima y la dosis mínima. Para el proceso de los tejidos adyacentes se limita la dosis adecuada a partir del histograma dosis volumen.

2.2.2. Procesos de Optimización

La optimización es el método que permitirá aproximarnos al mejor resultado deseado, teniendo la mejor distribución de dosis con la fluencia de energía apropiada. El propósito de este sistema de optimización en radioterapia consiste en suministrar la máxima dosis absorbida en el PTV y que la menor dosis la reciba los órganos sanos.

Este sistema está basado en un algoritmo basado en un conjunto de restricciones intangible, es decir, limitaciones físicas tales como la prohibición de las intensidades de haz y restricciones en el tamaño o la dirección del haz. En la figura 2.3 se presentan 3 casos:

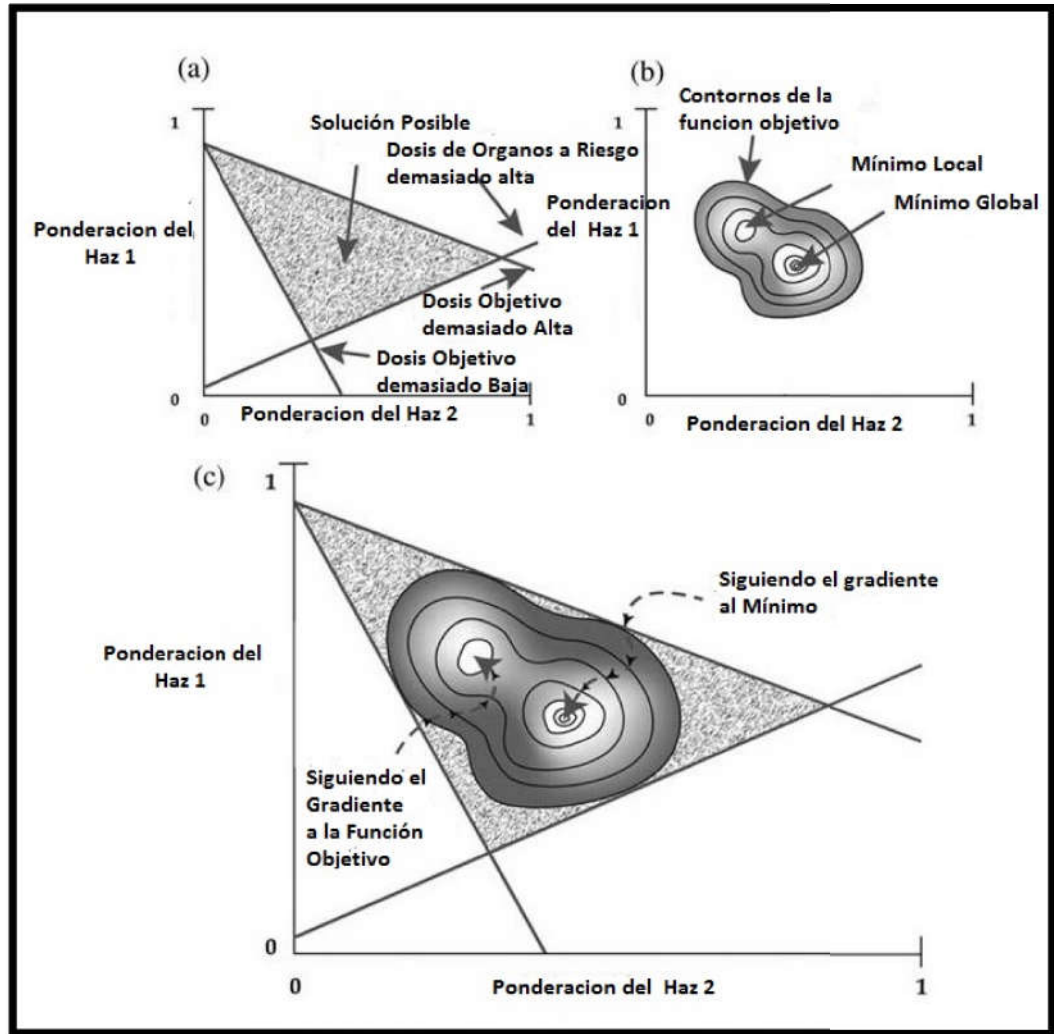


Figura 2.3: Ilustración de soluciones factibles y óptimas para un caso simple de sólo dos haces. Las ponderaciones para los dos haces definen un espacio de solución 2D. En IMRT, estos pueden ser diez de miles de ponderaciones de haces pequeños, por lo que el espacio de la solución tiene un alto número de dimensiones independientes.

[9].

- a) Esquema donde se ilustra dos ponderaciones de haz con direcciones de haz fijo, están limitados a una región de valores de la solución aceptables para varias dosis absorbidas de órganos elegidos.
- b) Este grafico representa las restricciones difíciles ligadas a un espacio de soluciones. Mientras que las restricciones flexibles definen un mínimo global o una solución mejor para una función objetivo dado. En este caso se indican dos mínimos, pero solo uno es un mínimo global, debido a que la función objetivo puede ser bastante compleja con varios parámetros, donde uno entra de manera no lineal, así que no es posible las soluciones en forma cerrada, por lo que se utilizan algoritmos sofisticados como descenso de gradientes, el recocido estocástico, algoritmos genéticos, Sin embargo, el espacio de la solución puede ser tan grande que un mínimo global no puede ser establecida en un tiempo realista. Básicamente este proceso explica porque durante la planificación de tratamiento no es posible la ubicación de campos opuesto, es decir, un campo anterior con un posterior.
- c) Este grafico representa un mínimo local aceptado, para este caso depende de las condiciones iniciales de partida, en la cual diferentes mínimos podría encontrarse a partir de la optimización.

2.2.3 Técnicas de IMRT

Existen tres formas en la que la radioterapia de intensidad modulada se clasifica, de acuerdo a los colimadores terciarios, entre ellas tenemos:

2.2.3.1 IMRT dinámica

Consiste en un movimiento continuo de las multiláminas al mismo tiempo en el que el equipo está irradiando, en esta técnica la velocidad de cada lámina varía, con el fin de modular la intensidad que debe ser entregada. Los pares de láminas deben ser enfrentadas, estas se desplazan independientemente y unidireccionalmente, cada lámina con una velocidad en función del tiempo. El movimiento de las láminas está bajo la manipulación de un computador que también hace monitoreo de las posiciones de las láminas.

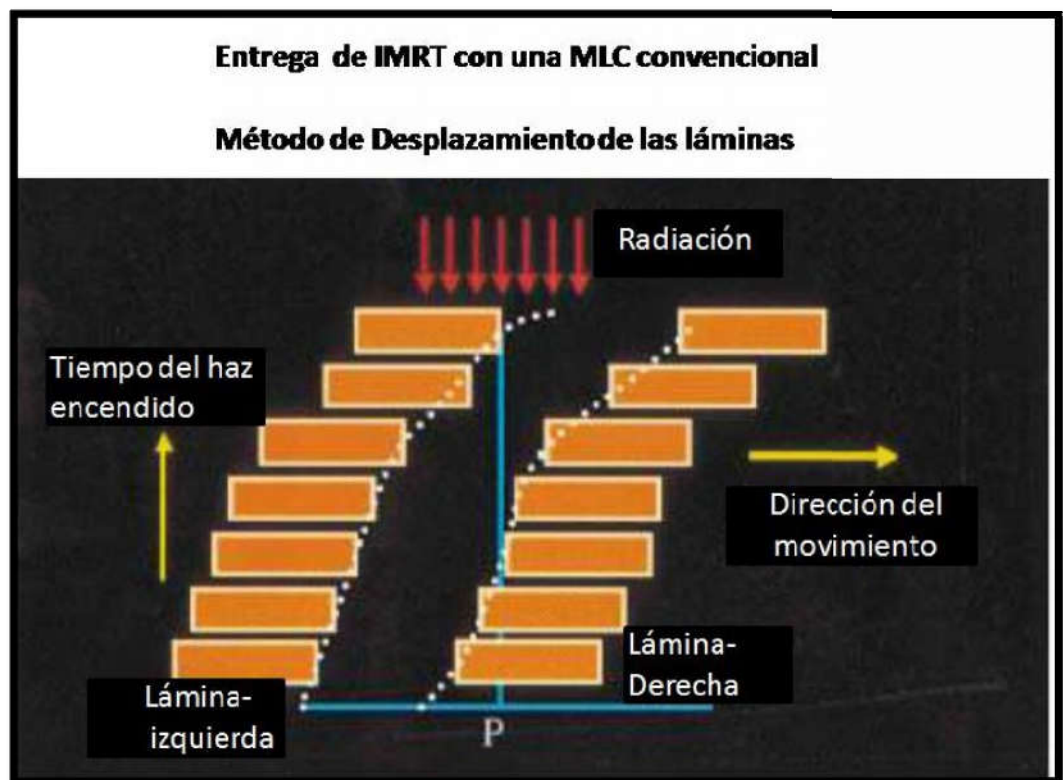


Figura 2.4: Representación gráfica dinámica de la MLC [10]

De acuerdo a la apertura de campo, si la lámina izquierda se desplaza con velocidad V_I y que la de la derecha con una velocidad V_D . Entonces si nos referimos a este par, la intensidad primaria en x está dada por:

$$I(x) = T_I(x) - T_D(x) \quad (2.5)$$

Tenemos que $T_I(x)$ es el tiempo en que la lámina izquierda llega a la posición x y $T_D(x)$ es el tiempo en el que la lámina derecha llega a su posición x , la intensidad y el tiempo están en las mismas unidades debido a que hay una proporcionalidad por un factor de salida en la máquina. Si diferenciando la ecuación (2.5) nos queda:

$$\frac{dI(x)}{dx} = \frac{1}{V_I(x)} - \frac{1}{V_D(x)} \quad (2.6)$$

Para reducir el tiempo de tratamiento, la solución óptima es desplazar las láminas a la máxima velocidad V_{max} y modular la intensidad con la lámina más lenta.

Si el gradiente de perfil $dI(x) = dx = 0$

Por lo tanto las dos velocidades deberán ser iguales y con un valor de V_{max} . Si el gradiente es positivo la velocidad de la lámina derecha es más alta que la lámina izquierda y llevada a un valor de V_{max} , de igual manera si el gradiente es negativo entonces la velocidad de la lámina izquierda se ajusta a V_{max} . Por lo tanto la velocidad de la lámina más rápida se ajusta a V_{max} .

La velocidad de la lámina lenta puede determinarse de la siguiente manera:

$$V_D(x) = V_{max} \quad (2.7)$$

$$V_I(x) = \frac{V_{max}}{1 + V_{max} \left(\frac{dI(x)}{dx} \right)} \quad (2.8)$$

$$\frac{dI(x)}{dx} \geq 0 \quad (2.9)$$

Para:

$$V_I(x) = V_{max} \quad (2.10)$$

$$V_D(x) = \frac{V_{max}}{1 - V_{max} \left(\frac{dI(x)}{dx} \right)} \quad (2.11)$$

$$\frac{dI(x)}{dx} < 0 \quad (2.12)$$

2.2.3.2 IMRT estática

Se caracteriza por tener una posición fija de la multiláminas al momento de la irradiación, conociéndose como un elemento o subcampo y el colimador multiláminas va adquiriendo diferentes formas o segmentos para cada campo de tratamiento; normalmente entre 2 y 10 subcampos. Donde cada uno de estos subcampos tiene una intensidad uniforme. Básicamente consiste el haz de radiación solo está activo cuando las láminas del MLC se encuentran en reposo en cada una de las posiciones del subcampo prescrito. No hay movimiento de láminas cuando el haz de radiación está activo.

2.3. Radioterapia con Arco Volumétrico VMAT

Es una técnica más sofisticada de radioterapia, entrega una distribución de dosis en 3D. Además incorpora dos nuevos factores; la tasa de dosis y la rotación del gantry, con una rotación hasta 360° del gantry del acelerador alrededor del paciente. Esto se logra gracias a un algoritmo incorporado en su sistema de planificación.

Cedric Yu [11], utilizó el colimador multiláminas para dar forma al haz de manera dinámica, mientras que el gantry rotaba y utilizaba múltiples arcos

superpuestos, Cada arco entregaba un subcampo de intensidad modulada en cada ángulo.

La ventaja de este método es que permite entregar el tratamiento en menor tiempo posible debido al movimiento simultáneo tanto del gantry y los colimadores multiláminas reducen el tiempo de la entrega de dosis.

2.4. Análisis de Supervivencia

Las enfermedades cancerígenas indierentemente la patología que sea requiere de estudios, es decir, un análisis basado en el tiempo de evolución del paciente, tal como es el período que vive un paciente con una enfermedad desde el diagnóstico hasta producirse alguna particularidad o evento de interés, bien sea en el inicio o en la culminación, básicamente es el tiempo transcurrido hasta un suceso. Entre estas respuestas tenemos [12]:

- **Variable Cualitativa** consiste en evaluar si se ha producido o no algún suceso, ya sea muerte, recidiva, aparición de una complicación o un nuevo síntoma.
- **La variable cuantitativa o numérica** es el tiempo que ha durado para producirse alguna sintomatología.

Esta teoría está enfocada a los métodos de análisis de supervivencia, cuyo propósito es analizar el tiempo que ha transcurrido desde el comienzo del seguimiento hasta producirse una respuesta, también se conoce como análisis binario. Además existen ocasiones que el tiempo de supervivencia tiene característica que lo hacen incompatible con los análisis estadísticos, ya sea por la información truncada, (individuos censurados), son aquellos individuos que se le termina el seguimiento por un motivo distinto del desenlace. El método más habitual es el método de Kaplan-Meier.

2.4.1. Método de Kaplan Meier

Es una estimación enfocada en aquellos individuos que se van antes de la finalización de un estudio, se asume que se habría comportado de la misma forma de aquellos que permanecieron en el estudio hasta el final, entonces se dice que el evento terminal es independiente para cada paciente, por lo tanto no está basado en una distribución particular, es decir, parámetros como la media, desviación estándar, etc.

Este método se calcula mediante la probabilidad de supervivencia en un tiempo $t_{(i)}$, aplicando la ley multiplicativa de la probabilidades, la cual es el producto de la probabilidad de sobrevivir hasta el momento anterior $t_{(i-1)}$, por la probabilidad condicionada de sobrevivir en un tiempo $t_{(i)}$ si se ha sobrevivido hasta el tiempo $t_{(i-1)}$. La supervivencia en un tiempo t se define como:

$$S_t = \sum \frac{S_i}{n_i} \quad (2.13)$$

S_i Son los supervivientes en el tiempo $t_{(i)}$

n_i Son los que están a riesgo de fallecer al inicio del tiempo $t_{(i)}$

2.5. Antecedentes

Los daños en los nervios periféricos, como es el caso del plexo braquial pueden inducir neuropatía periférica, perjudicando la conexión de los mensajes entre el cerebro y el resto del cuerpo, es decir, ocasiona daño a los axones que son los encargados de enviar la información, la pérdida de la vaina de mielina (desmielinización) es la que estimula la interrupción de los impulsos nerviosos, pero estas consecuencias conllevan a lo que es la parestesias en las extremidades superiores. Se han reportado estudios en que la parestesia por causa de la radioterapia no es confiable, esta sintomatología se puede confundir con pacientes que se le han realizado disección axilar o por alta dosis de quimioterapia [13].

Las lesiones celulares después de un esquema de radioterapia, es variable de acuerdo al tejido. Para los casos que presentan efectos secundarios en un periodo después de 6 meses de la radioterapia, se considera complicaciones crónicas, debido al agotamiento de las células que proliferan lentamente y también la lenta renovación celular, por ejemplo (células de Schwann) tejido del sistema nervioso periférico.

La radioterapia en los nervios periféricos puede inducir plexopatía, por lo general se caracteriza por dolor, disminución del movimiento o la sensibilidad al hombro y todo lo referente a las extremidades superiores. El riesgo de plexopatía depende de la dosis de radiación total, el fraccionamiento de la dosis, el volumen irradiado, enfermedad subyacente, terapias concurrentes, y las técnicas de tratamiento.

Existe varias patologías en la cual se irradia el plexo braquial, como son los tumores malignos en cabeza y cuello (laringe, senos paranasales, nasofaringe, orofaringe, glándulas salivares y tiroides), linfomas a la altura del cuello, carcinoma ductal infiltrante de mama, pero la que tiene mayor incidencia estadísticamente es el cáncer de mama con ganglios linfáticos supraclaviculares. Para cada una de estas patologías se usa una variedad de dosis de prescripción, las cuales se consideran

óptimas para producir el mayor control tumoral y al mismo tiempo, un riesgo mínimo de complicaciones. La dosis de radiación necesaria para controlar tumores es comúnmente cerca del valor tolerado por los tejidos normales. Por lo tanto, el nivel de morbilidad del tejido normal a menudo determinará la tasa de curación que pueden lograrse.

2.5.1. Artículos de plexopatía braquial en pacientes con cáncer de mama

De acuerdo al estadio del cáncer de mama dependerá la supervivencia del paciente, actualmente dan radioterapia en la región de la fosa supraclavicular cuando hay presencia de un ganglio linfático positivo, mientras que anteriormente era estándar, aplicar radioterapia a nivel de la fosa supraclavicular después de al menos 4 ganglios linfáticos [14]. Lundstedt D y colaboradores en el 2012 reportaron: *la radioterapia en la región de la fosa supraclavicular puede causar toxicidad tardía del plexo braquial (neuropatía) y edema* [15].

Un estudio publicado en enero del 2015 [16], se encontró que el 13% de las mujeres presentó parestesias sin radioterapia con disección axilar, mientras que el 25% de las mujeres reportó parestesia después de la radioterapia dirigido en la fosa supraclavicular con un $V_{40\text{ Gy}} \geq 13,5\text{ cm}^3$. Por lo tanto las mujeres que tienen una dosis máxima para el plexo braquial de $\geq 55\text{ Gy}$ tuvieron una incidencia del 25% de parestesias, con un riesgo relativo de 1,86. En relación a esta publicación Pierce y colaboradores reportaron una incidencia de 1,3% entre los pacientes que recibieron una dosis axilar total de $<50\text{ Gy}$ en comparación con el 5,6% entre las mujeres que recibieron $> 50\text{ Gy}$ [17].

De acuerdo a lo reportado por Johansson [18], la incidencia de plexopatía braquial entre los pacientes tratados por cáncer de mama es del 39% a los 5 años de

seguimientos y se acercó a casi el 50% entre los supervivientes a 30 años debido a que las neuropatías periféricas incrementa con el seguimiento.

Por otro lado hay otro estudio donde mencionan que la plexopatía braquial inducida por radioterapia es baja para lesiones de mama incluyendo la axila para fraccionamientos convencionales, con dosis de 45 a 60 Gy en la fosa supraclavicular, las investigaciones arroja plexopatía entre 1- 6% para pacientes con disección axilar y quimioterapia. [19]. Sin embargo una prueba aleatoria de la START por sus siglas en inglés “estandarización de la radioterapia de mama” los tratamientos hipofraccionados dirigido al campo de la fosa supraclavicular con una dosis total de 40 Gy en 15 aplicaciones de 2,67 Gy/día, arrojaron que de 82 pacientes ninguno de estos desarrollaron plexopatía braquial [20].

2.5.2. Artículos de plexopatía braquial en pacientes de cáncer de cabeza y cuello

En las referencias anteriores se reflejaron que a partir de cierta dosis para patologías de cáncer mama tiene un efecto adverso en el plexo braquial, mayor aun son las consecuencias para los tratamientos de cabeza y cuello donde la dosis de prescripción oscila entre 60 y 70 Gy, es imprescindible considerar las limitaciones de dosis en el plexo braquial, la cual dependerá de la ubicación de la lesión, es decir, para la región donde se involucre toda la enfermedad, se limita la dosis máxima en el plexo braquial a 60 Gy, mientras que para la región no afectada la dosis máxima en el plexo braquial a 54 Gy. Entonces las restricciones de la dosis de tolerancia al plexo braquial son consideradas de acuerdo a la ubicación del tumor y los puntos calientes en sus correspondientes raíces nerviosas. Aunque si hay presencia de ganglios linfáticos positivos a nivel IV y la zona supraclavicular, en estos casos es difícil colocar la restricción de la dosis en el plexo braquial, así que estos casos se acepta el riesgo potencial de plexopatía braquial con la finalidad de proporcionar un control local al tumor en un paciente curable [21].

En la figura (2.5) se describen las curvas de isodosis en una planificación de Radioterapia de Intensidad Modulada IMRT, siendo común para los tratamientos de cabeza y cuello. La Radioterapia de Intensidad Modulada es una técnica que requiere de restricciones de dosis y volumen, ya que está basado en la fluencia no uniforme.

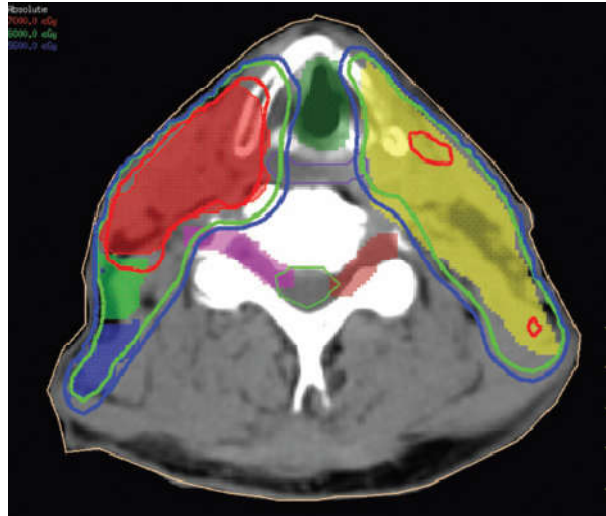


Figura 2.5: Curvas de isodosis de un paciente de cabeza cuello planificado en IMRT. [21]

Las curvas de isodosis descrita en la figura anterior, abarcan ambos lados donde emergen las raíces nerviosas del plexo braquial. Los ganglios del lado derecho del cuello reciben una dosis de 70 Gy, mientras que la dosis máxima de radiación al plexo braquial es de 60 Gy. Las estructuras anatómicas delimitadas en la imagen viene dada con los colores: magenta (raíz nerviosa del lado derecho), marrón (raíz nerviosa del lado izquierdo), verde oscuro (laringe), verde (médula) y azul (nivel ganglionar II).

Conforme a lo publicado por Emami [22] la dosis de tolerancia corresponde a 60 Gy para el conjunto, 61 Gy por dos tercios, y 62 Gy para un tercio del plexo braquial. No obstante los Protocolos del Grupo Oncológico de Radioterapia RTOG recomiendan perseverar la dosis PB <60-66 Gy para los pacientes tratados con radioquimioterapia concomitante con fraccionamiento convencional. Estos reportes están basados para los pacientes con cáncer de pulmón y cáncer de cabeza y cuello, donde

las dosis de prescripción son más altas, en comparación con el cáncer mama [23]. Mientras que la Sociedad Francesa Oncología de Radioterapia recomienda mantener la dosis del PB < 55 Gy [24].

Chen, Hall y colaboradores en el 2011 [25] reportaron que la dosis en el PB es mayor en el tratamiento de intensidad modulada en comparación con la radioterapia convencional CRT, utilizando el atlas del RTOG se delimitó el plexo braquial de 10 pacientes de cáncer de cabeza y cuello de estadios avanzados, con la finalidad de comparar la dosis- volumen en el plexo braquial entre los planes de tratamiento generados por IMRT y la radioterapia convencional, la cual el volumen irradiado del plexo braquial a través de IMRT versus CRT, fueron los siguientes: V_{50} (56% vs 34%); V_{60} (19% vs 9%); V_{66} (9% vs 3%) y V_{70} para ambas técnicas arrojó 0%. Particularmente este estudio demuestra claramente que la dosis en el plexo braquial es significativamente mayor en los pacientes sometidos con IMRT en comparación con CRT para el cáncer de cabeza y cuello, estos resultados deben servir como restricción al plexo braquial y así indicar que la incidencia de plexopatía braquial inducida por la radioterapia puede aumentar con el uso de esta tecnología [25].

Otro caso particular para esta patología en la cual reportaron plexopatía braquial, síntomas tales como: entumecimiento, hormigueo, debilidad motora y atrofia muscular, fue para un 12% de los pacientes sometidos a radioterapia en el que la dosis a 70 Gy fueron significativas en el plexo braquial. [26]. Se tiene otro estudio en que los pacientes no presentaron ninguna sintomatología en el plexo braquial, esta eventualidad es para pacientes que han recibido tratamiento radiante con y sin quimioterapia con una dosis promedio de 68,70 Gy y una dosis media de 69,50 Gy, para un volumen del plexo braquial ipsilateral $\leq 5\%$, ya que el volumen promedio del plexo braquial ipsilateral para una dosis promedio de 70 Gy, el volumen irradiado fue de 1,4cc, mientras que para 75 Gy, el volumen irradiado fue 0,24cc, por lo que es un volumen muy insignificante de acuerdo a lo tolerado por estos nervios [27].

Por otro lado existe un estudio de cabeza y cuello en la que no reflejan consecuencias desfavorables en el plexo braquial, también con la misma dosis de 70 Gy, para este análisis se consideró un seguimiento de 56 meses, utilizando como material de apoyo un cuestionario en la que el 12% de los pacientes reportaron síntomas positivos. Es importante resaltar que el 40% recibieron tratamiento radiante con la técnica 3D conformada, con un fraccionamiento de 2,12Gy, mientras que un 62% recibieron tratamiento con la técnica de IMRT, con fraccionamiento convencional de 2Gy [28].

Hoy en día la dosis de tolerancia del plexo braquial de acuerdo a lo reportado por Emami [22] considera un riesgo del 5% de desarrollar plexopatía braquial inducida por la radioterapia a los 5 años cuando el volumen ocupa un tercio, dos tercios e incluso todo el plexo braquial para una dosis máxima del plexo braquial de 60 Gy.

2.5.3. Plexopatía braquial inducida por la quimioterapia

La neuropatía periférica inducida por la quimioterapia es uno de los tantos efectos secundarios que conllevan estos medicamentos, como la presencia de signos o síntomas de la disfunción de nervios periféricos, ya sea somática o autónoma, estas consecuencias es por causa a los agentes quimioterapéuticos. Cabe destacar que el sistema nervioso periférico es muy sensible a los efectos tóxicos de muchos agentes antineoplásicos. Así como la radioterapia al primer mes después del tratamiento los efectos son mayores en comparación a los 6 meses después del tratamiento tal cual ocurre con la quimioterapia, después del tratamiento la prevalencia de neuropatía periférica es mayor después de los meses del tratamiento [29].

De acuerdo al estilo de modalidad, los tratamientos de quimioterapia se pueden aplicar de varias formas, ya sea la patología y estadio:

2.5.3.1. Quimioterapia Adyuvante:

Este tipo de quimioterapia se emplea como una segunda opción, luego de un tratamiento inicial, bien sea la cirugía, este caso es particular para disminuir la diseminación a distancia del cáncer, según la estadística se basa sobre el riesgo de recurrencia tras un tratamiento local solo. Actualmente se considera como un estándar para muchos tipos de tumores, en especial para los tumores de cáncer de mama y los de colon de estadios temprano.

2.5.3.2. Quimioterapia Neoyuvante:

Es el que utilizan la quimioterapia como primer método de tratamiento, es decir, antes de la cirugía y de la propia radioterapia, su finalidad es evaluar la efectividad en vivo del paciente. Este tipo de tratamiento son efectivos para disminuir el tamaño tumoral y así poder realizar una buena cirugía hasta incluso en la radioterapia, las patologías más comunes para este método es el cáncer anal, de vejiga, mama, pulmón, esófago, laringe y sarcoma óseo.

2.5.3.3. Quimioterapia Concomitante o Recurrente:

Este tipo se administra conjunto con la radioterapia, con el propósito de potenciar el efecto de la radiación o de actuar espacialmente con ella, mejor potencia el efecto local de la radiación y actuar de forma sistémica con la quimioterapia.

Este tipo de quimioterapia son las más comunes, pero existen otras como la paliativa y la de conversión que se aplica para enfermedades avanzadas o que no se vayan a intervenir quirúrgicamente.

La quimioterapia contribuye en los síntomas de plexopatía debido a la neuropatía periférica que puede llegar a ocasionar las altas dosis de quimioterapia y

sus esquemas de tratamientos [30]. Entre los fármacos que se ven involucrados tenemos:

- **Cisplatino:** Este medicamento tiene efectos adversos para dosis superiores a 400 mg/m^2 . Los síntomas consisten en parestesias, ataxia, pérdida de sensibilidad.
- **Oxaliplatino:** Puede ocasionar neuropatía periférica ya sea aguda y crónica. La neuropatía crónica se presenta con dosis superiores a 540 mg/m^2 . Su intensidad puede afectar actividades de la vida diaria como el manejo de objetos y la escritura.

Por otra parte existe otros fármacos que suele manifestar neuropatía periférica como es: los taxanos y epotilonas son comunes en el cáncer de mama. Estos suelen provocar neuropatía periféricas de grado 3 o 4 en un 30% de los pacientes tratados con taxanos, aunque su complicación no es muy clara, la más estudiada es la secundaria al uso de los taxones, la cual viene siendo más sensitiva y a su vez más frecuente con paclitaxel, su incidencia está relacionada con la dosis por ciclo (dosis de 175 mg/m^2 produce una alta tasa de neurotoxicidad en comparación de dosis menores, siendo de 250 mg/m^2 paclitaxel limitante de dosis en un 70% de pacientes.

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

Este capítulo consiste en describir el estudio retrospectivo de 101 pacientes tratados en el Servicio de Radioterapia la Trinidad, los pacientes seleccionados fueron tratados durante el periodo de enero 2008 hasta diciembre del 2015 con un potencial acelerador de 6MV.

Empleando como método de apoyo el seguimiento de los pacientes a través de las historias. Mientras que para la identificación de los nervios del plexo braquial fue a partir de un atlas para la localización exacta.

3.1. Materiales y Métodos

1. Población: 101 pacientes tratados con radioterapia con 6 MV en el Servicio de Radioterapia La Trinidad, Centro Médico Docente La Trinidad.
2. Sistema de planificación de tratamiento eclipse. Versión 10.0. año 2010.
Usando la herramienta (DVH)
3. Historias médicas y cuestionario.

Para este estudio se clasificó la población por diferentes patologías:

- **Cáncer de mama**, donde se incluya una o ambas fosa supraclaviculares, es decir, estadios avanzados tales como II-A, II-B, III-A, III-B, III-C y IV. Cabe destacar que la población está constituida por paciente con mastectomía radical, parcial y con reconstrucción de piel, así como también con disección ganglionar.
- **Cáncer de cabeza y cuello**, para este caso se tomaron en cuenta laringe de estadio avanzado, específicamente a partir de estadio II, otros cáncer como hipofaringe, orofaringe, nasofaringe y tiroides. Para estas enfermedades se incluía una o ambas fosa supraclaviculares de acuerdo la extensión del tumor.

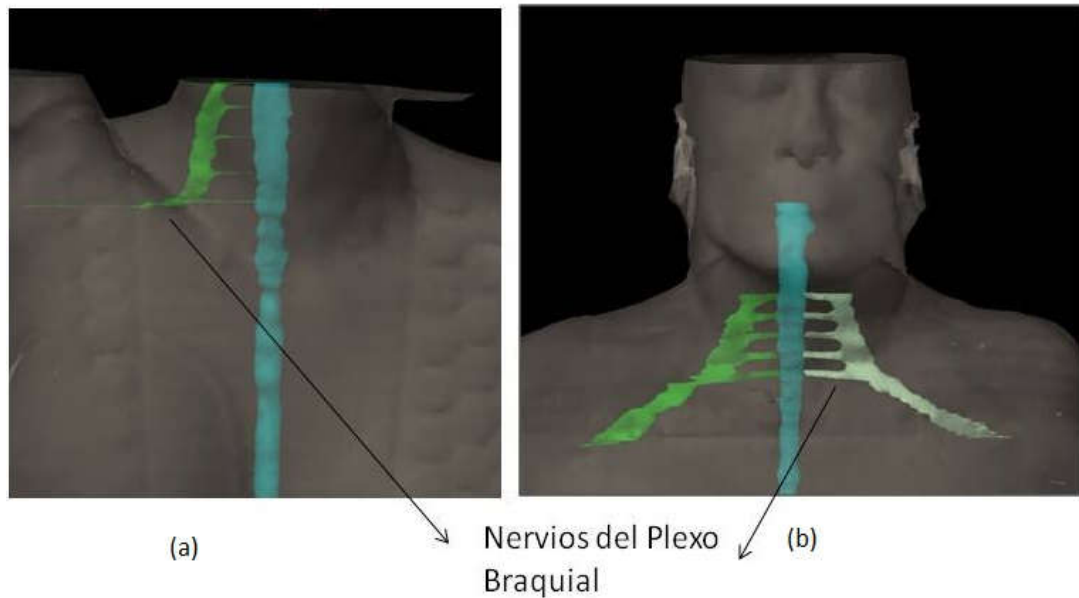


Figura 3.1: (a) Nervios del plexo braquial en cáncer de mama incluyendo fosa supraclavicular derecha. (b) Nervios del plexo braquial en cabeza y cuello. [Sistema de planificación de tratamiento eclipse]

Se realizó una estadística descriptiva de una población de 101 pacientes, revisando cada historia y reportando en la data:

- Datos personales
- Edad
- Sexo
- Teléfonos para la localización
- Patología
- Fecha de inicio
- Fecha de culminación
- Fecha de diagnóstico
- Tipo de tratamiento de radioterapia (3D e intensidad modulada)
- Reducción de tratamiento

- Tratamiento con quimioterapia y qué tipo de quimioterapia
- Cirugía (si tiene o no disección ganglionar)
- Tratamiento con Yodo-131
- Dosis (dosis total, dosis por fracción, dosis en las raíces del plexo braquial)
- Complicaciones tanto aguda como tardías
- Recaída (fecha de la recaída, recaída local o a distancia y respuesta de la recaída)
- Fecha del último control
- Grado de plexopatía

Se clasificaron los pacientes que recibieron tratamientos como cirugía, quimioterapia y también tratamiento con Yodo-131, aunque el tratamiento con Yodo-131 en la literatura no se menciona como uno de los tratamientos de radioterapia que puede inducir plexopatía, pero sin embargo se ve expuesto como órgano a riesgo el plexo braquial. Por otro lado en la muestra se considera ambas técnicas de tratamientos de radioterapia, donde la técnica de planificación de tratamiento para cáncer de mama es radioterapia conformada tridimensional, mientras que para el cáncer de cabeza y cuello tienden a utilizar las 3 técnicas de tratamientos, ya sea radioterapia conformada tridimensional y las técnicas avanzada como es el caso de la radioterapia de intensidad modulada, como IMRT o VMAT.

Para la reproducibilidad del tratamiento de los 101 pacientes, estos fueron simulados en un tomógrafo ubicado en el servicio de imagenología de IDACA ubicado en el Centro Médico Docente la Trinidad, Caracas. Para las patologías de mama se utiliza un soporte especial ver figura (3.2). Mientras que para los tratamientos de cabeza y cuello se utilizaron máscara larga termoplástica ver figura (3.3).



Figura 3.2: Simulación para los tratamientos de cáncer de mama



Figura 3.3: Simulación para los tratamientos de cabeza y cuello

La planificación de tratamiento se llevo a cabo mediante el sistema de planificación de tratamiento eclipse versión 10.0. Este estudio retrospectivo se realizó con pacientes en que la dosis de prescripción de tratamiento es a partir de 50 Gy.

3.2. Delimitación del Plexo Braquial

La identificación de las raíces nerviosas que forman el plexo braquial fue delimitada a través del material de apoyo del protocolo RTOG 0618 por sus siglas en ingles (Grupo Oncológico de Radioterapia) [31], este protocolo requiere de la delimitación de las raíces del plexo braquial, utilizando tanto la arteria subclavia y axilar como sustituto para una mejor localización en los cortes axiales de la tomografía computarizada.

De acuerdo a los conocimientos anatómicos descritos anteriormente, podemos determinar donde se origina los nervios del plexo braquial mediante el corte sagital de una TC de cabeza y cuello, en la figura 3.4 se puede apreciar los limites superior, originándose entre los cuerpos vertebrales C4-C5 e inferiormente hasta los cuerpos vertebrales T1-T2.

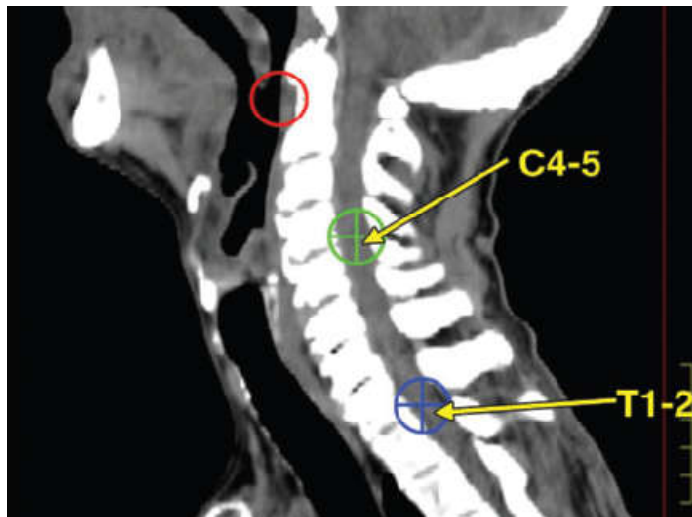


Figura 3.4: identificación del origen de los nervios a partir de un corte sagital de una TC de cabeza y cuello

El método clave para identificar el plexo a través del corte axial en una TC es saber identificar los músculos del escaleno medio y escaleno anterior, así como también la vena yugular, la arteria carótida, la vena subclavia y la arteria tanto subclavia como axilar. Ver figuras 3.5.

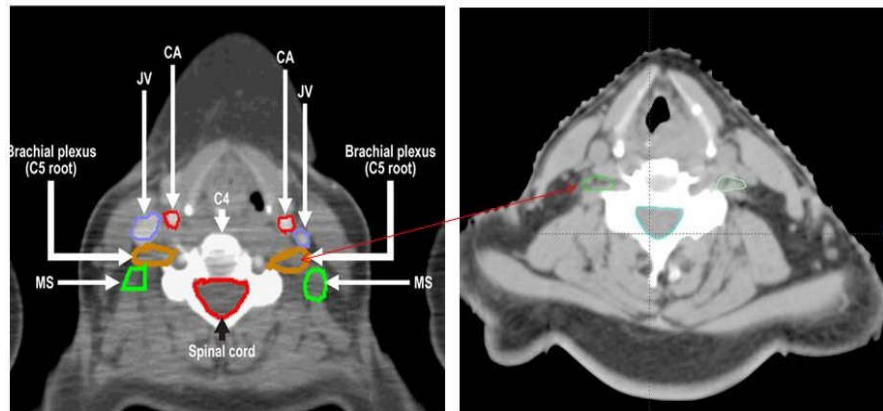


Figura 3.5.a: Delimitación de la primera raíz que forma el plexo braquial de acuerdo ROTG 0618 (Izq). Delimitación de un paciente tratado con cáncer de cabeza y cuello (Der)

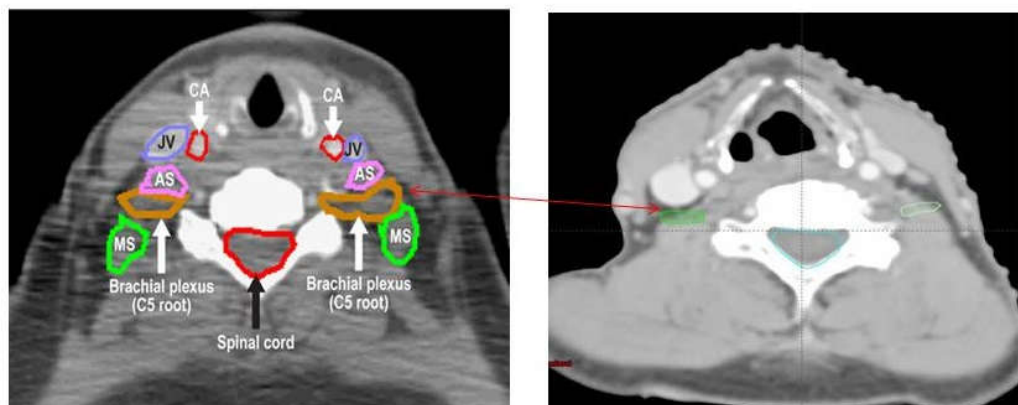


Figura 3.5.b: Delimitación de la segunda raíz que forma el plexo braquial de acuerdo ROTG 0618 (Izq). Delimitación de un paciente con cáncer de cabeza y cuello (Der)

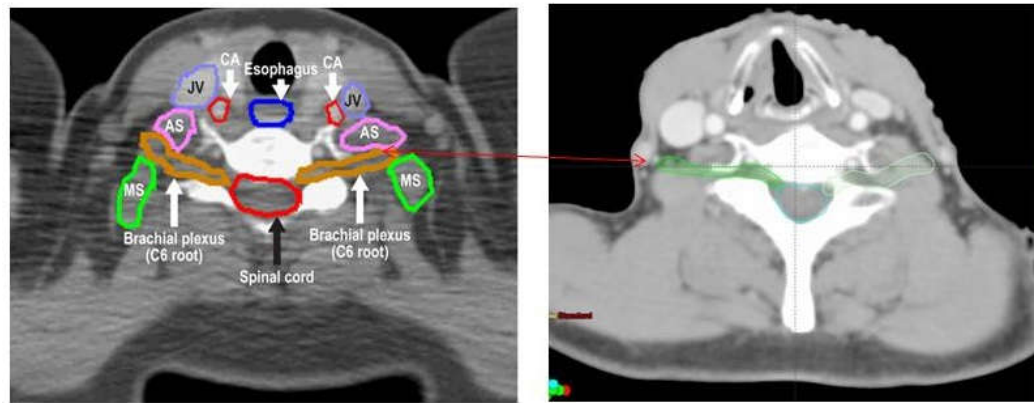


Figura 3.5.c: Delimitación de la tercera raíz que forma el plexo braquial de acuerdo ROTG 0618 (Izq). Delimitación de un paciente con cáncer de cabeza y cuello (Der)

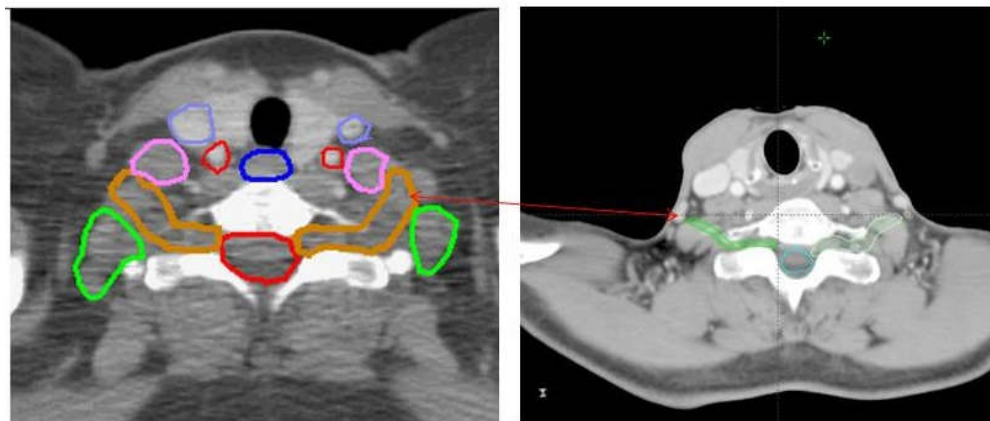


Figura 3.5.d: Delimitación de la cuarta raíz que forma el plexo braquial de acuerdo ROTG 0618 (Izq). Delimitación de un paciente con cáncer de cabeza y cuello (Der)

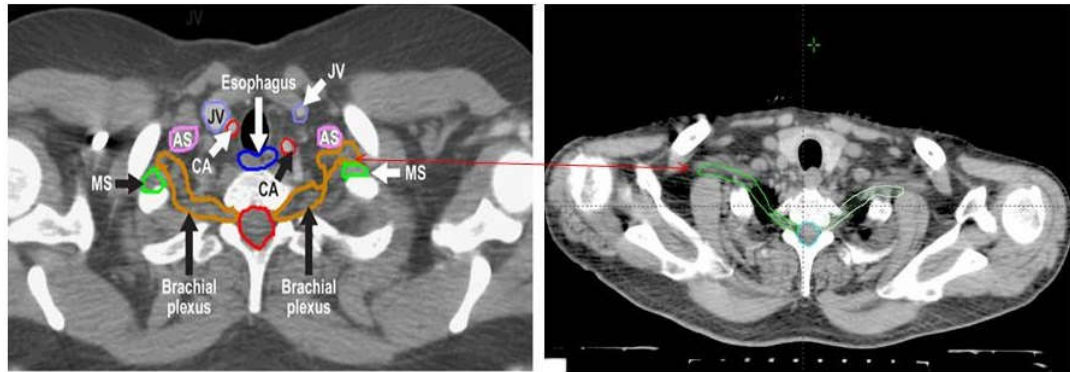


Figura 3.5.e: Delimitación de la quinta raíz que forma el plexo braquial de acuerdo ROTG 0618 (Izq). Delimitación de un paciente con cáncer de cabeza y cuello (Der)

Cada una de las figuras 3.5 se puede apreciar por donde atraviesa las raíces que forman el plexo braquial, por encima de dichos nervios tenemos vena yugular y la arteria carótida, mientras que por debajo se encuentra ubicado el músculo escaleno anterior, esta descripción forma parte de los agujeros neuronales a nivel C4-C5. Pero sin embargo estos nervios siguen descendiendo por cada vertebra y el contorno del espacio entre los músculos escaleno anterior y medio hasta llegar al espacio de la primera vertebra torácica y segunda torácica. Además se aprecia como las raíces pasan por detrás de la clavícula y desplazándose por debajo de la vena subclavia. En el corte coronal de la figura 3.6 se visualiza la forma que adquiere la delimitación del plexo braquial.

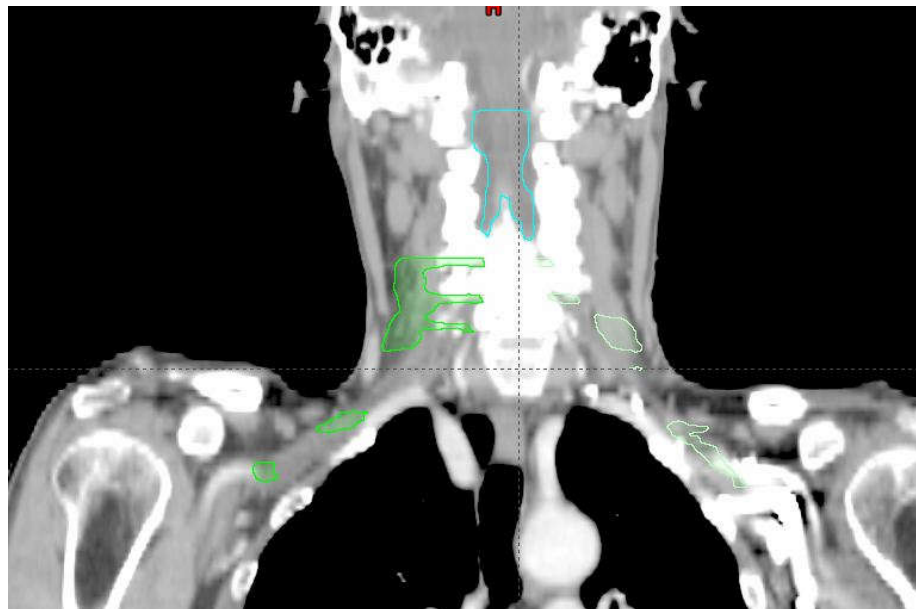
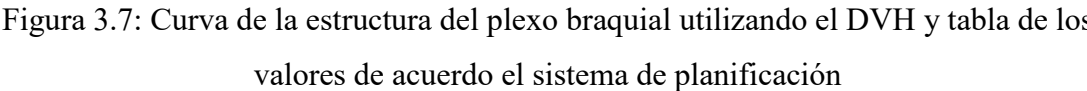


Figura 3. 6: Corte coronal de los nervios que forman el plexo braquial

3.3. Adquisición de la Dosis del Plexo Braquial

Una vez delimitada las raíces nerviosas tanto derecha e izquierda que conforman el plexo braquial en la tomografía computarizada, se procede utilizar el plan de tratamiento o el plan suma de los distintos planes (planes de tratamientos que fueron modificados). El sistema de planificación de eclipse versión 10.0 tiene como herramienta el histograma dosis volumen, cuya finalidad es obtener la información de los valores de dosis que recibe estos filamentos nervios.



- Dosis mínima de la raíz derecha en Gy
- Dosis mínima de la raíz izquierda en Gy
- Dosis máxima de la raíz derecha en Gy
- Dosis máxima de la raíz izquierda en Gy
- Dosis media de la raíz derecha en Gy
- Dosis media de la raíz izquierda en Gy
- Dosis de la raíz derecha que recibe 50 Gy en % de volumen

- Dosis de la raíz izquierda que recibe 50 Gy en % de volumen
- Dosis de la raíz derecha que recibe 60 Gy en % de volumen
- Dosis de la raíz izquierda que recibe 60 Gy en % de volumen
- Dosis de la raíz derecha que recibe 70 Gy en % de volumen
- Dosis de la raíz izquierda que recibe 70 Gy en % de volumen

Una vez obtenida cada una de estas dosis en la data, se permitirá evaluar la cantidad de dosis que recibió cada paciente y si tiene relación al momento de manifestar una sintomatología respecto a parestesia. Para esta metodología se revisa la historia de cada paciente para reportar si los pacientes han manifestado efectos tempranos y tardíos que involucren al plexo braquial y así mismo se plantea contactar toda la muestra de pacientes vía telefónica para la aplicación del siguiente cuestionario:

Cuestionario para pacientes que han sido tratados con radioterapia con un potencial acelerador de 6MV para las patologías de cáncer de mama, tiroides y cabeza y cuello donde se involucre el plexo braquial.

1. ¿Ha notado algún cambio en el brazo o la mano desde que terminó la radioterapia?

(SI) (NO)

En caso afirmativo, de qué lado? En qué tiempo?

(Derecha)	(Izquierda)	Observación:	_____
Antes de los 6 meses	Después de los 6 meses		_____

2. ¿Tiene algún dolor en el brazo o en la mano?

(SI) (NO)

Si es así, el rango de este dolor en una escala de 1 (mínimo) a 4 (muy fuerte):

Escala: Observación: _____

3. ¿Tiene usted algún entumecimiento u hormigueo en las manos o los dedos?

(SI) (NO) Observación: _____

4. ¿Tiene algún problema arrastre y levantamiento de objetos con el brazo?

(SI) (NO) Observación: _____

5. ¿Tiene problemas con los dedos como con la escritura o desenroscar una botella?

(SI) (NO) Observación: _____

El cuestionario expuesto anteriormente fue revisado por un médico radioterapeuta del Servicio de Radioterapia la Trinidad, precisamente para obtener la información detallada de parestesia debido a su experiencia clínica. Por otro lado en la data se especifico de acuerdo la sintomatología del paciente el grado de plexopatía comparándola con el porcentaje del volumen irradiado de las raíces. La clasificación de los grados de plexopatía fue determinado por Fehlauer y colaboradores [32].

- **Grado 1:** Leves déficits sensoriales, sin dolor, sin tratamiento requerido.
- **Grado 2:** Moderados déficits sensoriales, dolor tolerable, leve debilidad en el brazo.
- **Grado 3:** Parestesia continuo con parestesia incompleta, requiere medicación para el dolor.
- **Grado 4:** Parestesia completa, un dolor insoportable, atrofia muscular, requiere medicamentos para el dolor regularmente.

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y RESULTADOS

El propósito de este capítulo es describir el análisis de una población de 101 pacientes retrospectivos de radioterapia con técnicas de radioterapia conformada tridimensional y radioterapia de intensidad modulada, para aquellas patologías donde se involucre el plexo braquial. Los pacientes que fueron considerados para estos estudios fueron localizados en consultas y a través de vía telefónica para determinar su estado actual.

4.1. Análisis de Estadios y Sexo

La población de 101 pacientes, consta de 49 pacientes de cáncer de mama y 52 pacientes de cáncer en la región de cabeza y cuello. En la tabla 4.1 se especifica los 49 pacientes de cáncer de mama, clasificados por estadios.

Tabla 4.1 Números de pacientes de cáncer de mama clasificados por estadios

PATOLOGÍAS	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV	TOTAL
cáncer de mama	1 (2%)	16 (33%)	29 (59%)	3 (6%)	49 (100%)

Por otro lado es importante resaltar que de los 49 pacientes de cáncer de mama es de sexo femenino, ya que esta patología es más frecuente en las mujeres, aunque en esta muestra no se tomaron hombres, el cáncer de mama en ellos actúan con mayor agresividad.

En la tabla 4.2 se describe un total de 52 pacientes, donde 3 pacientes corresponde a cáncer de tiroides y los otros 49 pacientes de cáncer de cabeza y cuello, especificados por patologías y estadios.

Tabla 4.2 Números de pacientes de cáncer de cabeza y cuello clasificados por patologías y estadios

PATOLOGÍAS	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV	TOTAL
cáncer de tiroides					3 (6%)
cáncer de laringe		2 (4%)	8 (15%)	4 (8%)	14 (27%)
cáncer de orofaringe	3(6%)		10 (19%)	11 (21%)	24 (46%)
cáncer de hipofaringe			2 (4%)	1 (2%)	3 (6%)
cáncer de nasofaringe		2 (4%)	1 (2%)	2 (4%)	5 (10%)
lesión en cuello de primario desconocidos					2 (4%)
cáncer de parótida					1 (2%)

Tabla 4.3 Números de pacientes de cabeza y cuello clasificados por sexo

PATOLOGÍAS	F	M	TOTAL
Laringe	2	12	14(27%)
Orofaringe	4	20	24 (46%)
Nasofaringe	1	4	5 (10%)
Tiroides	3	0	3 (6%)
Hipofaringe	1	2	3(6%)
Lesión en cuello de primario desconocido	1	1	2 (4%)
Parótida	1	0	1(2%)
	13(25%)	39(75%)	

En la tabla 4.3 se puede evidenciar un total de 52 pacientes diagnosticados con cáncer en la región de cabeza y cuello, siendo de mayor incidencia en el sexo masculino con 39 casos (75%), en comparación con el sexo femenino que fue 13 pacientes (25%), no obstante el cáncer de laringe y orofaringe tiene mayor ocurrencia en el sexo masculino.

4.2. Análisis de Tipos de Tratamiento

La plexopatía braquial se manifiesta en los pacientes como hormigueo, entumecimientos y déficits sensoriales en los miembros superiores, sin embargo estas complicaciones puede ser confundida para aquellos pacientes que recibieron tratamiento concurrente con quimioterapia, específicamente el fármaco de cisplatino y también para aquellos pacientes que fueron sometidos a disección ganglionar, particular en la axila, como es el caso de los pacientes con cáncer de mama. Por lo tanto en la tabla 4.4 se detalla los pacientes que recibieron disección ganglionar, quimioterapia, así como también aquellos pacientes de cáncer de tiroides que recibieron radioterapia y tratamiento con Yodo -131.

Tabla 4.4 Números de pacientes clasificados por disección ganglionar y tratamientos de quimioterapia e Yodo-131

Cáncer de mama			
	SI	NO	
Quimioterapia	48 (98%)	1 (2%)	
Disección ganglionar	45 (92%)	4 (8%)	
Cáncer de cabeza y cuello			
	SI	NO	
Quimioterapia	44 (85%)	8 (15%)	
Disección ganglionar	11 (21%)	41 (79%)	
Yodo -131	3 (6%)	49 (94%)	

En la tabla 4.4 se describe que la mayoría de los pacientes recibieron tratamientos de quimioterapia ya sea para el cáncer de mama y cáncer de cabeza y cuello, el tratamiento de mayor incidencia en la patología de cabeza y cuello fueron tratamientos simultaneo de radioterapia y quimioterapia, aunque no todas las historias de los pacientes explican el tipo de fármaco que recibieron, aunque algunos pacientes a través de vía telefónica nos especificaban los tipos de fármacos, la mayor eventualidad de componente para estos tipos de diagnósticos es el cisplatino. Mientras que el cáncer de mama los tratamientos más frecuente tienen hacer neoyuvante, cuyos fármacos son Adriablastina, Ciclofosfamida y Taxotere. También es imprescindible considerar aquellos pacientes que se le realizaron disección

ganglionar ya que muchos pacientes después de años de resección presentan actualmente molestias que en dado caso puede ser confundida por los síntomas de parestesias, pero con el apoyo de los médicos radioterapeutas del servicio se diferencio. En la tabla se muestra que 3 pacientes recibieron tratamientos con Yodo-131, particularmente para cáncer de tiroides, de acuerdo el seguimiento de estos pacientes ninguno arrojaron ningún tipo de sintomatología aunque la dosis de prescripción haya sido de 60Gy.

En el Servicio de Radioterapia la Trinidad se cuenta con técnicas avanzadas para la planificación de tratamiento como es la radioterapia conformada tridimensional y la radioterapia de intensidad modulada. La técnica de tratamiento de cáncer de mama que se aplica en dicho servicio es la técnica de radioterapia conformada tridimensional.

Tabla 4.5 Números de pacientes de cáncer de cabeza y cuello clasificados por las técnicas de tratamientos

	IMRT	VMAT	3D	IMRT CON 3D	VMAT CON 3D
Nº Px	23 (44%)	13 (25%)	7 (13%)	3 (6%)	6 (12%)

En la tabla 4.5 se describe los pacientes de cáncer de cabeza y cuello que recibieron cada una de estas técnicas, con el propósito de analizar cuál es la técnica que mejor se ajusta en los tratamientos. También en la tabla 4.5 se observa que 9 pacientes (18%) en las reducciones recibieron técnica de tratamiento combinado, es decir, iniciaba el tratamiento ya sea con la técnica de radioterapia de intensidad modulada o radioterapia conformada tridimensional hasta completar una dosis de 50Gy y posteriormente se reduce el tamaño del campo, pero con técnica distinta al del inicio de tratamiento ya que de esta manera se permite en muchos casos reducir el nivel de complicaciones de los órganos a riesgo como es el caso de la medula espinal que es un órgano en serie y no se recomienda que supere los 46 Gy.

Simplificando la tabla 4.5 se estructuro la tabla 4.6 la cual viene clasificada por las técnicas de tratamiento de acuerdo la dosis máxima del plexo braquial de las raíces derecha e izquierda.

Tabla 4.6 Pacientes de cáncer de cabeza y cuello clasificados por dosis alta y baja de acuerdo las técnicas de tratamientos

	IMRT	VMAT	3D	IMRT CON 3D	VMAT CON 3D
Dosis alta del PB	16 (31%)	9 (17%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (6%)
Dosis bajas del PB	7 (13%)	4 (8%)	6 (12%)	2 (4%)	3 (6%)

En la tabla 4.6 se describe la técnica de tratamiento donde la dosis en el plexo braquial recibe mayor y menor dosis basándose en la dosis de prescripción de cáncer de cabeza y cuello que oscila entre 60Gy -70Gy. Las nuevas técnicas de tratamientos como IMRT y VMAT tiene como finalidad mejorar la dosimetría en los tratamientos como es el caso de reducir la dosis de radiación a los órganos a riegos, pero de acuerdo a la tabla 4.6 la técnica con IMRT es donde se entrega mayor dosis en el plexo braquial con una dosis promedio de 73 Gy para los 16 pacientes (31%), mientras que la técnica que mejor se comporta para reducir la dosis en el plexo braquial es la técnica de radioterapia conformada tridimensional combinada con IMRT como es el caso de 2 pacientes (4%), pero sin embargo el mejor resultado es la técnica de radioterapia conformada tridimensional donde se entrega menor dosis en el plexo braquial con una dosis promedio de 65 Gy, cuyo objetivo es disminuir la dosis en la raíces nerviosas para así evitar complicaciones como fibrosis alrededor de estos nervios y la desmielinización.

Como se ha venido especificando en las tablas anteriores la población de 101 pacientes se ha clasificado por separados los de cáncer de mama y los de cabeza y cuello ya que es importante acotar que los pacientes de cáncer de mama que se consideraron son aquellos que tienen extensión de la enfermedad en la fosa supraclavicular, por lo general los pacientes que se consideraron son de un estadio avanzado, en la tabla 4.7 se detalla los pacientes que han venido presentando plexopatía.

4.3. Análisis de Plexopatía vs Tipo de Tratamientos

Tabla 4.7 Pacientes clasificados por plexopatía en cáncer de mama y cáncer de cabeza y cuello

PLEXOPATIA	SI	NO	TOTAL
c.a de mama	4 (8%)	45 (92%)	49
c.a de cabeza y cuello	3 (6%)	49 (94%)	52

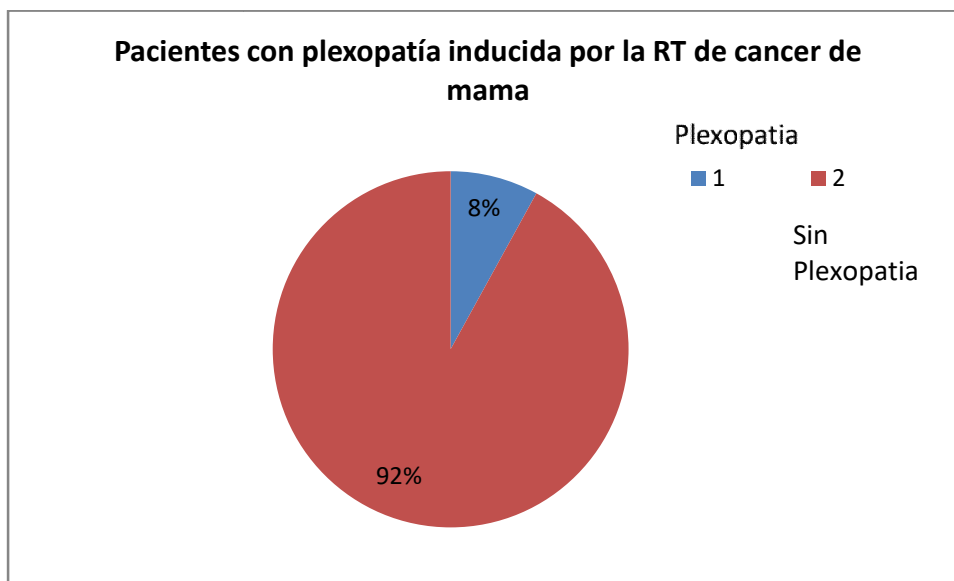


Figura 4.1: Representación gráfica de los pacientes con plexopatía en el cáncer de mama

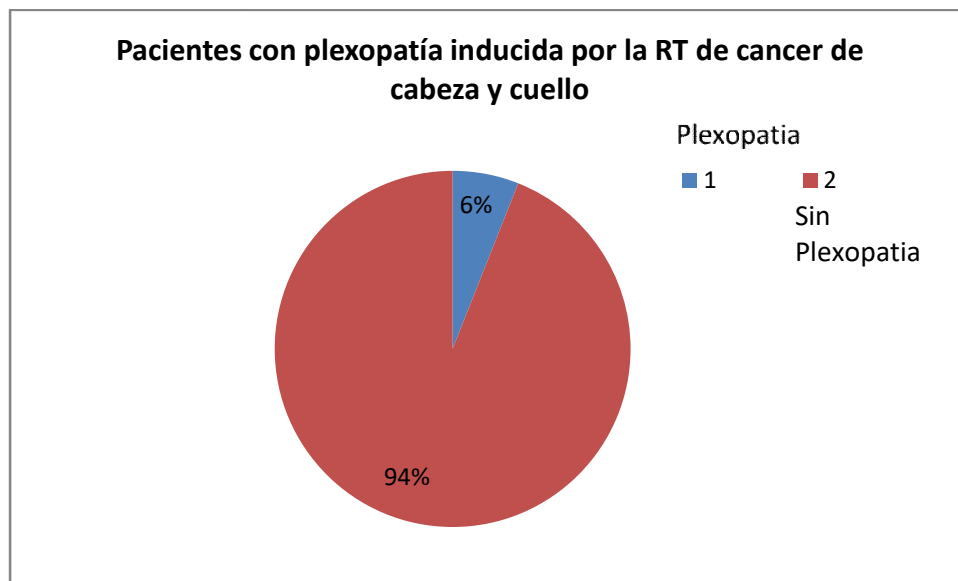


Figura 4.2: Representación gráfica de los pacientes con plexopatía con cáncer de cabeza y cuello

En la figura 4.1 se puede apreciar que solo 4 pacientes de cáncer de mama tuvieron una incidencia de plexopatía representando el 8%, aunque de los 49 pacientes del estudio, 6 pacientes no se pudieron contactar por vía telefónica, para estos casos se considero la fecha de la última consulta. Para este estudio solo 3 pacientes presentaron estas sintomatologías, correspondiendo para dosis menores de 50 Gy con una dosis máxima = 49 Gy, en cambio una paciente presentó una plexopatía pronunciada por lo que la dosis en el plexo braquial fue > 66 Gy con una dosis máxima = 69,7 Gy. Mientras que la figura 4.2 se aprecia los pacientes de cáncer cabeza y cuello que desarrollaron plexopatía tuvieron una incidencia menor en comparación con los de cáncer de mama siendo solo 3 pacientes (6%). Por otro lado la técnica de tratamiento que desarrollaron estas sintomatología fue para VMAT, recibiendo una dosis > 70 Gy con una dosis máxima = 75 Gy en ambas raíces nerviosas. Por lo tanto tenemos que para una dosis máxima de 75 Gy, el porcentaje de volumen que recibió el plexo braquial fue del 18%.

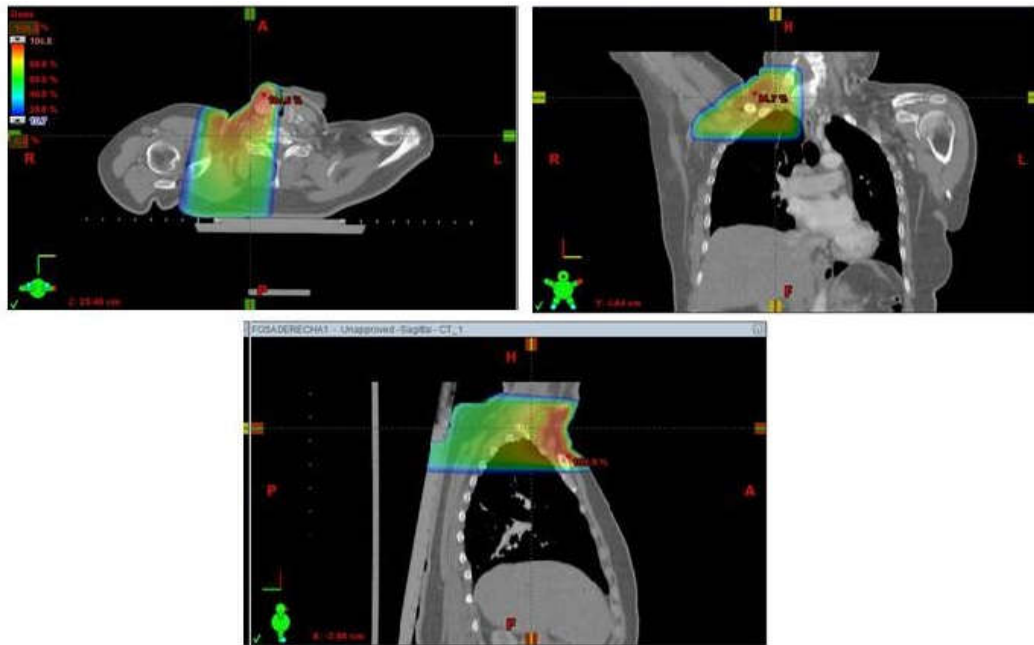


Figura 4. 3: Plan de tratamiento de la fosa supraclavicular de una paciente con cáncer de mama que desarrolló parestesia

En la figura 4.3 se observa que la distribución de dosis en la fosa supraclavicular involucra gran parte del plexo braquial, aunque la dosis que recibe dicho paciente en las raíces nerviosas es inferior a 50 GY, con una dosis máxima de 49 Gy, cabe destacar que unos de los puntos calientes se encuentra en la raíces.

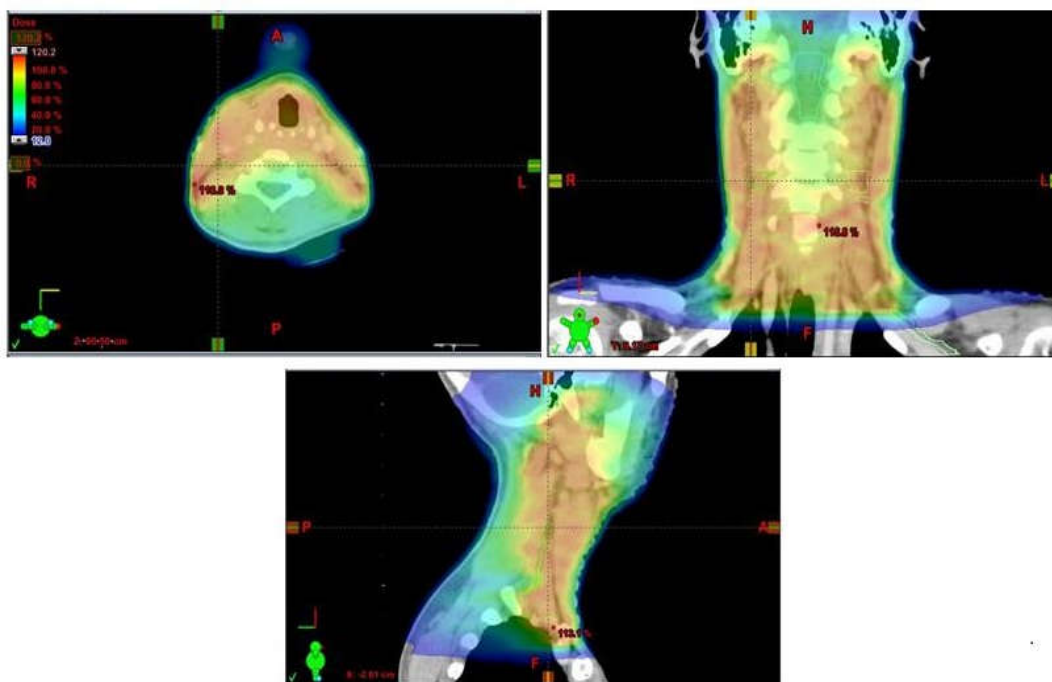


Figura 4.4: Plan de tratamiento de un paciente con cáncer de hipofaringe que desarrolló parestesia

En la figura 4.4 se observa que la distribución de dosis con la técnica de VMAT en el cuello se involucra varias raíces del plexo braquial, ya sea izquierda o derecha, la lesión se encuentra en la hipofaringe con estadio III. Este caso particular el paciente desarrolló parestesia antes de los 6 meses, la cual presenta plexopatía actualmente de grado 1. La dosis en la raíz nerviosa que desarrolla mayor parestesia es el lado derecho con una dosis máxima de 75 Gy, mientras que la raíz izquierda recibió una dosis máxima de 68 Gy cabe destacar que unos de los puntos calientes se encuentra en la raíces y que además está cerca de donde se encuentra el volumen blanco de planificación. En la figura 4.5 se puede apreciar el histograma dosis volumen de ambas raíces nerviosas.

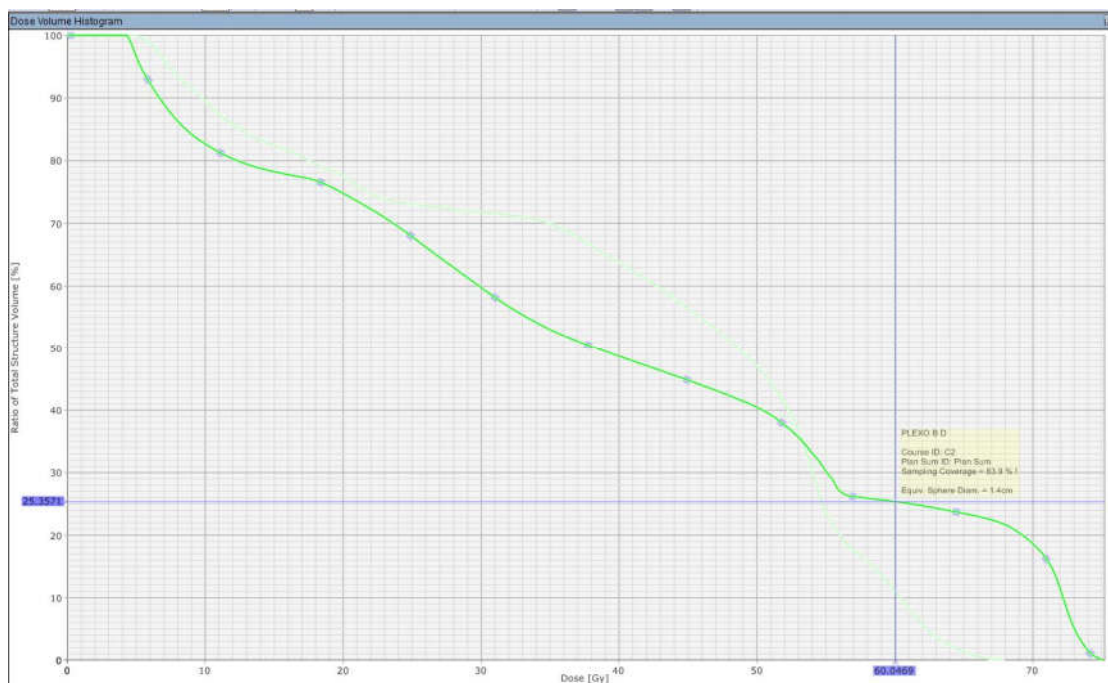


Figura 4.5: Histograma dosis volumen de ambas raíces nerviosas del plexo braquial

4.4. Análisis de Sobrevida de los Pacientes

4.4.1. Sobrevida Global de los pacientes con cáncer de mama

De acuerdo a la data evaluada de los pacientes con cáncer de mama, en dicha población se presentó 6 casos de pacientes pasivos (12%), mientras que otros 6 pacientes (12%) no fueron contactados. Además los 49 pacientes respondieron al tratamiento una vez culminada la radioterapia, desarrollando radiodermatitis como complicaciones.

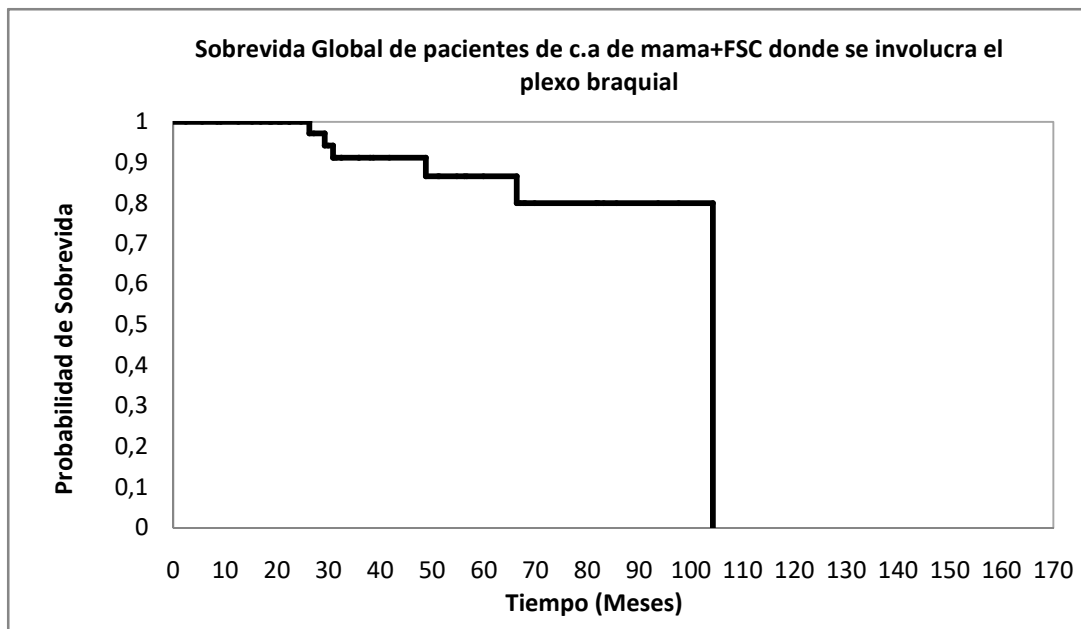


Figura 4.6: Sobrevida global de los pacientes con cáncer de mama

En la figura 4.6 se puede apreciar que la probabilidad de sobrevida global a los 5 años fue de 86,6% con una desviación estándar de 6,4% con un tiempo medio de sobrevida global de $(92,5 \pm 5,2)$ meses con un intervalo de confianza de 95% [82,2: 102,7].

La curva es determinada por el método de Kaplan-Meier, dicho método me permite estimar la probabilidad de sobrevida en función del tiempo, la cual esta expresada en meses. Por otro lado en la curva se puede apreciar los 6 eventos de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento, así como también se puede apreciar como la curva decae completamente debido a que el último caso ha ocurrido un evento, es importante mencionar que el método de Kaplan -Meier estudia una población, donde dicha población estudia cada paciente que está a punto de presentar un evento, es decir, determina la probabilidad de supervivencia durante una transición

de 2 eventos. Por lo tanto la curva presentada en la figura 4.6 no quiere decir que la probabilidad de sobrevida global a los 9 años sea cero.

4.4.2. Sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de mama

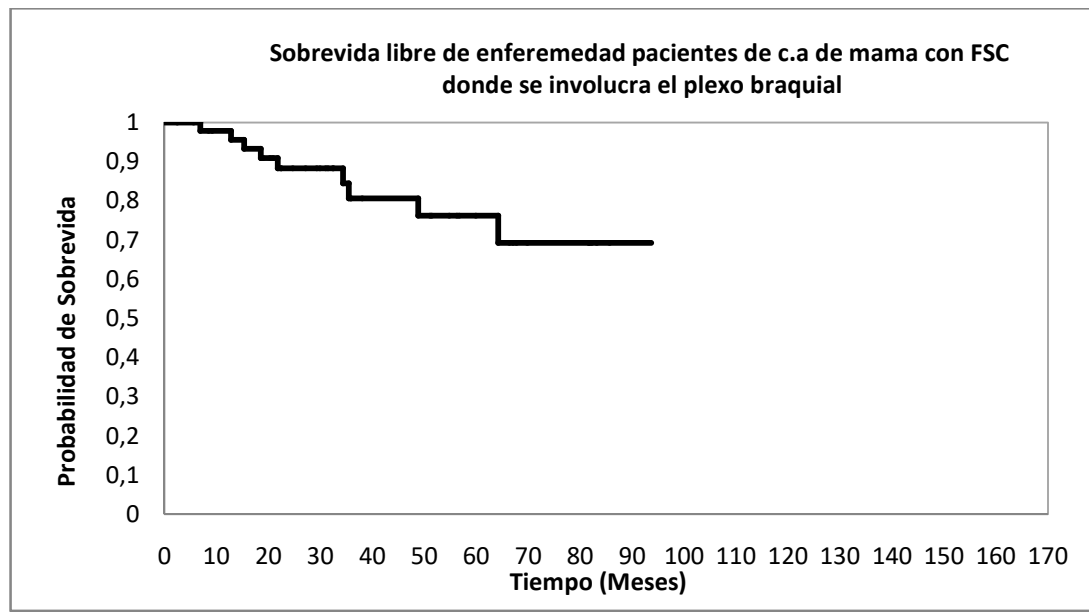


Figura 4.7: Sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de mama

En la gráfica se puede apreciar la curva de sobrevida libre de enfermedad de los 49 pacientes con patología de cáncer de mama, donde la probabilidad de sobrevida libre de enfermedad a los 5 años es de 76,2% con una desviación estándar de 7,8% con un tiempo medio de sobrevida libre de enfermedad de $(75,9 \pm 5,1)$ meses con un intervalo de confianza de 95% [65,9: 86,0]. La curva representa que los 9 eventos de los pacientes que presentaron recaída durante el seguimiento. Estas recaídas fueron metastásicas en pulmón, en metástasis ósea y en encéfalo, ya que son las zonas que tienden a emigrar las células malignas para cáncer de mama, además se puede apreciar como la curva no decae por lo que su tendencia es constante a lo largo del tiempo, esto ocurre porque en el último caso no ha ocurrido un evento, es decir, una recaída.

4.4.3. Sobrevida Global de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes evaluados de cáncer de cabeza y cuello, en dicha data 12 pacientes (23%) fallecieron, mientras que 3 pacientes (6%) no fueron contactados vía telefónica. En la figura 4.8 se puede apreciar la grafica evaluada por el método de Kaplan- Meier en el cual la probabilidad de sobrevida global a los 5 años fue de 68,5% con una desviación estándar de 8,5% con un tiempo medio de sobrevida global de $(78,6 \pm 6,1)$ meses con un intervalo de confianza de 95% de [66,5: 90,8]

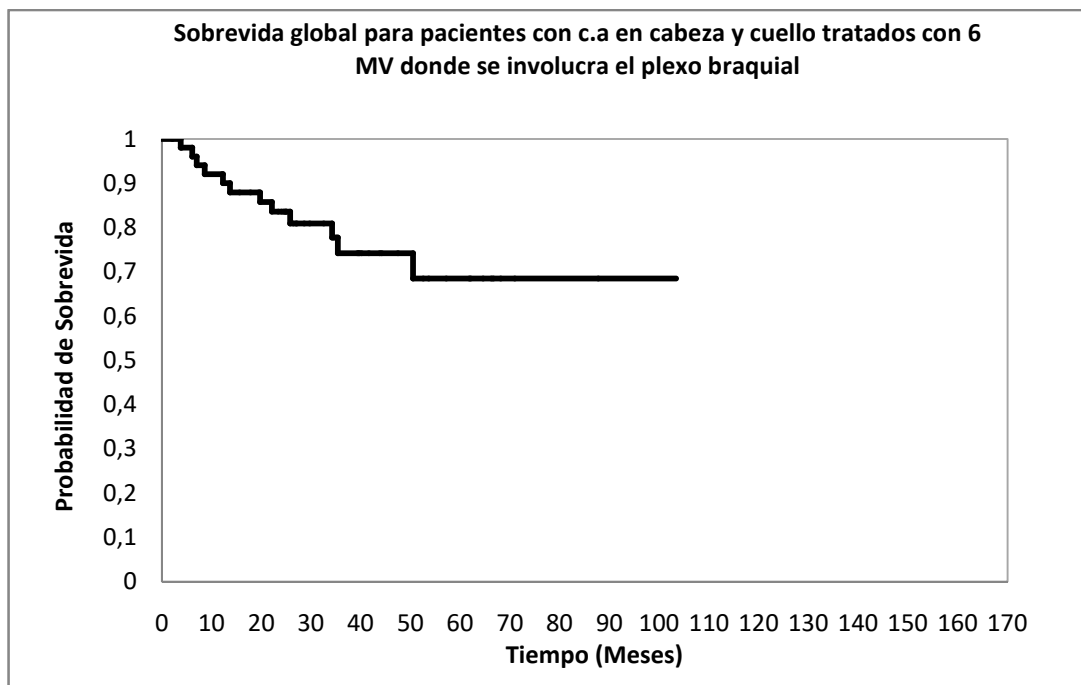


Figura 4.8: Sobrevida global de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello

En la grafica anterior se puede observar que de los 52 pacientes con patología de cabeza y cuello, 8 pacientes (15%) fallecieron antes de los 2 primeros años de seguimiento, pero después de los dos años la mortalidad ha cedido considerablemente hasta la actualidad.

4.4.4. Sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello

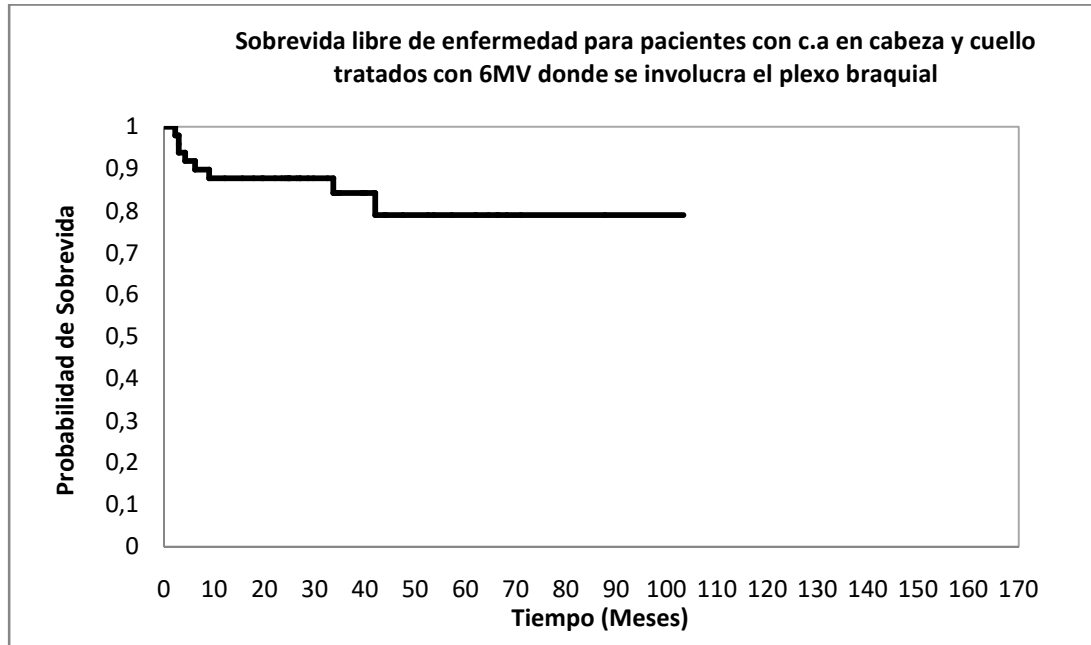


Figura 4.9: Sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello

La probabilidad de sobrevida libre de enfermedad a los 5 años fue de 79,0% con una desviación estándar de 7,4% con un tiempo medio de sobrevida libre de enfermedad de $(85,5 \pm 5,7)$ meses con un intervalo de confianza de 95% [74,1: 96,2].

La grafica de la figura 4.9 fue elaborada con 49 pacientes (94%), donde 8 pacientes (15%) presentaron recaída, la cual fueron pacientes pasivos, mientras que el resto de los pacientes de cabeza y cuello que fueron 3 pacientes (6%) representa la población que no respondieron al tratamiento de radioterapia llegando a fallecer uno de ellos, por esta razón no se incluyen en la curva de sobrevida libre de enfermedad bien sea porque no se sanaron.

Además se puede apreciar en la curva que los 6 primeros pacientes recayeron antes del año de seguimiento, debido al estadio avanzado de la enfermedad, las enfermedades a distancia se asocia con metástasis regionales que afectan la presencia de más de cuatro ganglios metastasiscos. En cuanto a los 2 pacientes que desarrollaron recaída antes de los 4 años son los que permanecen con enfermedad local y al tiempo es que desarrollan metástasis a distancia.

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

En el presente estudio se logró delimitar las raíces nerviosas que forma el plexo braquial a través del atlas propuesto por el RTOG, permitiendo analizar la dosis de tolerancia de una población de 101 pacientes que fueron tratados con radioterapia, con un potencial acelerador de 6 MV, para dosis superior de 50 Gy en la región de la fosa supraclavicular.

Las complicaciones de plexopatía de los pacientes de dicha data es mínima, pero sin embargo durante su evaluación se puede llegar a confundir la parestesia con aquellos pacientes que fueron sometidos a disección ganglionar y que además han recibido dosis alta de quimioterapia, tal cual como se reporta en la literatura.

Los 49 pacientes que recibieron radioterapia en la fosa supraclavicular el 8% desarrollaron parestesia en miembros superiores, los grados de plexopatía fueron 1 y 2, estos pacientes recibieron una dosis menor a 50 Gy, correspondiendo con lo reportado por Pierce donde el 1,3% de las mujeres desarrollaron plexopatía con dosis axilar inferiores a 50 Gy. Además el 8% de los pacientes que desarrollaron parestesia fue después de los años de la radioterapia relacionándose con lo obtenido por Johanson, la incidencia de plexopatía braquial en los pacientes de cáncer de mama aumenta con los años de post-radioterapia.

En el cáncer de cabeza y cuello la patología que mayor incide es en la región de la orofaringe, siendo más frecuente en el sexo masculino con un 83% que en el sexo femenino con 17%. Los pacientes que desarrollaron parestesia en el cáncer de cabeza y cuello fue tan solo de 6%, aunque la población que presentaron esta sintomatología es baja, los 3 pacientes que actualmente manifiesta hormigueo, entumecimiento y pérdida de la sensibilidad fueron aquellos que recibieron una dosis

máxima de 75 Gy, concerniendo con lo publicado por el RTOG que recomienda preservar la dosis del plexo braquial menores < 60-70 Gy para aquellos pacientes de radioterapia y quimioterapia concurrente. También es importante acotar que uno de los pacientes que en la actualidad manifiesta plexopatía de grado 1 es debido a que uno de los puntos calientes de dosis se encuentra cercano al tumor y coinciden en las raíces nerviosas que forman el plexo, la cual es un caso particular con lo reportado en la literatura ya que para estos casos especiales se asume el riesgo de plexopatía siempre que garantice un control local al tumor satisfactorio.

Las técnicas de tratamiento juegan un papel importante en dicho estudio ya que los pacientes que manifestaron parestesia fueron de mayor incidencia con las técnicas de planificación de tratamiento como VMAT e IMRT. Por otro lado comparando la dosis que recibieron dichas raíces nerviosas con las técnicas de tratamiento de planificación, la técnica mejor apropiada es con la técnica de radioterapia conformada tridimensional, arrojando una dosis promedio de 65 Gy, por lo tanto las nuevas técnicas sofisticada de intensidad modulada a pesar que permite mejorar las dosis de restricciones de los órganos a riesgos, implica un riesgo en los pacientes que pueden llegar a manifestar parestesia, relacionándose con lo publicado por Chen en el 2011 en que la dosis del plexo braquial es más alta utilizando las técnicas asociadas a intensidad modulada.

El seguimiento de 5 años de los pacientes fue clasificado por patologías, la sobrevida global fue de 78,6% y 86,6% para el cáncer de cabeza y cuello y el cáncer de mama, demostrando que la sobrevida global es menor en los pacientes de cabeza y cuello, siendo un poco contradictorio por el comportamiento de la curva de supervivencia global de cáncer de mama que desciende completamente porque en el último caso presentó un evento. Pero sin embargo la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes de cabeza y cuello de 79,0 % y los diagnosticados con cáncer de mama es de 76,2%, indicando mayor recaída en los pacientes con cáncer de mama debido a que la población estudiada es de estadios avanzados.

Finalmente el comportamiento de las curvas de sobrevida de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tienden a presentar recaída local en los primeros meses cuando son estadios avanzados, siendo pocos los que desarrollan metástasis a distancia como por ejemplo a pulmón, ya que en su mayoría tienden hacer tumores recidivantes.

5.2. Recomendaciones

- Aumentar los números de pacientes para el estudio de plexopatía.
- Trabajar con pacientes que estén actualmente en tratamientos, con la finalidad de evaluar mejor su seguimiento y poder alcanzar una fecha específica cuando dichos pacientes manifieste algún tipo parestesia y así poder realizar las curvas de sobrevida de plexopatía con el método de Kaplan- Meier, ya que en el presente trabajo no se logró alcanzar.
- Estudiar los pacientes usando solamente la técnica de tratamiento de radioterapia conformada tridimensional ya sea con diferentes potenciales aceleradores de 6 MV y 18 MV con la finalidad de comparar cual es la más apropiada en los tratamientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nigel Palastanga, Derek Field, Roger Soames. Editorial palastanga. Anatomía y movimiento humano. Estructura y funcionamiento. (2000). pg198.
2. Sebastian Zalalazar. <http://cienciasteorias.blogspot.com/2014/09/sistema-nervioso.html>. (14 de septiembre de 2014). Recuperado el 2016.
3. Bollini CA, W. J. (2006). Anatomical review of the. Techniques in Regional Anesthesia, 10, 69-78.
4. E Herrera, C. A. (2008). Descripción anatómica del plexo braquial. Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud, 40, 101-109.
5. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/data/cont/docs/420-2014-02-26-13%20Patologia%20plexo%20braquial.pdf>, 2012. (5 de Octubre de 2012). Recuperado el 2015
6. Michael. Stubblefield, M. W. (2009). Cancer Rehabilitation Principles and Practice.Demosmedical.
7. Terraes . L. Quiroz, B. B. (2006). Variedades anatómicas del Plexo Braquial. Su importancia para la aplicación quirúrgica. U niversidad Nacional del Nordeste , 2.
8. ICRU Nro 62. (1999). Prescripción, Registro y Elavoracion de Informes en la Terapia con haces de fotones (suplemento a ICRU Report 50. Belgica.
9. Journal of the ICRU Vol 10 No 1 (2010) The International Commission on Radiation Units and Measurements. Report 83.
10. Español, R. (2014). Comisionamiento e Implementación de la Técnica IMRT y VMAT con RapidArc con intercomparación del RPC. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia.
11. Instituto Balseiro. Principios de detección de la radiación. Volumen 2003.
12. Miguel Ángel Martínez González, Jokin de Irala Estévez. Análisis de supervivencia y análisis multivariado. Manual de medicina basada en la evidencia. Cap. 17. Pg 2-4.

13. Lundstedt D, Gustafsson M, Steineck G, et al. Long-term symptoms after radiotherapy of supraclavicular lymph nodes in breast cancer patients. *RadiotherOncol* 2012;103:155-160.
14. Wai ES, Lesperance M, Speers CH, et al. Increased use of regional radiotherapy is associated with improved outcome in a population based cohort of women with breast cancer with 1-3 positive nodes. *RadiotherOncol* 2010;97:301-306.
15. Whelan TJ, Olivotta I, Ackerman J, et al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J ClinOncol* 2011;29(Suppl.):LBA1003.
16. Dan Lundstedt, Magnus Gustafsson. *Internacional Journal of Radiation Oncology. Radiation Therapy to the Plexus Brachialis in Breast Cancer Patients: Analysis of Paresthesia in Relation to Dose and Volume.* 2015; 92: pgs 277- 283.
17. Pierce SM, Recht A, Lingos TI, et al. Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:915e923.
18. Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Timescale of evolution of late radiation injury after postoperative radiotherapy of breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:745e750.
19. Bajrovic A, Rades D, Fehlaue F, et al. Is there a life-long risk of brachial plexopathy after radiotherapy of supraclavicular lymph nodes in breast cancer patients? *RadiotherOncol* 2004;71:297–301.
20. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1098–107.
21. Minh Tam Truong, R. N. (July-August 2010). Brachial Plexus Contouring with CT and MR Imaging in Radiation Therapy Planning for Head and Neck Cancer. *RadioGraphics* , 1102-1103.
22. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 1991;21:109–22.
23. <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable.aspx> (2011). Accessed 20/11/2011.
24. Kirova YM. Recent advances in breast cancer radiotherapy: evolution or revolution, or how to decrease cardiac toxicity? *World J Radiol.* 2010;2:103–18.

25. Chen A, Hall W. Intensity-modulated radiotherapy increases dose to the brachial plexus compared with conventional radiotherapy for head and neck cancer. *The British Journal of Radiology*, 84 (2011), 58–63.
26. Murat Beyzadeoglu, G. O. (2015). *Radiation Therapy for Head and Neck Cancers*. Switzerland: Springer.
27. Tarita O Thomas, T. R. (2015). Brachial plexus dose tolerance in head and neck cancer patients treated with sequential intensity modulated radiation therapy. *Radiation Oncology* , 1-8.
28. Chen AM, Farwell DG, Luu Q, Vazquez EG, Lau DH, Purdy JA. Intensity modulated radiotherapy is associated with improved global quality of life among long-term survivors of head-and-neck cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2012;84(1):170–5.
29. Gerardo Gutiérrez-Gutiérrez, M. S.-S. (2010). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. *Clin Transl Oncol* , 81-91.
30. Guía SEOM Uso de los Fármacos Antiepilépticos en Oncología.
31. Hall WH, Guiou M, Lee NY, et al. Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: Preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1362–1367.
32. Fehlauser F, Tribius S, Hoeller U, et al. Long-term radiation sequelae after breast conserving therapy in women with early-stage breast cancer: an observational study using the LENT-SOMA scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:651–8.