



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
POSTGRADO EN FÍSICA MÉDICA



Estimación de riesgo para segundos primarios por tratamiento de IMRT en cabeza y cuello utilizando dosímetros OSL.

Autor: Lic. Ulianova M López Castilo **Tutor:** Dr. Jesús Enrique Dávila

TRABAJO DE GRADO DE MAESTRÍA
presentado ante la ilustre Universidad Central de Venezuela
como requisito parcial para optar al título de
Magister Scientiarum en Física Médica.

Caracas, 10 de Noviembre de 2017.



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

Comisión de
Estudios de
Postgrado



VEREDICTO

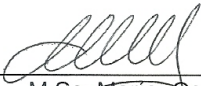
Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo de Grado** presentado por: **ULIANOVA MYLGRICH LÓPEZ CASTILLO**, Cédula de identidad N°.18143534, bajo el título **"ESTIMACIÓN DE RIESGO PARA SEGUNDOS PRIMARIOS POR TRATAMIENTO DE IMRT EN CABEZA Y CUELLO UTILIZANDO DOSÍMETROS OSL"**, 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 **10 de NOVIEMBRE de 2017** a las **09:30 A.M.**, para que el **autor** lo defendiera en forma pública, lo que **éste** hizo en la **Sala de 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.

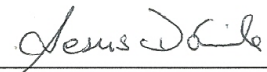
2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por el **autor**, que **se ajusta** a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado es la primera contribución en el país a la estadística de los resultados en los tratamientos realizados con IMRT en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y sus complicaciones tempranas y tardías.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los **10 días** del mes de **Noviembre** del año **2017**, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como **Coordinador** del jurado el **Dr. Jesús Dávila (UCV)**.


M.Sc. María Cañete
C.I. 14583708
IVIC


M.Sc. Ivan Escalona
C.I. 2979202
UCV


Dr. Jesús Dávila
C.I. 8026322
UCV
Tutor

ep. 10/11/2017



Resumen

En los últimos años ha habido un aumento en cuanto a la incidencia de segundos primarios radioinducidos, este incremento se debe al éxito de nuevos tratamientos, que aumentan la esperanza de vida y abre la oportunidad de estudiar efectos a largo plazo como son las segundas neoplasias, que requieren de al menos 10 años para manifestarse.

Por lo tanto, realizamos un estudio retrospectivo con 100 pacientes que presentaron tumores de cabeza y cuello y evaluamos el impacto y el éxito de la técnica de IMRT en esta población, a partir de la sobrevivencia global y sobrevivencia libre de enfermedad, así como también estudiamos la aparición de segundos primarios como una complicación crónica de la radioterapia. Por otra parte, realizamos un estudio prospectivo con 6 pacientes tratados por tumores de cabeza y cuello, con técnica de IMRT y VMAT, donde se midió la dosis dispersa a 20, 50 y 70 cm del isocentro de la lesión, utilizando los dosímetros OSL y analizamos su relación con los segundos primarios radioinducidos.

La incidencia de segundos primarios fue del 7%, donde la localización anatómica que más predominó fue el pulmón, le sigue la mama y la localización menos probable fue la vejiga.

Además observamos que a medida que nos alejamos del haz de radiación la dosis de dispersión disminuye; por lo que también disminuye la probabilidad de incidencia de segundos primarios radioinducidos. Asimismo el riesgo de cáncer estimado asociado a la técnica de VMAT es significativamente más bajo que en los casos con la técnica de IMRT, o al menos no excede el riesgo inducido.

Palabras clave: Segundo tumores primario radioinducidos. Tumores de cabeza y cuello. IMRT y VMAT. Neoplasia maligna radioinducida. Dosímetros OSL.

*A Dios, a la Virgen del Valle,
a mis padres y a todos los que
hicieron posible este trabajo.*

Agradecimientos

A Dios y a la Virgen del Valle por siempre cuidarme.

A mis Padres por su cariño, su apoyo y por tanto esfuerzo para que yo alcanzaré esta meta y a toda mi familia, muchas gracias.

A mi tutor, Prof. Jesús Dávila por sus conocimientos, sus orientaciones, y guía para el desarrollo de este trabajo, así como en mi formación como investigador.

A mis amigos del postgrado: Nathaly Lajo, José Núñez y Jhonalbert Aponte por todo su apoyo y ayuda brindada en todo momento del estudio de esta maestría y en especial por hacer el camino divertido.

A física Médica C.A, en especial a Msc. Deivis Errada por su apoyo y colaboración en las mediciones de los dosímetros, con el cuál este trabajo no podría haber sido realizado. Así como también a Msc. Laura Aguirre, por su apoyo, guía y conocimientos en estadística.

Al Servicio de Radioterapia la Trinidad, por facilitarme los medios necesarios para llevar a cabo algunas actividades en el desarrollo de este trabajo.

A los físicos y técnicos del servicio, por su colaboración y apoyo durante el desarrollo de trabajo; en especial a Jessica Garzón, Daniel González y Miguel Yáñez.

A mi Alma Mater, la Universidad Central de Venezuela, que me ha permitido continuar mi formación profesional en sus espacios.

Índice General

Resumen	I
Agradecimientos	III
Índice de Figuras	VII
Índice de Tablas	IX
Introducción	1
1. Segundos Primarios	3
1.1. Segundos Primarios	4
1.2. Epidemiología	5
1.3. Efectos debido a la radiación	10
1.4. Biología del Cáncer	12
1.5. Etapas de la carcinogénesis	14
2. Tumores de cabeza y cuello	15
2.1. Epidemiología	17
2.2. Factores de Riesgo	17
2.3. Posibles vías de diseminación	18
2.4. Tratamientos	19
2.4.1. Quimioterapia	19
2.4.2. Radioterapia	20
2.5. Complicaciones	20
2.5.1. Complicaciones Agudas	22
2.5.2. Complicaciones Crónicas	22

ÍNDICE GENERAL

2.6. Sobrevida	27
2.7. Método de Kaplan Meier	28
3. IMRT - VMAT	30
3.1. IMRT	31
3.2. VMAT	32
3.3. Colimador multiláminas (MLC)	33
3.4. Unidades monitor (MU)	34
3.5. Procesos de planificación	35
3.6. Radiación dispersa	38
3.7. OSLD	39
3.7.1. Características de los OSLD	40
3.7.2. Teoría de operación	41
3.7.3. Descripción matemática de los OSLD	42
3.7.4. Lector de los OSLD	44
3.7.5. Lectura y Dosímetros	45
4. Marco Metodológico	47
4.1. Población, Materiales y equipos	47
4.1.1. Población	48
4.1.2. Materiales y equipos	49
4.2. Análisis Retrospectivo	53
4.3. Análisis Prospectivo	57
5. Resultados y discusiones	59
5.1. Análisis Retrospectivo	59
5.1.1. Epidemiología	59
5.1.2. Edad	60
5.1.3. Complicaciones	61
5.1.4. Incidencia de segundos primarios	64
5.1.5. Relación de dosis vs complicaciones agudas presentadas.	65
5.1.6. Relación del tamaño de campo vs complicaciones agudas presentadas.	67

ÍNDICE GENERAL

5.1.7. Sobrevida global	68
5.1.8. Sobrevida libre de enfermedad	69
5.2. Análisis Prospectivo	70
Conclusión	84
Referencias	88

Índice de Figuras

1.1. Incidencia de cáncer en función de la edad	8
1.2. Línea del tiempo del desarrollo de segundas neoplasias maligna después de la exposición de la bomba de Hiroshima	9
1.3. Efectos debido a la radiación	10
1.4. Relaciones dosis- efecto típicos para radiación de bajo y alto LET.	12
1.5. Telómeros	13
2.1. Regiones anatómicas en el cáncer de cabeza y cuello	16
2.2. Niveles ganglionares del cuello	18
2.3. Tratamiento con IMRT	21
2.4. Tratamiento con VMAT	21
3.1. Comparación entre 3D-CRT vs IMRT	31
3.2. Dosis Bajas de radiación en toda la parte posterior del cuello con técnica VMAT	33
3.3. Colimador micromultiláminas	34
3.4. Inmovilizador: Máscara termoplástica	36
3.5. Delimitacion del GTV, PTV y los órganos a riesgos	36
3.6. Histograma de dosis-volumen de un paciente de cabeza y cuello	37
3.7. Fuentes de radiación secundaria de un acelerador lineal.	39
3.8. Dosímetros Luminiscente estimulado ópticamente	40
3.9. Etapas en el proceso de los OSLD	42
3.10. Principales componentes de un lector de OSLD.	44
3.11. Curva típica de un OSLD bajo estimulación con luz verde.	45
3.12. Sistema de dosimetría InLight™ de Landauer®	46
4.1. Sistema de Inmovilización	51

ÍNDICE DE FIGURAS

4.2. Dosímetros OSL Landauer® modelo InLight™	52
4.3. Montaje experimental. Dosímetros OSL a 20, 50 y 70 cm del isocentro de la lesión.	57
5.1. Números de pacientes clasificados según la localización anatómica del tumor	60
5.2. Distribución de pacientes según la edad.	61
5.3. Complicaciones agudas de los pacientes tratados en IMLF.	62
5.4. Complicaciones crónicas de los pacientes tratados en IMLF.	64
5.5. Números de pacientes para diferentes rangos de dosis.	66
5.6. Complicaciones agudas vs dosis administrada	66
5.7. Números de pacientes en función del tamaño de campo (cm).	67
5.8. Complicaciones agudas vs tamaño de campo (cm).	68
5.9. Sobrevida global	69
5.10. Sobrevida libre de enfermedad	70
5.11. Unidades Monitor (UM) vs tamaño de campo, con técnica de IMRT y VMAT.	72
5.12. Dosis total en superficie en (Gy) en función de la distancia desde el isocentro de la lesión en (cm) para la técnica de IMRT y VMAT	77
5.13. Dosis total en profundidad en (Gy) en función de la distancia desde el isocentro de la lesión en (cm) para la técnica de IMRT y VMAT	78
5.14. Dosis total en superficie y en profundidad a 20, 50 y 70 cm del isocentro vs el tamaño de campo (cm), para la técnica IMRT	80
5.15. Dosis total en superficie y en profundidad a 20, 50 y 70 cm del isocentro vs el tamaño de campo (cm), para la técnica VMAT	81
5.16. Promedio de la dosis total en superficie (Gy) y en profundidad a 1 cm (Gy), vs la distancia al isocentro de la lesión (cm), para la técnica de VMAT normalizada para IMRT.	83

Índice de Tablas

1.1. Distribución por patología de segundos cánceres primarios	6
1.2. Probabilidad de desarrollar segundos primarios radioinducidos de acuerdo al órgano.	7
2.1. Complicaciones Agudas	23
2.2. Complicaciones Crónicas	25
4.1. Espesor másico de los filtros empleados en los dosímetros InLight™	52
4.2. Ubicación anatómica asociada a los dosímetros utilizados	57
5.1. Sexo de los pacientes tratados en el IMLF	59
5.2. Rango, promedio y mediana de acuerdo al sexo de los pacientes del IMLF	60
5.3. Complicaciones agudas en los pacientes tratados en IMLF.	63
5.4. Complicaciones crónicas de los pacientes tratados en IMLF.	63
5.5. Registro de las unidades monitor, alto del tamaño del campo y número de campos con la técnica de IMRT y números de arcos con la técnica de VMAT.	71
5.6. Mediciones de dosis dispersa a 20, 50 y 70 cm del isocentro realizadas a 3 pacientes de cáncer de cabeza y cuello con técnica de IMRT.	73
5.7. Mediciones de dosis dispersa a 20, 50 y 70 cm del isocentro realizadas a 3 pacientes de cáncer de cabeza y cuello con técnica de VMAT.	74
5.8. Rango y promedio de la dosis dispersa a 20, 50 y 70 cm del isocentro de la lesión. Comparación de la técnica VMAT vs IMRT.	82

Introducción

Los tumores de cabeza y cuello tienen formas irregulares, resultando en una zona compleja para irradiar debido a la cercanía de todos los órganos entre sí; por lo que requiere de tratamientos muchos más precisos que conformen la lesión. Más de la mitad de los pacientes que presentan tumores de cabeza y cuello van a recibir radioterapia como parte de su tratamiento, generalmente combinada con cirugía y/o quimioterapia.

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), son una mejora de la radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT), debido a que la dosis que se entrega al paciente es no uniforme; adaptándose así a las formas irregulares de los tumores de cabeza y cuello; y disminuyendo la toxicidad de los órganos sanos adyacentes. Además la implementación de estas técnicas ha permitido realizar el escalamiento de dosis que recibe el volumen blanco, pero a su vez aumentado el volumen de tejido que recibe dosis bajas de radiación.

Con el avance de nuevas técnicas quirúrgicas, así como de tratamientos quimioterapéuticos y radioterapéuticos, ha conllevado a un incremento en la sobrevivencia de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, esto hace necesario estimar los riesgos de aparición de segundos primarios por tratamientos con RT; en especial en personas que han sido irradiados en estadios tempranos, ya que presentan una mayor esperanza de vida.

Los estudios epidemiológicos son la base de la información directa sobre los efectos producidos por las radiaciones ionizantes, por lo que resulta significativo realizar estudios retrospectivos sobre las complicaciones que presentan hoy en día los pacientes que han sido tratados con técnicas de radioterapia como IMRT.

A partir de estudios epidemiológicos basados en poblaciones que han sido expuestas a la radiación; se ha demostrado que las radiaciones ionizantes aumentan la incidencia de leucemia y tumores sólidos; resultando interesante estudiar el impacto de dosis bajas de radiación (radiación dispersa) y su relación con el riesgo de segundos primarios radioinducidos.

Objetivo General:

Estimar el riesgo de segundos primarios por radiación dispersa en pacientes tratados por cáncer de cabeza y cuello con técnica de IMRT a partir de las mediciones realizadas utilizando dosímetros OSL.

Objetivos específicos:

- Analizar de manera retrospectiva la sobrevida de pacientes sometidos a la técnica de IMRT en la población de pacientes en estudio y cuantificar las dosis bajas a órganos riesgo.
- Interpretar el efecto de la técnica de IMRT en la población de pacientes tratados en el Grupo Gurne (2004-2010) por cáncer de cabeza y cuello.
- Examinar el desarrollo en cuanto a complicaciones agudas y crónicas en pacientes con esta nueva técnica.
- Evaluar los 2do primarios como efectos tardíos por la dosis recibida por esta población de pacientes.
- Medición de radiación dispersa a sitios distantes de la zona de tratamiento utilizando detectores de radiación OSL y comparar con la literatura en técnicas semejantes.
- Realizar la comparación de la dosis dispersa en pacientes tratados con técnica de IMRT y VMAT.

Capítulo 1

Segundos Primarios

Los avances en la terapia contra el cáncer y la detección temprana han conllevado a un aumento en la supervivencia de los pacientes, exponiéndolos cada vez más a presentar segundos primarios debido a la radioterapia.

Aunque las estimaciones en cuanto al riesgo de segundos primarios radioinducidos es difícil de determinar, debido al hecho de que no solo las radiaciones ionizantes pueden producirlos, sino que también se pueden producir por anomalías genéticas y factores de riesgos asociados con tumores primarios (por ejemplo el consumo de alcohol y de tabaco) que podría predisponer a los individuos a desarrollar un segundo cáncer [1].

No obstante existe una gran cantidad de información que trata sobre el riesgo de segundos primarios radioinducidos, que indica un aumento claro [2].

Existen tres formas para determinar los riesgos asociados para dosis bajas y tasas de dosis bajas de radiación, los cuáles son:

1. A través de los estudios epidemiológicos o experimentos con animales; por ejemplo analizar los efectos que presenta los hijos o nietos de las personas expuestas a radiación, entre los cuáles se incluye a los sobrevivientes de las Bombas de Hiroshima y Nagasaki.
2. Estudiando la relación de dosis-efecto de las dosis bajas, a través de los estudios epidemiológicos.
3. Analizando cuáles son los efectos que producen la dosis y tasa de dosis altas;

es decir si se comprende como son los mecanismos de respuesta de las células a la radiación, se puede realizar una extrapolación de dosis altas y tasa de dosis altas a dosis bajas y tasa de dosis bajas.

1.1. Segundos Primarios

Los tumores primarios múltiples se definen como la coexistencia de más de una neoplasia primaria en diferentes órganos, o la coexistencia de dos o más neoplasias primarias de diferentes tipos celulares en el mismo órgano. Excluyendo todas las neoplasias multifocales en el mismo órgano (tumores de vejiga), las neoplasias simultáneas en el mismo órgano o en órganos pares (cáncer de mama), neoplasias asincrónicas en el mismo órgano o en órganos pares (pólipos de colon) y enfermedad neoplásica progresiva (carcinoma cervical in situ y, subsiguientemente, carcinoma de cérvix).

Los criterios para considerar un segundo tumor, como un segundo primario radioinducido según Cahan [2], aunque algo modificados son:

- Un cáncer inducido por radiación debe haber surgido en un campo irradiado.
- Debe haber transcurrido un período latente suficiente, preferiblemente superior a 4 años, entre la irradiación inicial y el supuesto cáncer inducido.
- El tumor tratado y/o el supuesto tumor inducido deben haber sido biopsiados (los dos tumores deben representar diferentes histologías); y
- El tejido en el que se produjo el segundo tumor inducido debe haber sido normal (es decir, metabólicamente y genéticamente normal) antes de la exposición a la radiación.

Otro conjunto de criterios para atribuir malignidad fue definido por Goolden (1951):

- Antecedentes de irradiación previa;

- Cáncer que ocurre dentro del campo de irradiación previo;
- Evidencia patológica macroscópica o microscópica del daño debido a la radiación a los tejidos circundantes; y
- Intervalo largo y latente entre la irradiación previa y el desarrollo del cáncer.

Hay que acotar que los segundos primarios radioinducidos se pueden presentar dentro del campo de tratamiento o fuera de él, debido a la radiación de dispersión que llega al paciente. Otra razón podría ser debido al efecto bystander inducido por la radiación.

1.2. Epidemiología

Los segundos cánceres primarios tienen una incidencia en la población general de hasta un 16 % según datos de la SEER (Surveillance Epidemiology and End Results).

Mulcahy Nick y otros. [3] realizaron un estudio en EEUU, donde más del 8 % de la población de varios tipos de cánceres primarios, presentaron una segunda neoplasia maligna. El segundo cáncer primario diagnosticado con más frecuencia fue el cáncer de pulmón (18 % de todos los segundos primarios), seguido de cáncer colorrectal (12 %), cáncer de próstata (9 %) y cáncer de vejiga (8 %).

González Francisca; Domínguez Carlos; Pino Felipe y Csendes Attila [4], realizaron un estudio retrospectivo sobre caracterizar los segundos cáncer primario de los pacientes tratados en la Unidad de Oncología Clínica del Departamento de Cirugía entre 2004-2012. Ellos obtuvieron que la edad promedio de presentar un segundo cáncer primario es de 63 años, siendo el 51 % mujeres y 48 % varones. Existe un intervalo promedio de 8,2 años entre el primer y el segundo cáncer. En la Tabla 1.1 se observa la distribución por patología de Segundos cánceres primarios. El cáncer de cabeza y cuello tiene una tasa de hasta un 7 % de casos nuevos de segundos cánceres primarios por año.

Tabla 1.1: *Distribución por patología de segundos cánceres primarios*

2do Cáncer Primario	N° de Pacientes	%
Cáncer de colón	51	26
Cáncer gástrico	37	19
Cáncer de tiroides	31	15,8
Cáncer de recto	23	11,7
Cáncer de páncreas y tumores periampulares	20	10,2
Cáncer pulmonar	15	7,7
Tumores hepáticos	7	3,6
Cáncer de esófago	4	2
Sarcoma	3	1,5
Colangiocarcinoma	2	1
Tumores neuroendocrinos	1	0,5
Cáncer de mama	1	0,5
Cáncer renal	1	0,5
Total	196	100

Tabla 1.2: *Probabilidad de desarrollar segundos primarios radioinducidos de acuerdo al órgano.*

Órgano	Probabilidad de desarrollar un segundo cáncer maligno (% / Sv)
Estómago	1,1
Colón	0,85
Pulmón	0,85
Médula ósea	0,5
Vejiga	0,3
Esófago	0,3
Mama	0,2
Ovario	0,15
Tiroides	0,1
Piel	0,08
Superficie del hueso	0,02
Resto del cuerpo	0,5
Total	5

La mayoría de los cánceres segundos primarios de los sobrevivientes a las Bombas atómicas fueron carcinomas de pulmón y trato digestivo. La NCRP (por sus siglas en inglés, National Council on Radiation Protection and Measurements) presentó un estudio basado en los sobrevivientes de las Bombas atómicas, donde exponen la probabilidad de presentar segundos primarios radioinducidos de acuerdo al órgano, ver Tabla 1.2 [2].

Podemos concluir a partir de los estudios basados en los sobrevivientes de la Bombas atómicas; los estudios realizados por: Francisca González y col. y Mulcahy Nick y col.; que el principal órgano que parece ser más sensible a la radiación; es decir, a dosis bajas y presentar segundas neoplasias radioinducidas:

es el colón y el pulmón.

Existe una mayor probabilidad que los pacientes pediátricos presenten un aumento en la incidencia de segundos primarios, relacionado con que tiene una alta esperanza de vida; basado en los datos epidemiológicos de los sobrevivientes de las Bombas atómicas, donde se observa una disminución en cuanto a la incidencia de segundos primarios en función de la edad; tal como podemos observar en la Figura 1.1.

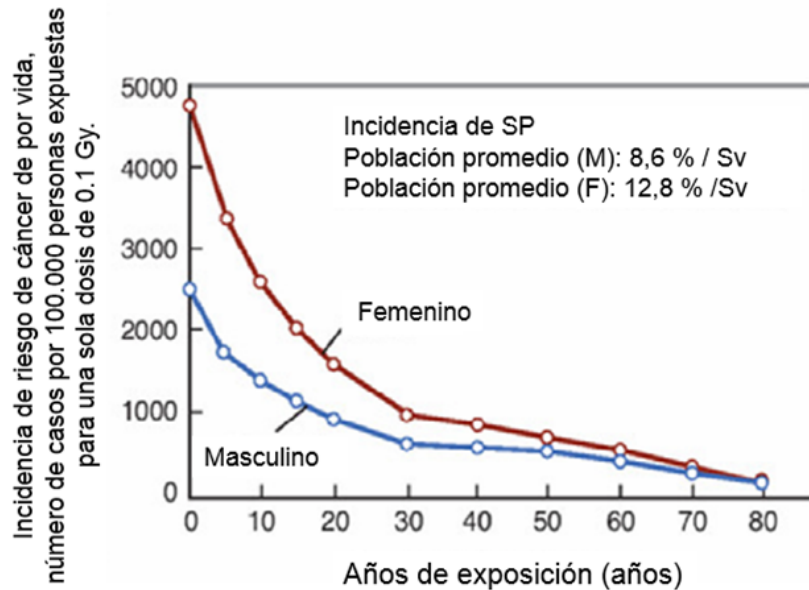


Figura 1.1: Incidencia de cáncer en función de la edad, tanto para masculino como femenino basado sobre los datos de los sobrevivientes de las Bombas atómicas; calculado por el Comité BEIR VII.

Tanto en el trabajo realizado por González Francisca y colaboradores, así como los estudios basados en los sobrevivientes de las Bombas atómicas, se observa que la incidencia de segundas neoplasias tiende a tener una mayor probabilidad el sexo femenino que el masculino, aunque no es mucha la diferencia.

Entre los factores de riesgo asociados a segundos primarios se encuentra la

exposición a la radiación; aunque muchos autores creen que los factores de riesgos asociados al cáncer primario; puede predisponer a los individuos de desarrollar un segundo cáncer primario, por ejemplo, el hábito del cigarro. Como también puede ser un factor de riesgo las anomalías genéticas, por ejemplo el síndrome de Li-Fraumeni.

No se puede olvidar, que para realizar estudios de segundos primarios radioinducidos se necesita llevar un seguimiento del paciente; mínimo 10 años; ya que a partir de los sucesos de las Bombas de Hiroshima y Nagasaki, se realizaron estudios a largo plazo sobre los efectos de la radiación; donde el periodo latente para el desarrollo de leucemia se reporta en el rango de 5 - 10 años y para cánceres sólidos alrededor de 10-60 años, como podemos apreciar en la Figura 1.2.

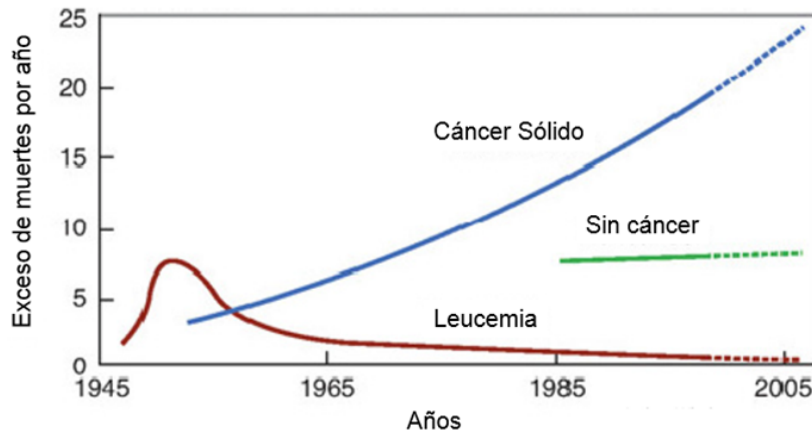


Figura 1.2: Línea del tiempo del desarrollo de segundas neoplasias maligna después de la exposición de la bomba de Hiroshima en 1945. La leucemia apareció primero, seguido de cánceres sólidos varios años más tarde. También hubo un exceso de muertes no relacionadas con el cáncer por accidente cerebrovascular y enfermedades del corazón a finales de los ochenta.

1.3. Efectos debido a la radiación

Las radiaciones ionizantes producen una serie de efectos biológicos, cuando a traviesan la materia viva, acarreando daños en los órganos y tejidos y en casos extremos la muerte. Este tipo de daño está asociado con los efectos determinísticos; se llaman así porque existe una dosis umbral en la que si se supera este límite, (Figura 1.3) se conoce cuáles son los efectos que se van a producir, como por ejemplo para una dosis mayor de 2 Gy en el cristalino se produce cataratas y para una dosis mayor a 7 Gy en la piel resultara en una depilación permanente.

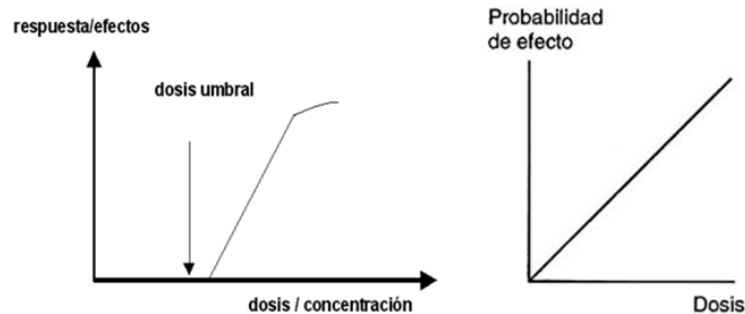


Figura 1.3: Efectos debido a la radiación. A la izq. efecto determinístico y a la der. efecto estocástico

Existe un segundo tipo de daño que puede ocurrir meses o hasta años después de la exposición y que es producto de daños en el material nuclear de la célula; siendo este tipo de daño probabilístico, el cual se conoce como efectos estocásticos, el cual esta representado en la Figura 1.3, pues para dosis muy bajas de radiación ionizante no está especificado que daño puede presentar la persona (no existe umbral), lo que si se conoce es que para dosis mayores aumenta la probabilidad de que aparezca o se produzcan estos efectos, como por ejemplo, cáncer radioinducido o enfermedad hereditaria.

A nivel celular las radiaciones ionizantes producen dos tipos de daño al ADN:

- Daño directo: a través de la interacción directa de partículas con la molécula de ADN. Esta interacción de la radiación con la materia ocurre con todos los tipos de radiación pero el daño predominante es ocasionado por aquellas radiaciones con alto LET.
- Daño indirecto: a través de la acción de radicales libres.

El daño producido a la molécula de ADN, puede generar la rotura de una o ambas cadenas del ADN que resultaría en:

- La muerte celular.
- Aberraciones cromosómicas.
- Eventos mutacionales. [5,6]

Existen varios ensayos que evalúan los daños producidos en las células debido a la radiación, mediante las relaciones de dosis respuesta in vivo o in vitro, como se puede apreciar en la Figura 1.4. En la región de dosis bajas, el daño de radiación de bajo LET puede ser considerado a un solo trazo actuando de manera independiente, es decir, un disparo, un blanco, resultando en linealidad, como podemos observar en la Figura 1.4, curva D, mientras que a dosis más altas puede ocurrir efectos multitrazos, la radiación produce múltiples daños, provocando la no linealidad en la respuesta a la dosis (Figura 1.4, curva B). Para bajo LET la curva sería para dosis bajas, lineal y para dosis mayores no lineal, representado en la Figura 1.4, curva C.

En el caso de radiación de alto LET (partículas alfa, la respuesta a la dosis debe ser lineal) son partículas pesadas, que tienen una capacidad de penetración en la materia muy baja, presentando una elevada pérdida de energía por unidad de longitud recorrida (curva A, Figura 1.4).

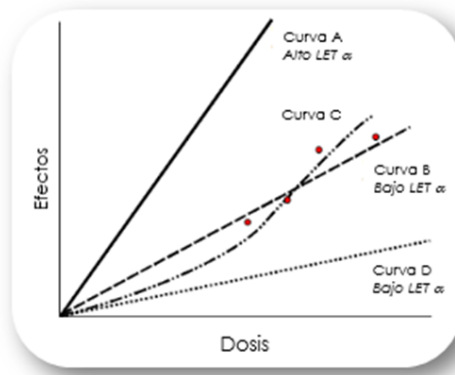


Figura 1.4: Relaciones dosis- efecto típicos para radiación de bajo y alto LET.

1.4. Biología del Cáncer

Aunque se considere que el daño ocasionado a la molécula de ADN es el evento principal que conlleva a la iniciación del cáncer radioinducido y enfermedad hereditaria; existen mecanismos biológicos que pueden modificar las consecuencias de las mutaciones directas producidas por la radiación ionizante, como veremos a continuación:

- La senescencia de las células:

En parte está determinada por la ausencia de la telomerasa, la cual es una enzima que se encarga de alargar los telómeros. Los telómeros son los extremos de los cromosomas, como se ilustra en la Figura 1.5; estos son regiones de ADN no codificantes, donde su principal función es la estabilidad estructural de los cromosomas en las células eucariotas, la división celular y el tiempo de vida de los estirpes celulares.



Figura 1.5: *Telómeros*

- Los puntos de control del ciclo celular:

En el ciclo celular existen diferentes puntos de control que permiten la verificación del código genético; donde si el ADN está dañado ocurre la apoptosis o la detección del ciclo celular. Estos puntos pueden ser particularmente sensibles al daño producido al ADN. Hay tres puntos de control importantes en las fases G1, G2 y Mitosis.

- Lesiones en la doble cadena del ADN, que puede conllevar a la apoptosis y detener el ciclo celular.
- Daños en las membranas plasmáticas que podría también actuar como una señal apoptótica.
- Fuentes de stress: como productos químicos genotóxicos, agentes exógenos.
- Efecto Bystander:

Por diversos mecanismos, las células irradiadas transmiten el efecto biológico causado por la radiación a células no irradiadas pero que están adyacentes, provocando en ellas el mismo efecto biológico, que consiste en el daño en el ADN.

- Vigilancia Celular:

Para ciertos tipos de tumores hay evidencia de que existen mecanismos de inmunovigilancia que pueden reconocer y restringir el crecimiento de células neoplásicas.

1.5. Etapas de la carcinogénesis

Los mecanismos o etapas de la carcinogénesis están relacionados con los datos sobre la relación de dosis-respuesta, de aquí radica la importancia de comprender y entender cada una de estas. Uno de los modelos del UNSCEAR divide las etapas de la neoplasia en 4:

1. Inicio de la neoplasia: está relacionada con cambios irreversibles en las células somáticas, impulsados principalmente por múltiples mutaciones genéticas que crean el entorno para el desarrollo neoplásico, como es la activación de oncogenes promotores del crecimiento, la inactivación de genes supresores de tumores y la alteración de genes que regulan la apoptosis [5] . Aunque la mutación del ADN está sujeta a mecanismos reparadores eficientes, la reparación no está libre de error y es el daño remanente o mal reparado el que tiene consecuencias para la célula y su descendencia.
2. Promoción de la neoplasia: existen factores del medio que pueden cambiar la expresión genética, por ejemplo: citoquinas, metabolitos de lípidos y ciertos esteres de forbol e influenciar o modificar el crecimiento celular y/o un desacoplamiento de los procesos de comunicación intercelular que actúan para restringir la autonomía y el mantenimiento celular.
3. Conversión Neoplásica: de células pre-neoplásicas a un estado mucho más comprometido con el desarrollo maligno; se cree que es impulsado por mutaciones genéticas acumulativas, es decir, entre más mutaciones se producen en la célula pre-neoplásica, más malignas se vuelven estas.
4. Progresión de la neoplasia: La progresión de la neoplasia puede ser dependiente de los cambios metastásicos que facilitan: (a) la invasión local de tejidos normales (b) la entrada y tránsito de células neoplásicas en la sangre y los sistemas linfáticos y (c) la formación de tumores secundarios a sitios distantes.

Capítulo 2

Tumores de cabeza y cuello

Existen muchos mecanismos que dan origen a la proliferación de células malignas, siendo impulsadas principalmente por mutaciones genéticas, como es el caso de la inactivación de genes supresores de tumores, la activación de oncogenes promotores del crecimiento celular o alteración de genes que regulan la apoptosis, es decir, la muerte celular programada. [5]

Los tumores de cabeza y cuello se originan en diferentes sitios anatómico, los cuáles se pueden clasificar en: cavidad oral, faringe, laringe, senos paranasales y cavidad nasal, glándulas salivales y en algunos casos se suele agregar otros sitios, tales como: tiroides y oído (Figura 2.1). Estos sitios anatómicos se dividen en: [7,8]

- Cavidad Oral: se refiere a la boca. Incluye los labios, el revestimiento interior de las mejillas y los labios, lengua móvil (2/3 anteriores de la lengua), las encías superiores e inferiores, piso de la boca, el triángulo retromolar y la parte ósea del paladar.
- Faringe, se divide:
 - Nasofaringe: es la parte de la faringe situada detrás de la nariz y encima del paladar blando. En su pared posterior están las adenoides y en la parte lateral están los orificios de las trompas de Eustaquio.
 - Orofaringe: comprende amígdalas palatinas, paladar blando, base de lengua.
 - Hipofaringe: es la porción inferior de la faringe y está situada detrás de la laringe.

- Laringe: está compuesta por varios cartílagos irregulares como: el cartílago tiroides, el cartílago cricoide y la epiglotis. La laringe esta revestida por una túnica mucosa, la cual tiene dos pliegues, uno superior llamado cuerdas vocales falsa y otro inferior llamado cuerdas vocales verdaderas.
- Glándulas salivales: incluye la parótida, glándulas submaxilares y glándulas sublinguales, todas con carácter doble.

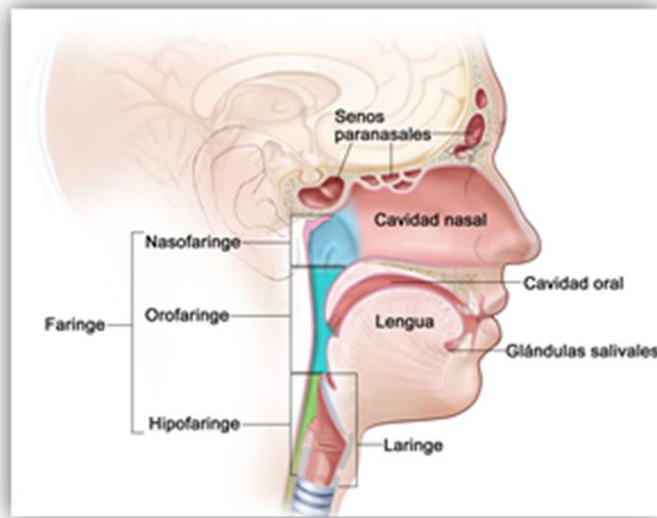


Figura 2.1: *Regiones anatómicas en el cáncer de cabeza y cuello*

La frecuencia relativa de casos en los diferentes sitios anatómicos es la siguiente:

- 40 % en cavidad bucal,
- 25 % en laringe,
- 15 % en orofaringe/ hipofaringe
- 7 % en glándulas salivales y
- 13 % en otros sitios.

2.1. Epidemiología

Los tumores de cabeza y cuello suelen ser poco comunes, ya que representan del 3 % al 5 % de todos los tumores. Aunque existen variaciones en la frecuencia para diferentes zonas geográficas. En Norteamérica y Europa, los tumores por lo general se originan en la cavidad bucal, orofaringe o laringe, en tanto que en los países mediterráneos y en el Lejano Oriente el cáncer nasofaríngeo es el más común [9]. Es más frecuentes en personas mayores de 50 años, con una media de 60 años, siendo más baja si se trata de tumores de nasofaringe y glándulas salivales y es más común en el sexo masculino que en el femenino, en una relación de 3:1; que en España llega a ser de 10:1.

El tipo de cáncer más frecuente es el carcinoma de células escamosas, que se origina en las células que revisten las superficies húmedas y mucosas del interior de la cabeza y del cuello (por ejemplo, dentro de la boca, la nariz y la garganta). Los carcinomas escamosos o epidermoides de cabeza y cuello se pueden dividir: en bien diferenciados, moderadamente diferenciado y poco diferenciados; a partir de estudios de inmunohistoquímica. Entre los tumores malignos en la nasofaringe están los carcinomas mucoepidermoide, adenoideo quístico y adenocarcinoma.

2.2. Factores de Riesgo

Entre los factores de riesgo más importantes en la carcinogénesis de cabeza y cuello, son: el consumo de alcohol y de tabaco, aunque este factor de riesgo no está presente en cáncer de glándulas salivales. Algunos cánceres de cabeza y cuello pueden tener un origen viral; como por ejemplo el virus de Epstein-Barr (VEB) y el virus del papiloma humano (VPH), en especial el VPH 16.

2.3. Posibles vías de diseminación

El cáncer se disemina de tres maneras principalmente y esto influye en la elección del tipo de tratamiento que se lleve a cabo.

- 1ero: por extensión directa desde el sitio primario a áreas adyacentes.
- 2do: Diseminación a través de los vasos linfáticos hacia los ganglios linfáticos.
- 3ero: Diseminación a través de los vasos sanguíneos a sitios distantes en el cuerpo.

En el caso de tumores de cabeza y cuello la diseminación a los ganglios linfáticos del cuello tiende a ser relativamente común, en especial los niveles II y III, la afectación a nivel V es menos probable; dicha división está ilustrado en la Figura 2.2. Por ejemplo, cuando los pacientes presentan metástasis se le realiza una disección lateral del cuello o en algunos casos puede llegar hacer bilateral, si se presenta ganglios positivos en cada lado del cuello [5,7–11].

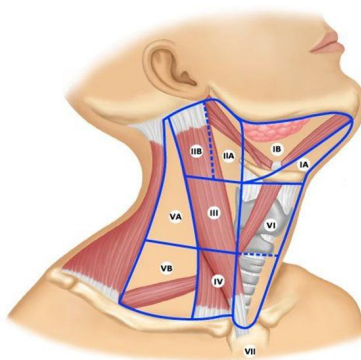


Figura 2.2: Niveles ganglionares del cuello

2.4. Tratamientos

Actualmente, existen 3 modalidades terapéuticas principales: quimioterapia, radioterapia y cirugía. Estas modalidades se pueden administrar de una manera secuencial o concomitante. La escogencia de la modalidad va a depender del estadio del tumor; ya sea enfermedad local, tumores regionalmente avanzados y recidivas tumorales y/o metástasis [5,9,11].

En pacientes que presentan una enfermedad local sin afectación de ganglios linfáticos ni metástasis a distancia; es decir tumores T1 o T2, la modalidad de tratamiento utilizada es cirugía o radioterapia; por ejemplo es cirugía cuando se trata de evitar complicaciones de la radioterapia, como la xerostomía y la pérdida de piezas dentarias y se utiliza radioterapia por ejemplo en el caso de laringe para preservar la fonación. En pacientes con enfermedad regionalmente avanzada, es decir, un tumor primario de gran tamaño o con metástasis ganglionares, se opta por un tratamiento combinado de cirugía, radioterapia y quimioterapia. Obteniendo mejores resultados la utilización de quimioterapia concurrente con radioterapia.

La quimioterapia de inducción se emplea en pacientes con enfermedad avanzada, debido a que se puede reducir la lesión en casi un 50 %, además porque permite preservar el órgano en pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe. Posteriormente, se aplicaría radioterapia y quimioterapia concomitante. En pacientes con enfermedad recurrente o metastásica, se suele aplicar radioterapia local o regional para controlar el dolor, pero el tratamiento de elección es quimioterapia.

2.4.1. Quimioterapia

En general la dosis y administración de los quimioterapéuticos está basado en el peso del paciente; mg/Kg y comprende periodos de 7 a 14 días con terapia

que pueden ser consecutivos o interdiarios, y luego deben pasar 21 días sin terapia.

Existen diferentes tipos de medicamentos de quimioterapia: Anti metabólico, inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, inhibidores de la tirosin quinasa, entre otros.

En quimioterapia de inducción se utiliza un régimen de 3x3: Docetaxel, Cisplatino, Fluorouracilo. En quimioterapia concomitante con radioterapia el más común es el cisplatino.

2.4.2. Radioterapia

La técnica por elección actual en tratamientos con radioterapia es IMRT o VMAT. En el caso de IMRT se suelen crear entre 3 a 8 campos de tratamiento, como se observa en la Figura 2.3 y en el caso de VMAT tiende a ser 2 arcos, como se puede apreciar en la Figura 2.4, en ambos casos con un potencial de aceleración de 6 MV, administrando una dosis diaria entre 180 hasta 200-220 cGy por día, 5 veces a la semana, hasta completar una dosis total que varía desde los 5000 a 7000 cGy.

2.5. Complicaciones

La radioterapia puede producir una serie de efectos secundarios, ya sean complicaciones agudas (aquella serie de efectos secundarios que se producen durante la radioterapia) o complicaciones crónicas o tardías (aquella serie de efectos producidos luego de 6 meses de haber recibido radioterapia).

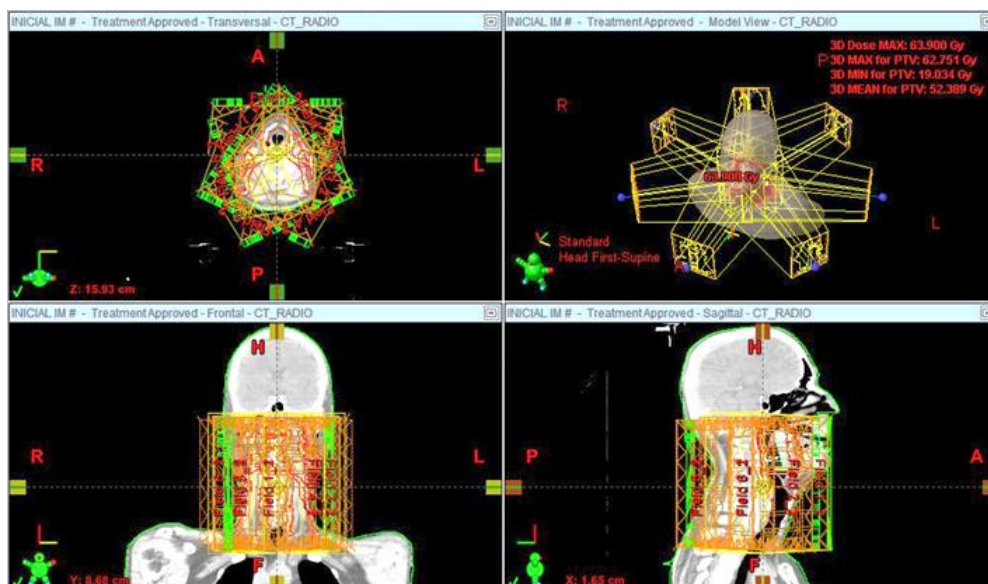


Figura 2.3: Tratamiento IMRT. Paciente masculino de 58 años de edad, con diagnóstico de Ca de células escamosas en cabeza y cuello de origen desconocido, clasificado como TxN2aM0.

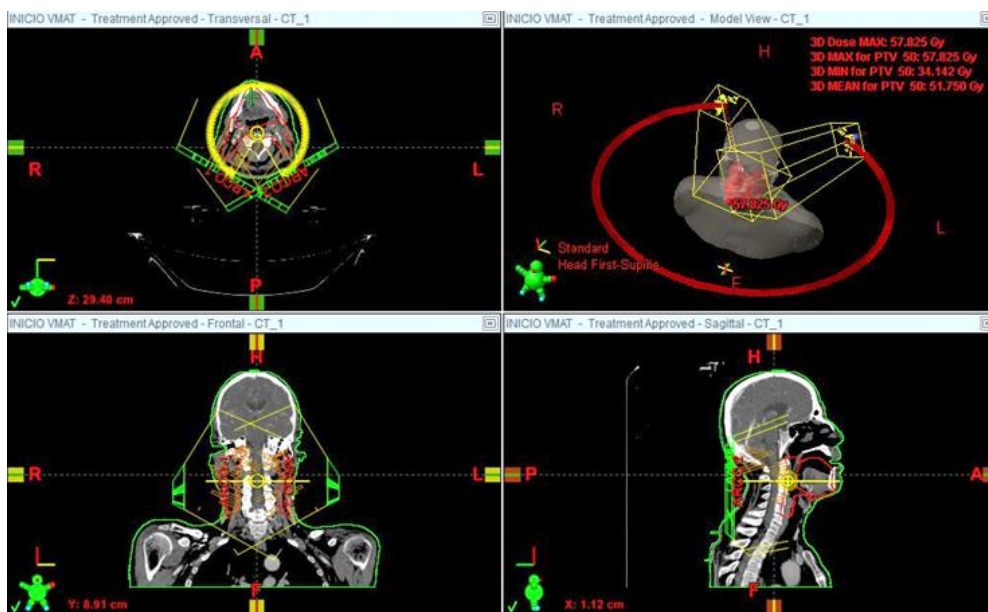


Figura 2.4: Tratamiento VMAT. Paciente masculino de 62 años de edad, con diagnóstico de carcinoma epidermoide de lengua, a quien se le realizó hemiglossectomía parcial más vaciamiento de los niveles I, II, III y IV izquierdos. Se clasifica como T2N0M0.

Entre las complicaciones agudas más comunes debido al empleo de la radioterapia comprende: mucositis, eritema, disfagia, odinofagia y a largo plazo pueden presentar complicaciones crónicas como: xerostomía, pérdida del sentido del gusto, fibrosis en el cuello, trismo, epistaxis, cefalea, así como segundos primarios radioinducidos.

Aunque hay una gran variedad de complicaciones debido a la radioterapia, esta tiene grandes beneficios en cuanto a la mejoría de la supervivencia y calidad de vida en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, siendo estos factores los que deben de importar a la hora de decidir si se deben realizar tratamientos con radiación ionizante.

2.5.1. Complicaciones Agudas

En la Tabla 2.1 , están clasificadas cada una de las complicaciones agudas [12]. Donde el grado 0 significa que no presenta ningún cambio.

2.5.2. Complicaciones Crónicas

Las complicaciones crónicas están clasificadas en la Tabla 2.2 [12]. Donde el grado 0 significa que no presenta ningún cambio.

Tabla 2.1: *Complicaciones Agudas*

Órgano-Tejido	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
PIEL	Eritema discreto, depilación, descamación seca, sudoración disminuida.	Eritema doloroso, descamación húmeda en parchos, edema moderado.	Descamación húmeda confluyente acepto en los pliegues, edema con fovea	Ulceración, hemorragia, necrosis.
Membranas Mucosas (MM)	Congestión puede haber dolor discreto sin requerir analgésico	Mucositis en placa que pueden producir secreción serosanguinolenta y dolor moderado requiere analgésico	Mucositis confluyente fibrinosa. Puede causar dolor severo. Requiere narcótico	Ulceración, hemorragia, necrosis
OJO	Conjuntivitis moderada con o sin congestión de la esclerótica, lagrimeo.	Conjuntivitis moderada con o sin queratitis que requiere esteroides y/o antibióticos. Ojo seco	Queratitis severa con ulceraciones de la córnea. Disminución objetiva de la agudeza visual	Pérdida de la visión (unilateral o bilateral)
OIDO	Otitis media discreta con eritema, prurito secundario a descamación seca no requiere medicación.	Otitis extensa que requiere medicación tópica. Otitis serosa media.	Otitis externa severa con secreción o descamación seca.	Sordera
Sigue en la página siguiente				

Continuación de la Tabla 2.1

Órgano-Tejido	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
GLANDULAS SALIVALES (GS)	Sequedad de la boca. Saliva ligeramente espesa. Puede haber discreta alteración del gusto.	Sequedad moderada de la boca. Saliva espesa adherente. Alteración marcada en el gusto.	Boca completamente seca.	Necrosis aguda de las glándulas salivales.
FARINGE ESÓFAGO (FE)	Disfagia moderada u odinofagia. Puede requerirse anestésico tópico o analgésico no narcóticos. Se puede requerir dieta blanca.	Disfagia moderada y odinofagia. Puede requerir analgésico o narcóticos. Puede requerir dieta líquida y blanda	Disfagia severa u odinofagia con deshidratación, pérdida de peso (¿de 15 %). Requiere alimentación a través de sonda naso gástrica.	Obstrucción completa, ulceración perforación, fístula.
LARINGE	Ronquera intermitente o leve, tos que no requiere medicamento antitusígeno. Eritema de la mucosa.	Ronquera persistente, dolor en oído referido, dolor de garganta, exudado fibrinoso en parchos o edema aritenoides discreto.	Voz muy disminuida. Susurro, dolor de garganta o en oído que requiere narcótico, edema de aritenoides marcado.	Disnea marcada, estridor o hemoptisis o intubación necesaria.
TRACTO GASTRO INTESTINAL SUPERIOR	Anorexia con pérdida de peso (1A 5 %). Nauseas que no requiere drogas analgésicos	Anorexia con pérdida de peso (¿de 15 %). Nauseas o vómitos que requieren antiemético. Dolor abdominal que requiere analgésico.	Anorexia con pérdida de peso (15 % o que requiera sonda nasogástrica, náusea o vómitos. Dolor abdominal severo	Obstrucción aguda. Perforación sangrado digestivo alto que requiere transfusiones. Dolor abdominal que requiere de descompresión.

Tabla 2.2: *Complicaciones Crónicas*

Órgano-Tejido	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
PIEL	Atrofia discreta de cambio de pigmentación. Pérdida parcial del pelo	Atrofia en parchos. Telangiectasias moderadas. Pérdida total del pelo	Atrofia marcada, Telangiectasias marcadas	Ulceración
TEJIDO SUBCUTÁNEO	Induración discreta (fibrosis) y pérdida de la grasa subcutánea	Fibrosis moderada pero asintomática. Contractura discreta en el campo ¡10 % de reducción lineal	Induración severa y pérdida del tejido subcutáneo. Contractura en el campo ¿10 % de reducción lineal.	Necrosis
MEMBRANAS MUCOSAS (MM)	Atrofia discreta y sequedad	Atrofia moderada y Telangiectasias. Disminución de secreciones mucosas.	Atrofia marcada con sequedad total. Telangiectasias severa.	Ulceración
GLÁNDULAS SALIVALES (GG)	Sequedad discreta de la boca. Buena respuesta a la estimulación.	Sequedad moderada de la boca. Con respuesta pobre a la estimulación	Sequedad completa de la boca. No hay respuesta a la estimulación.	Fibrosis

Sigue en la página siguiente

Continuación de la Tabla 2.2

Órgano-Tejido	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
CEREBRO	Cefalea discreta. Letargia discreta	Cefalea moderada. Letargia significativa	Cefalea severa. Disfunción severa del SNC (pérdida parcial de la fuerza muscular o disquinesia)	Convulsiones o parálisis. Coma
OJO	Catarata asintomática. Ulceración corneal mínima o queratitis	Catarata sintomática. Ulceración moderada de la córnea. Retinopatía leve o glaucoma	Queratitis severa. Rinopatía severa o desprendimiento de retina. Glaucoma severo.	Panoftalmitis. Pérdida de la visión.
LARINGE	Ronquera. discreto aritenoides	Edema moderado aritenoides. Condritis.	Edema severo. Condritis severa.	Necrosis
ESÓFAGO	Fibrosis discreta. Disfagia discreta a sólidos. No hay dolor al tragar.	Incapacidad de ingerir alimentos sólidos. Tolera deglutir los alimentos semisólidos. Puede ser necesaria la dilatación esofágica.	Fibrosis severa. Capaz solo de deglutir líquidos. Puede haber dolor a la deglución. Se requiere dilatación esofágica	Necrosis-perforación fístula.

2.6. Sobrevida

Una manera de evaluar la efectividad de los tratamientos, es mediante los análisis de sobrevida. Para ello es importante realizar un seguimiento al paciente, (definidos por el autor; pueden ser meses, años, etc.), pero este intervalo de seguimiento va a depender de la enfermedad que se quiere estudiar, para no subestimar la verdadera incidencia de los eventos.

El seguimiento viene definido por una fecha de inicio y una fecha de cierre que determinan el tiempo de seguimiento. Las fechas de inicio y cierre son diferentes para cada paciente, porque se incorporan en momentos diferentes. El seguimiento se realiza con la finalidad de estudiar la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad.

La sobrevida global corresponde al número de pacientes vivos al término de la observación; con enfermedad o sin ella. Pero ella no nos proporciona información en cuanto si existe una remisión permanente o si la enfermedad ha vuelto a aparecer. Además hay que tomar en cuenta que se incluyen las muertes por diferentes causas (por ejemplo, por ataques del corazón, accidentes cerebro vasculares, accidentes, así como cáncer).

La sobrevida libre de enfermedad, refleja mejor el éxito del tratamiento que la sobrevida global, ya que corresponde al número de pacientes vivos sin enfermedad.

El método que más se utiliza para poder construir las gráficas de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad es el método de Kaplan Meier.

2.7. Método de Kaplan Meier

Sea $S(t)$ la función de supervivencia de una determinada población para un determinado tiempo t . Para una muestra de tamaño N , sean

$$t_1 \leq t_2 \leq t_3 \leq \dots \leq t_N \quad (2.7.1)$$

los tiempos que transcurre hasta la muerte o el evento de todos ellos. Entonces para cada t_i , existen: d_i , el número de “individuos en riesgo” puede ser muerte o recaída en el momento t_i . n_i , es el número de sujetos en riesgo justo antes de t_i . La fracción de supervivencia es:

$$S(t) = \frac{(n_i - d_i)}{n_i} \cdot S(t - 1) \quad (2.7.2)$$

El método de Kaplan Meier, permite estimar la probabilidad de supervivencia en un período determinado. Donde la probabilidad decae cada vez que hay un episodio o un evento (es decir, cada vez que muere un paciente, o tiene una recaída, una complicación del tratamiento o cualquier otro efecto adverso concreto), de modo que las caídas de la curva son irregulares, pues no dependen del tiempo sino de la ocurrencia del episodio.

Por ejemplo en un estudio realizado por la universidad de IOWA con radioterapia de Intensidad modulada (IMRT) en el tratamiento de cabeza y cuello, específicamente con carcinomas de células escamosas por Kenneth, Min Yao y otros (2005) [13] desde octubre de 1999 y abril de 2004, fueron tratados 150 pacientes, de los cuales 99 fueron tratados con IMRT definitivo y 51 recibieron IMRT postoperatorio. Las dosis prescritas están en el rango desde los 54 hasta los 74 Gy. La mediana de seguimiento fue de 18 meses (rango de 2-60 meses). La supervivencia global a 2 años fue de 85 %, y la supervivencia libre de progresión local fue de 94 %, la supervivencia libre de progresión loco-regional fue de 92 %.

Turaka, Aruna; Tianyu Li; y otros [14], realizaron un estudio retrospectivo, y determinaron las diferencias en los resultados clínicos usando IMRT de irradiar o no el cuello con un campo estándar para tratar la parte baja del cuello. (2009). La mediana de seguimiento fue de 21 meses (rango de 2-89 meses). La mediana de edad fue de 60 años. 41 % se les irradia la parte baja del cuello y un 33 % no se irradia el cuello. La tasa de supervivencia libre de enfermedad de 3 años fue del 87 % cuando se irradia el cuello y del 79 % cuando no se irradia el cuello.

Capítulo 3

IMRT - VMAT

La radioterapia ha avanzado desde un tratamiento simple hasta un tratamiento más conformado a la lesión; como es la radioterapia conformada 3D (3D-CRT), que emplea imágenes volumétricas, como la tomografía computarizada (CT), que en algunas ocasiones se complementará con otras imágenes de diagnóstico como resonancia magnética (RM), tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés).

Con la 3D-CRT es difícil crear distribuciones de dosis que se adapte a las formas irregulares de ciertos tumores que invaden estructuras vecinas o regiones de ganglios linfáticos, tales como los tumores que se observan en la cabeza y el cuello. Este problema fue aminorado con la creación de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT, por sus siglas en inglés), como se puede apreciar en la Figura 3.1 [10].

Los haces de fotones o campos de tratamiento en la técnica IMRT, generan distribuciones de dosis cóncavas homogéneas o no homogéneas, adaptándose así a las formas irregulares que tienen los tumores. Alcanzando entregar dosis altas al volumen blanco y la menor dosis posible a los órganos a riesgo, es decir, sin superar las dosis de tolerancia de dichas estructuras.

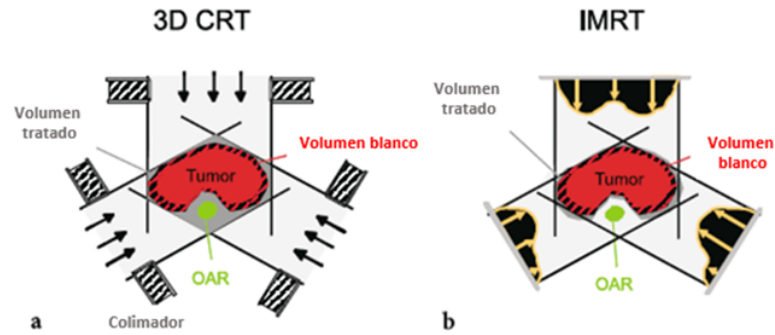


Figura 3.1: Comparación entre 3D-CRT vs IMRT

Cuando hablamos de planificación inversa, nos referimos a IMRT, debido a que es necesario un software que calcule como es el movimiento de cada una de las láminas que conforman el colimador multiláminas (MLC, por sus siglas en inglés), para generar la distribución de dosis requerida [15]. Aquí radica la ventaja de dicha técnica, ya que tiene la capacidad de manipular de una manera óptima, la intensidad de haces individuales (beamlets) dentro de cada haz; lo cual permite un mejor control sobre la fluencia de dosis y así sobre la conformación del volumen a tratar [16].

Con el escalamiento de la dosis que recibe el volumen blanco, se hace necesario implementar una serie de medidas que garanticen la entrega del tratamiento en el lugar exacto o que disminuyan la probabilidad de error; como por ejemplo el uso de inmovilizadores y la implementación de la tomografía de haz cónico.

3.1. IMRT

Según Bortfeld y colaboradores [16], define la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) como:

“Una técnica de tratamiento de radiación con múltiples haces incidente desde diferentes direcciones en las que al menos algunos de los haces son de intensidad modulada de manera que cada haz proporciona intencionalmente una dosis no uniforme al blanco.

La distribución de la dosis deseada en el objetivo se consigue después de la superposición de dichos haces. Los grados de libertad adicionales para ajustar las intensidades de los haces individuales se utilizan para lograr una mejor conformidad de la dosis objetivo y/o una mejor preservación de las estructuras críticas”.

A pesar de los beneficios obvios de IMRT, existen algunas desventajas: los procesos de planificación y control de calidad (QA) son más complejos y lentos para IMRT que para radioterapia convencional.

Un plan de IMRT estándar a menudo requiere múltiples haces de radiación en un ángulo fijo, lo que conlleva aumentar el tiempo de entrega del tratamiento; es decir, un aumento de los unidades monitor. Esto puede tener muchas desventajas: la primera es el impacto sobre la comodidad del paciente en la camilla durante el tratamiento. Segundo puede afectar la reproducibilidad de la posición del paciente y el movimiento intrafracción. Y por último pero la más relevante es la preocupación de que el aumento del tiempo del tratamiento podría tener implicaciones radiobiológicas debido a la posibilidad de un aumento en la reparación de células tumorales y la repoblación durante el tiempo extra que se requiere el tratamiento [17].

3.2. VMAT

Arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT, por sus siglas en inglés) es una forma avanzada de IMRT en la que se suministra la dosis al volumen blanco en un giro de 360 ° del acelerador lineal, ya que al aumentar los grados de libertad los tratamientos son más rápidos, aproximadamente en menos de 2 minutos. La arcoterapia además de modular la intensidad puede controlar la

tasa de dosis e irradiar al paciente mientras gira.

Una de las desventajas de VMAT es que al ser una arcoterapia, aumenta el volumen que recibe dosis bajas de radiación, pudiendo estar relacionado con la aparición de segundos primarios radioinducidos; tal como podemos observar en la Figura 3.2, donde se puede apreciar que la parte posterior del cuello recibe dosis bajas de radiación (color azul), aumentando el volumen que recibe dosis bajas de radiación en comparación con radioterapia convencional.



Figura 3.2: Dosis Bajas de radiación en toda la parte posterior del cuello con técnica VMAT

3.3. Colimador multiláminas (MLC)

El MLC (MLC, por sus siglas en inglés) es un accesorio del acelerador lineal y son parte integral del cabezal del acelerador pudiendo en algunos casos actuar en sustitución de unas de las mandíbulas o ser añadido como un colimador terciario. El MLC incorpora de 20 a 60 pares de láminas, fabricadas en tungsteno y con un ancho de 0.5 ó 1 cm; aunque puede ser menor a 0.5 cm, el cual se conoce como colimador micromultiláminas (mMLC) [15, 18].

Las láminas se mueven independientemente a cierta velocidad, para poder

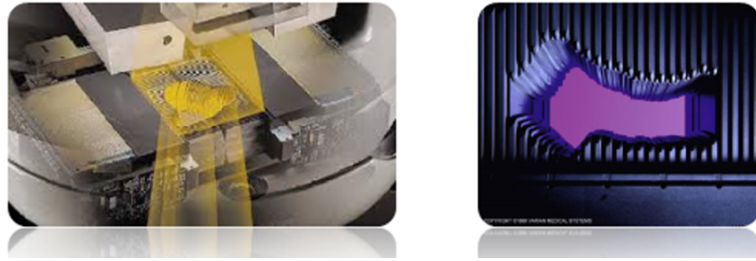


Figura 3.3: *Colimador micromultiláminas*

conformar los diferentes mapas de intensidad requeridas para las distribuciones con formas irregulares de IMRT, tal como está presentado en la Figura 3.3. El MLC se emplea de diferentes modos:

- Estático o Paro y disparo: es mediante la superposición de varias configuraciones de las diferentes láminas con diferentes tiempos de permanencia del haz en cada posición. En este caso el colimador se mantiene fijo durante la irradiación.
- Dinámico: las láminas se encuentran en constante movimiento, con la capacidad de conformar los campos de tratamientos a la anatomía de la lesión.
- VMAT: No sólo las láminas se encuentran en constante movimiento sino además el gantry también gira a una cierta velocidad.

3.4. Unidades monitor (MU)

En general, las unidades monitor (MU, por sus siglas en ingles), se interpretan como la cantidad de carga que deben medir las cámaras de ionización del acelerador lineal antes de parar el disparo a fin de que se deposite cierta dosis en un punto de referencia. Los aceleradores lineales poseen dos cámaras de ionización internas que ayudan a controlar la duración de los disparos y garantizar una mayor exactitud y precisión a la hora de entregar el

tratamiento [19].

Planes de IMRT utilizan un mayor número de unidades monitor, en comparación con los planes de radioterapia convencional, lo que conlleva a un aumento en la cantidad de radiación de dosis bajas para el resto del cuerpo. El número de MU depende del modo en que se utiliza el MLC, es decir, se necesita más MU para la técnica dinámica o ventana deslizante, donde cada haz de radiación se modula moviendo continuamente el MLC; en comparación con la técnica paro y disparo o técnica estática en el que cada haz está subdividida en varios segmentos con diferentes formas del MLC y el haz se apaga entre los segmentos.

El aumento de las MU y el aumento de dosis bajas de radiación ha dado lugar a preocupaciones, ya que pueden conllevar a un aumento en el riesgo de neoplasias malignas inducidas por radiación secundaria, donde es más significativo en pacientes pediátricos o pacientes con una alta esperanza de vida. Existen ensayos clínicos que han realizado estimaciones, donde el número de MU en un plan de IMRT es de dos o tres veces mayor que un plan de radioterapia convencional; aumentando la incidencia de tumores malignos secundarios inducidos por la radiación de 1 a 1,75 % para los pacientes que tienen una esperanza de vida de 10 años o más [17].

3.5. Procesos de planificación

El alto grado de precisión que demanda IMRT o VMAT, hace que sea necesario una serie de pasos para garantizar la exactitud en la entrega del tratamiento. Los pasos son los siguientes [20]:

1. Se debe escoger una inmovilización adecuada, como por ejemplo las máscaras termoplásticas, presentada en la Figura 3.4.
2. La delimitación tanto del volumen blanco como de los órganos a riesgo.



Figura 3.4: Inmovilizador: Máscara termoplástica

La delimitación en IMRT y VMAT del GTV, CTV y los órganos a riesgos (OARs) resulta muy importante debido a que un error en ella puede ocasionar un daño al paciente. [18,20,21]. Para poder realizar la delimitación es necesario la adquisición de imágenes anatómicas y funcionales, como la tomografía computarizada.

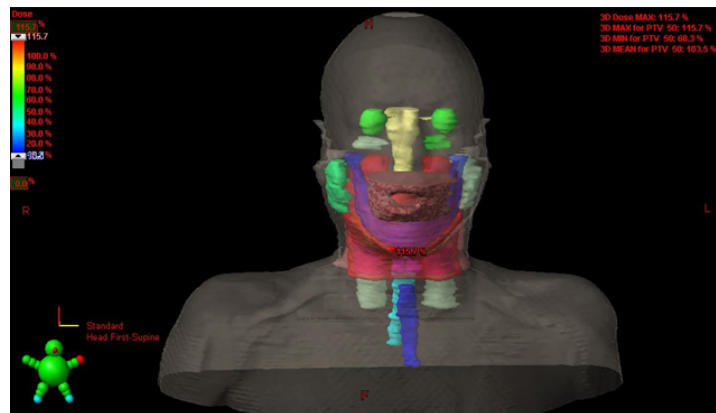


Figura 3.5: Delimitación del GTV, PTV y órganos a riesgos (glándulas parótidas, ojos, nervio óptico, entre otros)

3. La selección de una disposición de haz adecuado.

A cada volumen definido se le asocia un peso; es decir, se especifican las restricciones de dosis-volumen para los órganos a riesgo y la dosis al volumen

blanco; estableciendo la función objetivo y determinando la intensidad del haz requerida.

4. La evaluación y/o aprobación de la dosis resultante.

En esta etapa se procede a analizar los histogramas de dosis-volumen (HDV) de los PTVs, OARs. Los HDV son una representación gráfica del porcentaje de dosis total que es entregado a una fracción del volumen delimitado, tal como se presenta en la Figura 3.6. Luego de obtener los HDV para cada estructura; se procede a verificar que los valores obtenidos estén dentro de tolerancia y que además el volumen blanco reciba la dosis prescrita.

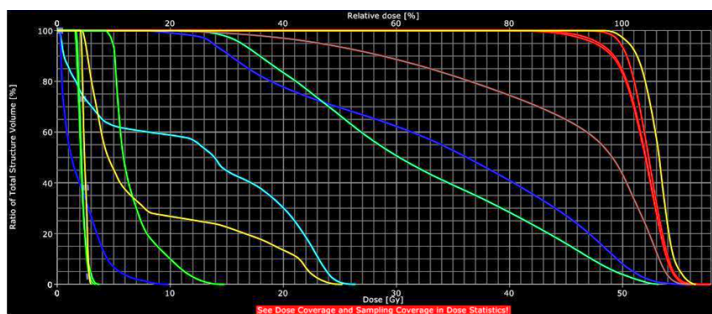


Figura 3.6: *Histograma de dosis-volumen de un paciente de cabeza y cuello*

5. La verificación de la entrega de dosis en la zona a irradiar.

El uso de la técnica de IMRT o VMAT en los tumores de cabeza y cuello suele ser muy delicado y a la vez necesario por la cercanía de los órganos a riesgo con el volumen a tratar, que puede conllevar a un error en la entrega de dosis, produciendo un mayor daño a los órganos adyacentes. Por lo tanto estas técnicas requieren la cooperación del paciente, de un buen inmovilizador, así como de la adquisición de imágenes de posicionamiento, como por ejemplo el uso del OBI.

El OBI (On Board Image, de la marca comercial Varian Medical System) es un dispositivo que permite obtener imágenes planares o una tomografía de haz

cónica (CBCT), permitiendo confirmar o verificar el posicionamiento del paciente y reducir de esta manera los errores intrafracciones e interfacciones.

Este conjunto de imágenes requeridas resultan en un aumento de exposición para el paciente debido a fugas en el cabezal, producción de neutrones o dispersión; que pueden conllevar a cáncer radioinducido o segundos primarios.

3.6. Radiación dispersa

Existen tres fuentes de radiación dispersa no deseada en los aceleradores lineales, las cuales están presentadas en la Figura 3.7:

1. Radiación dispersa dentro el paciente.
2. Radiación dispersa del colimador.
3. La radiación de fuga.

Jeremy Ruben, Craig Lancaster y otros [22] ; estudiaron las diferencias en la dispersión interna del paciente, la dispersión del colimador y la fuga del cabezal, entre la terapia de IMRT (6MV) y radioterapia 3D-CRT y sus posibles implicaciones en la inducción de un segundo cáncer. La dosis fuera del campo fue del 80 % mayor para IMRT, sin embargo esta diferencia es pequeña en términos absolutos, siendo 0,14 % de la dosis prescrita. Además la dispersión / fuga de la máquina es la fuente dominante, contribuyendo el 65 % de la dosis secundaria. La dispersión interna predomina sólo durante los primeros 10 cm desde el borde del campo, la dispersión del colimador para los próximos 10 cm, y la fuga de la cabeza del acelerador a partir de entonces.

A la hora de medir la radiación dispersa existen muchos dosímetros en el mercado que podemos utilizar como son: los dosímetros de película, los dosímetros termo-luminiscentes (TLD), los dosímetros luminiscentes estimulados ópticamente (OSLD), entre otros.

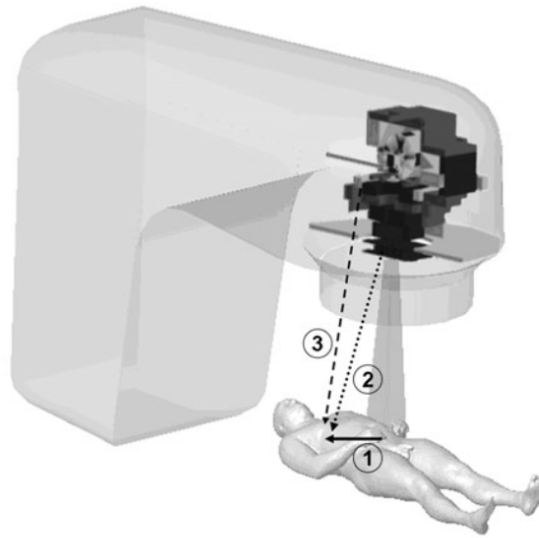


Figura 3.7: *Fuentes de radiación secundaria de un acelerador lineal.*

3.7. OSLD

El Dosímetro Luminiscente estimulado ópticamente (OSLD, por sus siglas en ingles), es un detector utilizado en dosimetría in vivo en radioterapia; el cual consiste en cristales de óxido de aluminio dopado con carbono ($Al_2O_3 : C$), que presentan una alta precisión y exactitud en la medición de la dosis y cuya lectura se obtiene a partir de la estimulación por emisión de luz, procedente de un láser [6,15]. Los OSLD permiten monitorear la radiación gamma, beta y los rayos x.



Figura 3.8: *Dosímetros Luminiscente estimulado ópticamente*

Los dosímetros OSL poseen tres filtros atenuadores, con elementos de cobre, aluminio y plástico y un filtro sin atenuar, con el propósito de filtrar la energía incidente sobre las láminas y obtener una respuesta a diferentes rangos de energía. Estos filtros están presentados en la Figura 3.8.

3.7.1. Características de los OSLD

Entre las características que convierte a los OSLD en una buena elección al momento de realizar dosimetría in vivo son [23, 24]:

- Alta sensibilidad (0,01 mSv) para un rango amplio de dosis y tasas de dosis utilizados en radioterapia. Además que son sensibles tanto a dosis bajas como a altas dosis.
- Son de pequeño tamaño.
- Permite la relectura de dosis, debido a que cuando son estimulados solo liberan una fracción de energía absorbida; por lo tanto se puede leer varias veces, reduciendo la incertidumbre en los resultados.
- Mayor resistencia.
- Las mediciones no son afectadas ni por campos eléctricos ni magnéticos.
- El proceso de lectura es menor a 1 min.

3.7.2. Teoría de operación

Hay dos procesos responsables de las propiedades dosimétricas de los OSLD: el atrapamiento de electrones y huecos creados por la radiación ionizante en los defectos del cristal y la estimulación óptica de las cargas atrapadas durante la lectura; logrando la recombinación de agujeros de electrones y la luminiscencia.

El proceso de los OSLD, se puede observar en la se pueden resumir a continuación [25]; (Figura 3.9).

- a) Cuando el OSLD es expuesto a radiación ionizante, se producen ionizaciones y excitaciones; en el cual se crean electrones y huecos libres, los electrones son promovidos a la banda de conducción, donde pueden moverse libremente por todo el cristal y deja atrás un hueco que también puede moverse libremente por la banda de valencia. Debido a defectos en la red cristalina los electrones y huecos pueden quedar atrapados.
- b) Después de la irradiación hay un período de latencia caracterizado por estados metaestables de electrones y huecos atrapados, que está relacionado con la dosis absorbida por el cristal.
- c) La información almacenada puede leerse por la estimulación con luz; se estimula el electrón a la banda de conducción que puede moverse libremente y recombinarse con un hueco atrapado, crean un defecto en el estado excitado, que relaja al estado fundamental emitiendo un fotón de luz, que es leído a través de un tubo fotomultiplicador.

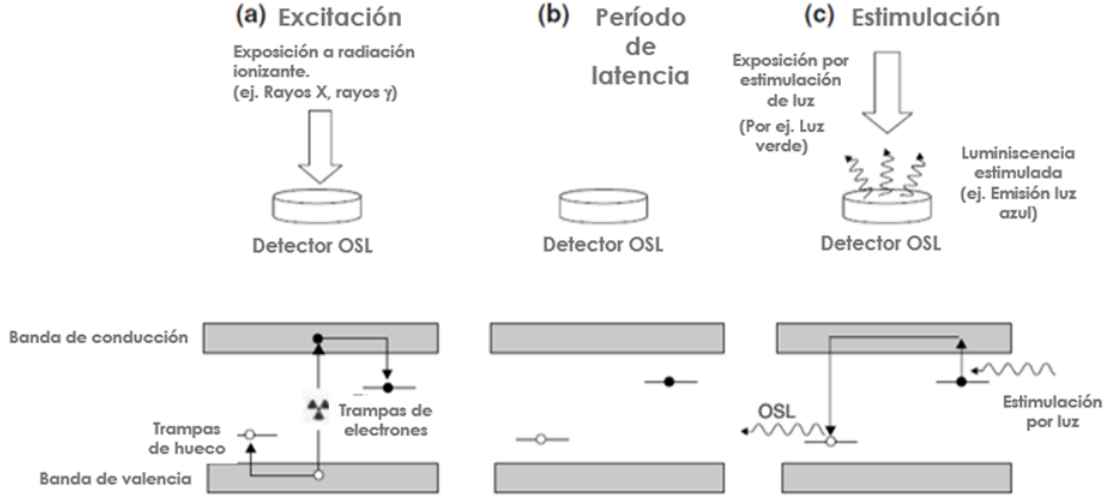


Figura 3.9: Etapas en el proceso de los OSLD

3.7.3. Descripción matemática de los OSLD

La concentración total de estados metaestables ocupados en el sistema en un tiempo t puede ser representado por $\mu(t)$, donde

$$\mu(t) = \int_{\gamma_1} \int_{\gamma_2} \dots \int_{\gamma_m} n(\gamma_1, \gamma_2, \dots, \gamma_n, t) d\gamma_1 d\gamma_2 \dots d\gamma_m \quad (3.7.1)$$

donde $n(\gamma_1, \gamma_2, \dots, \gamma_n, t)$ es la concentración de estados ocupados $1 \rightarrow m$, descrita por los parámetros de estado $(\gamma_1, \gamma_2, \dots, \gamma_m)$, y en general $n(\gamma, t) = N(\gamma)f(\gamma, t)$. Donde $n(\gamma)$ es una función de ponderación o distribución que expresa la concentración de estados ocupados, $N(\gamma)$ es la concentración de estados disponibles, y $f(\gamma)$ es el estado ocupado ($f = 1$ cuando un estado está ocupado y $f = 0$ cuando está vacío). Tanto $n(\gamma, t)$ y $f(\gamma)$ son funciones que dependen del tiempo.

Los parámetros de estados son los que dictan la probabilidad por unidad de tiempo de que el sistema volverá al equilibrio, bajo condiciones

predominantes de temperatura e intensidad de iluminación. La ecuación 3.7.1 depende del tiempo y de la dosis, ya que aumenta durante la irradiación y disminuye durante la estimulación.

Durante la estimulación se mide la intensidad de luminiscencia emitida cuando el sistema vuelve al equilibrio. Un modelo simple del proceso de los OSL, es si demostramos que la intensidad de los OSL decae exponencialmente durante la estimulación. Por lo tanto, la intensidad de luminiscencia $I(t)$ es proporcional a la tasa de electrones que escapan de los centros de luminiscencia $\frac{d\mu(t)}{dt}$, de tal manera que;

$$I(t) \propto \left| \frac{d\mu(t)}{dt} \right| = \mu_0 p e^{-pt} \quad (3.7.2)$$

donde $\mu(t)$ es la concentración de electrones atrapados, $\mu_0 = \mu(0)$ es la concentración inicial de cargas atrapadas y $P(t)$ es la probabilidad de transición por unidad de tiempo de que los electrones atrapados escapen a la banda de conducción bajo una estimulación óptica.

Para OSL la probabilidad p de capturar una carga mediante estimulación óptica para una longitud de onda λ es:

$$p(E_0) = \Phi \sigma(E_0) \quad (3.7.3)$$

donde:

Φ es la intensidad de estimulación óptica

$\sigma(E_0)$ es la sección transversal de fotoionización para la interacción del estado metaestable con un fotón incidente, y

E_0 es el límite de energía de estimulación óptica necesaria para liberar la carga y regresar el sistema al equilibrio.

Podemos observar que la emisión de OSL requiere una excitación inicial

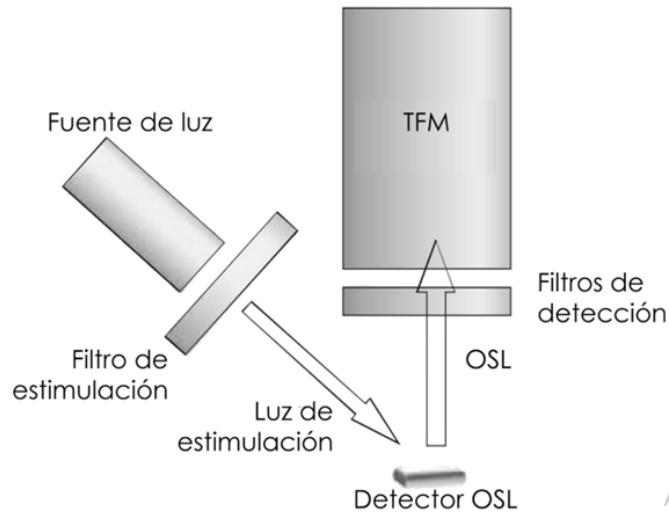


Figura 3.10: Principales componentes de un lector de OSLD.

del detector (por ejemplo, exposición a radiación ionizante) e implica el transporte de carga entre diferentes defectos en el cristal.

3.7.4. Lector de los OSLD

Un lector de OSL, está constituido principalmente por una fuente de luz (diodos emisores de luz, láseres, lámparas, etc.) para la estimulación y un tubo fotomultiplicador (TFM) para la detección de la luz. Pero para una óptima discriminación entre la luminiscencia y la luz de estimulación, la longitud de onda de estimulación debe ser desplazada con respecto a la banda de luminiscencia principal del dosímetro. Para ello se utilizan filtros ópticos, como se puede apreciar en la Figura 3.10. Por lo tanto aquellos filtros que coinciden con la banda de luminiscencia del dosímetro se colocan delante del TFM para bloquear la luz de estimulación; por lo general estos filtros de detección no son suficientes para bloquearla, por lo que se colocan filtros ópticos adicionales delante de la fuente de luz para bloquear las componentes de la longitud de onda que pasarán a través de filtros de detección.

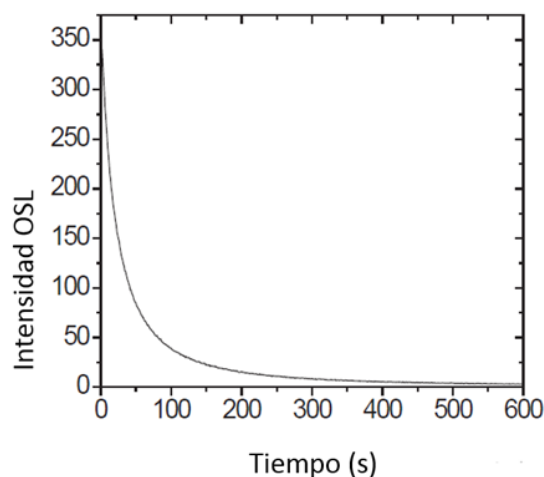


Figura 3.11: Curva típica de un OSLD bajo estimulación con luz verde.

La intensidad de OSL es más alta durante la estimulación inicial debido a la gran concentración de cargas atrapadas y por lo tanto del gran número de cargas estimuladas fuera de las trampas, tal como podemos observar en la Figura 3.11. La intensidad de OSL y el área total bajo la curva son proporcionales a la dosis absorbida, pero la forma de la curva OSL también depende de la intensidad de estimulación y la longitud de onda.

3.7.5. Lectura y Dosímetros

Existen dos tipos de lectores OSL comercialmente disponibles: lectores de investigación automatizada multiusuario y lectores que forman parte del sistema de dosimetría InLight™ de Landauer® (Figura 3.12), que incluye el lector portátil microStar®; en nuestro caso utilizaremos este último.

Los lectores Inlight™ utilizan una matriz de LEDs verdes que funcionan en modo OSL de onda continua (CW-OSL, por sus siglas en inglés) como fuente de estimulación. En el modo CW-OSL, el dosímetro se ilumina con intensidad constante con detección simultánea de la luminiscencia.



Figura 3.12: Sistema de dosimetría InLight™ de Landauer®

Los dosímetros se estimulan sólo durante un tiempo corto (1s) y donde la luminiscencia se detecta utilizando un tubo fotomultiplicador protegido por filtros Hoya B-370 (filtro pasa banda con 50 % de transmisión, límite de 320 y 420 nm).

Los lectores InLight™ pueden funcionar en dos modos de lectura, dependiendo de la dosis. A dosis bajas, la intensidad de estimulación máxima se utiliza para producir una señal OSL alta, donde cada lectura reduce la señal OSL en 0,2 - 0,3 %. A altas dosis, el lector puede operar con menor intensidad de estimulación, reduciendo la señal en menos del 0,1 %.

Capítulo 4

Marco Metodológico

En el presente capítulo se realizó una base de datos con todos los pacientes que presentaron cáncer de cabeza y cuello del Instituto Médico la Floresta y que fueron tratados con técnica de IMRT desde el año 2004 hasta el 2010 para analizar de manera retrospectiva los resultados de la terapia aplicando dicha técnica y analizar las complicaciones; la sobrevida y la incidencia de segundos primarios radioinducidos.

Así como también se realizó una encuesta para actualizar las complicaciones tardías que presentan estos pacientes luego de más de 10 años del tratamiento.

En este capítulo también se presenta una descripción del desarrollo experimental que se llevó a cabo para las mediciones de radiación dispersa y su relación con la incidencia de segundos primarios radioinducidos, para ello se creó una base de datos con pacientes actualmente tratados en el Servicio de Radioterapia La Trinidad, donde se midió la radiación dispersa a sitios distantes de la zona de tratamiento utilizando los detectores de radiación OSLD. Se detalla todo el proceso desde la escogencia de los pacientes hasta la lectura de los dosímetros.

4.1. Población, Materiales y equipos

- Análisis Retrospectivo:

- Historias médicas y sus respectivas hojas de tratamiento de los 118 pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados en el Instituto Médico La Floresta, con técnica de IMRT desde el año 2004 hasta el 2010.
- Análisis Prospectivo:
 - 6 pacientes diagnosticados con cáncer de cabeza y cuello, de los cuales 3 pacientes fueron tratados con técnica IMRT y 3 pacientes fueron tratados con técnica VMAT.
 - Acelerador lineal de uso clínico “Trilog” de la marca Varian Medical Systems.
 - Sistema de planificación Eclipse™.
 - Tomógrafo Computarizado marca Phillips, modelo Brilliance de 16 cortes bajo protocolo de radioterapia.
 - Sistema inmovilización: base estándar, máscara termoplástica, soporte de cabeza y cuello y baja lengua.
 - Baño de maría.
 - Cuatro dosímetros OSL Landauer®- modelo InLight™.
 - Lector de dosímetros OSL Landauer®- MicroStar®.
 - Cinta Adhesiva.
 - Cinta Métrica.
 - Negatoscopio.

4.1.1. Población

- Análisis Retrospectivo:

El instituto Médico La Floresta proporcionó una muestra de 118 pacientes con tumores en cabeza y cuello desde el año 2004-2010, de las

cuales se excluyeron algunas del análisis, según lo indicado a continuación:

- 6 pacientes, a los cuales no se les consiguió su respectiva historia médica.
- 2 pacientes, que no fueron tratados con técnica IMRT.
- 1 paciente había sido tratado por recurrencia.
- 1 paciente había sido tratado previamente en otro centro.
- 2 pacientes que no culminaron el tratamiento.
- 1 paciente que era braquiterapia y radioterapia.
- 5 pacientes que recibieron dosis con Iodo-131.

Por lo tanto se trabajó con un total de 100 pacientes que fueron tratados con técnica de IMRT desde el 2004 - 2010. Todos los datos utilizados fueron tomados de sus respectivas historias médicas; es decir, de sus hojas de tratamiento y del sistema de planificación.

■ **Análisis Prospectivo:**

Del Servicio de Radioterapia La Trinidad fueron escogidos 6 pacientes de los cuáles 3 fueron tratados actualmente con técnica de IMRT y 3 con técnica VMAT; en ambos casos con un potencial de aceleración de 6 MV; a los cuales se procedió a medir la dosis dispersa a 20 cm, 50 cm y 70 cm del isocentro de la lesión; utilizando los dosímetros OSL.

4.1.2. Materiales y equipos

■ **Tomógrafo Computarizado:**

El primer paso de la planificación del tratamiento es la simulación, la cual se llevó a cabo en un tomógrafo computarizado marca Phillips, modelo Brilliance de 16 cortes bajo protocolo de radioterapia.

■ **Sistema de inmovilización:**

El sistema de inmovilización está formado por la base estándar, los soportes de cabeza y cuello, la máscara termoplástica y el baja lengua, como se puede apreciar en la Figura 4.1.

1. Base estándar:

La base estándar es modelo CIVCO; donde se coloca la máscara termoplástica, y la cuál es de fibra de carbono que es un material indeformable e irrompible, que tiene atenuación nula y no absorbe radiaciones, ni refleja los destellos.

2. Soportes de cabeza y cuello:

Los soportes de cabeza y cuello tienen diferentes formas y están hechos de materiales de baja densidad. Estos soportes permiten lograr diferentes grados de flexión del cuello, en el caso de cáncer de cabeza y cuello, el más utilizado es el soporte C.

3. Máscara Termoplástica:

Las máscaras termoplásticas, son calentadas mediante un baño de maría; permitiendo moldear la máscara y adaptarla al contorno corporal del paciente, fijándola a la base estándar.

4. Baja lengua:

El baja lengua está compuesto por varias paletas de madera y unidas con cinta adhesiva. La idea es separar el maxilar superior del maxilar inferior, así como también proteger la lengua.

■ Acelerador lineal de uso clínico:

El acelerador lineal utilizado es el Clinax iX versión Trilogy de la marca Varian Medical Systems, el cual tiene incorporado el colimador multiláminas (MLC) modelo Millenium de 120 láminas. Este acelerador trabaja con un potencial de aceleración de 6 y 18 MV.

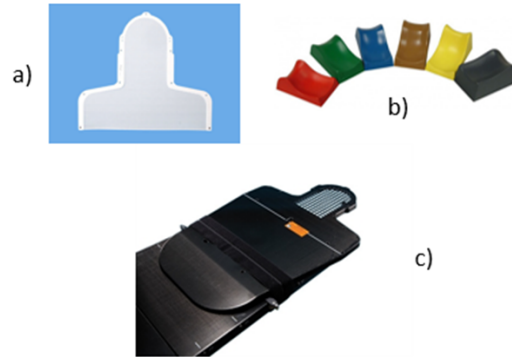


Figura 4.1: Sistema de Inmovilización. a) Máscara Termoplástica. b) Soportes de cabeza y cuello. c) Base estándar

- Sistema de planificación de tratamiento Eclipse™.

El sistema de planificación Eclipse, versión 10.0.28.1 perteneciente a la marca Varian Medical Systems, permite obtener la dosis que recibe el volumen blanco y los órganos a riesgo.

- Detectores OSL Landauer®- modelo InLight™

Estos detectores poseen una carcasa, donde cada carcasa posee dos códigos: uno de barras 2D y otro alfanumérico, para su identificación interna por el lector. Además la carcasa posee una ventana abierta y tres ventanas con filtros de plástico, aluminio y cobre, tras cada una de las cuales se encuentra una lámina con cuatro detectores (cristales), como podemos observar en la Figura 4.2. La ventana abierta detecta partículas alfa, el filtro de plástico detecta partículas beta, el filtro de cobre detecta rayos X y el filtro de aluminio detecta rayos gamma. Cada filtro presenta un espesor másico específico, tal como podemos observar en la Tabla 4.1.

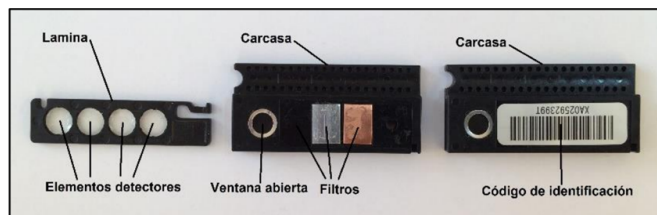


Figura 4.2: Dosímetros OSL Landauer® modelo InLight™

Tabla 4.1: Espesor másico de los filtros empleados en los dosímetros InLight™.

Filtro	Frontal (mg/cm ²)	Detrás (mg/cm ²)
Ventana abierta	28,9	134
Plástico	274,5	282,8
Cobre	544,7	553
Plomo	982,2	990,5

■ Lector de Dosímetro OSL Landauer®- modelo microStar®

El lector microStar® es un lector pequeño y portátil, que fue diseñado para una variedad de aplicaciones, incluyendo la dosimetría médica. El microStar® mide aproximadamente 30 X 20 X 10 cm y pesa aproximadamente 15 Kg. Utiliza una fuente de alimentación eléctrica convencional (110 - 240 V, 1.5 A, 50 - 60 Hz). El sistema InLight™ utiliza una matriz de 36 LEDs, donde los 36 (haz fuerte) se iluminan para exposiciones de dosis bajas y sólo 6 LED (haz débil) se iluminan para exposiciones de dosis altas. Una pre-prueba bajo la ventana abierta del dosímetro determina la intensidad de LED requerida. Estos LED operan en modo CW-OSL durante un periodo de aproximadamente 1 seg.

El lector se conecta a través de un cable USB a un ordenador externo que controla la configuración, el análisis y la grabación de datos.

■ Negatoscopio:

En este caso se utiliza el negatoscopio para borrar los dosímetros; ya que tiene una iluminación por fluorescencia.

4.2. Análisis Retrospectivo

En el análisis retrospectivo se procedió a la revisión de las historias médicas y de las hojas de tratamiento de los 118 pacientes de cáncer de cabeza y cuello que fueron tratados con técnica IMRT desde el año 2004 hasta el 2010. Para ello se realizó una base de datos que contemplaba:

- Datos personales: nombre, apellido, número de historia, sexo, edad, signos y síntomas, si presentaba hábitos como el tabaco y el alcohol, y la frecuencia de estos.
- Datos de diagnóstico: clasificación del tumor, que si era cavidad nasal, orofaringe, nasofaringe, entre otros; así como también patología, localización de la lesión, si había recibido otro tipo de tratamiento como cirugía, quimioterapia; braquiterapia, etc; además de histología de la lesión, estadiaje (TNM).
- Datos relacionados con la radioterapia: técnica, fecha de inicio y finalización de la radioterapia, energía, nro. de campos, tamaño de campo, dosis diaria y dosis total.
- Datos de todos los controles del paciente; es decir, especificando fecha y observación por parte del médico especialista. Esto con la finalidad de poder clasificar las complicaciones agudas y crónicas ocasionadas por la radioterapia.

Se revisaron y se digitalizaron todos los datos arriba mencionado en aproximadamente 5 pacientes diarios, para un total de 118 en 2 meses.

Para poder realizar una actualización de las complicaciones crónicas que

presentan los pacientes, se realizó una encuesta, la cual fue revisada por un médico especialista con experiencia. Donde se realizaron 10 pacientes aproximadamente por día, para un total de 3 semanas.

Luego se procedió al análisis y contabilización de todos los datos suministrados para poder clasificar a los pacientes, de acuerdo a edad, sexo, patología, complicaciones agudas y crónicas, entre otras.

Basados en el método de Kaplan - Meier obtuvimos las sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad.

**ENCUESTA DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON CÁNCER DE CABEZA
Y/O CUELLO Y QUE HAN SIDO TRATADOS CON RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD
MODULADA (IMRT)**

Nombre y Apellido: _____ # de historia: _____

Los Miembros del Servicio de Radioterapia La Floresta estamos interesados en realizar un seguimiento para conocer su estado y calidad de vida después de la radioterapia. Por este motivo nos permitimos dirigirnos a usted con el propósito de solicitar su colaboración con la seguridad de que su opinión y ayuda serán de gran utilidad para que podamos hacerlo mejor.

Evaluación de las complicaciones:

Por Favor responda marcando con una x la opción que mejor describa su caso.

1.- ¿Siente la boca seca y pegajosa cuando se despierta por primera vez en la mañana o en la noche? ¿Siente la necesidad de beber mucha agua? (GS-Xerostomía)

() Nada () Un poco () Regular () Mucho. Observación: _____

2.- En la zona donde recibió radioterapia. ¿Siente resequedad, engrosamiento, endurecimiento o contracción de dicha área? (Fibrosis-TS)

() Nada () Un poco () Regular () Mucho. Observación: _____

3.- En la zona donde recibió radioterapia ¿Perdió el cabello? ¿Presenta cambios de pigmentación o coloración en la piel? (Piel)

() Nada () Un poco () Regular () Mucho. Observación: _____

4.- ¿Presenta resequedad en la nariz, boca y garganta? ¿Disminución de las secreciones de las mucosas? (M/M)

() Nada () Un poco () Regular () Mucho. Observación: _____

5.- ¿Presenta Dolor al tragar? ¿Presenta dificultad o imposibilidad para tragar? (Disfagia-Esófago)

() No () Si. (¿Incapacidad para ingerir?: () Sólido () Líquido

6.- ¿Después de la RT se ha mantenido en constante seguimiento con algún médico?

() No () Si. ¿Donde? : _____. Dr: _____

7.- ¿Ha presentado otro cáncer? (Cáncer Secundario)

() No () Si. ¿Donde? : _____. Posee biopsia (S/N): _____ RT(S/N): _____

4.3. Análisis Prospectivo

Luego que se ha seleccionado el paciente que cumpla con todos los requisitos: tumor de cabeza y cuello, tratado con técnica IMRT o VMAT, se procedió a la medición de la radiación dispersa, a 20, 50 y 70 cm de isocentro de la lesión como podemos apreciar en la Figura 4.3.



Figura 4.3: Montaje experimental. Dosímetros OSL a 20, 50 y 70 cm del isocentro de la lesión.

Como se contaba con 4 dosímetros (Tabla 4.2), solamente se pudo realizar una medición por día. A cada paciente se le realizaron tres mediciones como mínimo, luego de haber sido leídos y borrados respectivamente; por lo tanto se requirió aproximadamente de 2 semanas para realizar todas las mediciones correspondientes para 1 paciente.

Tabla 4.2: Ubicación anatómica asociada a los dosímetros utilizados

Paciente	Identificación del dosímetro	Ubicación
1	Prueba 1	A 20 cm del isocentro
	Prueba 2	A 50 cm del isocentro
	Prueba 3	A 70 cm del isocentro
Testigo	Prueba 7	-

Después de realizar la medición de cada paciente se trasladaban los dosímetros a Física Médica C.A.; donde se encuentra el lector de dosímetro OSL microStar® de la marca comercial Landauer® para su correspondiente lectura y borrado.

El lector microStar® permite obtener medidas de dosis equivalentes en distintas profundidades. $H_p(d)$, específicamente a dosis en profundidad a 1 cm o 10 mm, dosis en superficie a 0,07 mm y dosis en cristalino a 0,3 mm. Para este trabajo se excluyó la lectura correspondiente a dosis en el cristalino. Y a partir de una relación 1:1 se expresaron la dosis equivalentes en dosis dispersa en mGy.

Se compararon los valores obtenidos de dosis dispersa para diferentes técnicas de tratamiento (IMRT vs VMAT).

Capítulo 5

Resultados y discusiones

En el presente capítulo se procederá a mostrar los resultados obtenidos en la investigación; es decir, un análisis descriptivo de la incidencia de tumores de cabeza y cuello; y segundos primarios radioinducidos. Así como también las mediciones de radiación dispersa obtenidas y sus respectivas comparaciones.

5.1. Análisis Retrospectivo

5.1.1. Epidemiología

De los 100 pacientes tratados en el Instituto Médico la Floresta (IMLF), con cáncer de cabeza y cuello y que fueron tratados con técnica IMRT, el 68 % es del sexo masculino y el 32 % es del sexo femenino, mostrando una relación 3:1, como podemos observar en la Tabla 5.1, siendo más predominante que los varones presenten tumores de cabeza y cuello. Dicho resultado coincide con lo encontrado por otros investigadores.

Tabla 5.1: *Sexo de los pacientes tratados en el IMLF*

Sexo	Número de pacientes
Femenino	32
Masculino	68
Total	100

En la Figura 5.1 podemos observar que el tipo de tumor más común es el cáncer de orofaringe con un 33 %, en segundo lugar le sigue cavidad oral y nasofaringe, con un 14 % ambos y en tercer lugar con un 7 % se encuentran laringe y cavidad nasal.

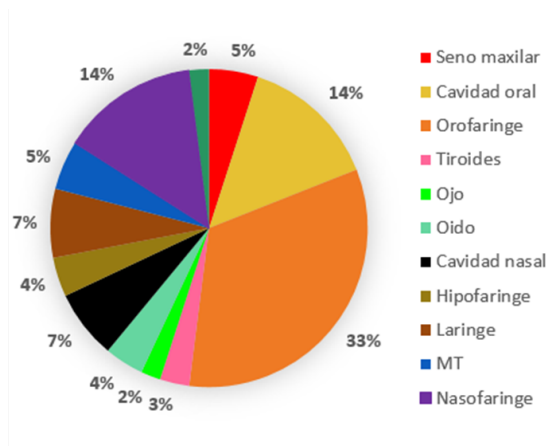


Figura 5.1: *Números de pacientes clasificados según la localización anatómica del tumor*

5.1.2. Edad

La edad al momento de diagnóstico en el grupo de pacientes tratados en el Instituto Médico la Floresta, la podemos observar en la Tabla 5.2; donde el rango en el sexo femenino oscila entre 30 a 88 años de edad, en cambio en el sexo masculino presenta mayores probabilidad de presentar tumores de cabeza y cuello en una edad más temprana. Se puede notar que tanto el promedio como la mediana para ambos sexo es casi la misma.

Tabla 5.2: *Rango, promedio y mediana de acuerdo al sexo de los pacientes del IMLF*

Sexo	Rango	Promedio	Mediana
Femenino	30-88	58,75	58,5
Masculino	12-84	57,76	58,5

En la Figura 5.2 se graficó el número de pacientes con tumores de cabeza y cuello vs la edad al momento del diagnóstico, donde se puede apreciar que las personas mayores de 50 años tienen una mayor probabilidad; mientras que las personas en edades comprendidas entre 26-49 años tienen un 24 % de probabilidad. Hay muy poca probabilidad (3 %) de que las personas menores de 25 años presenten esta patología.

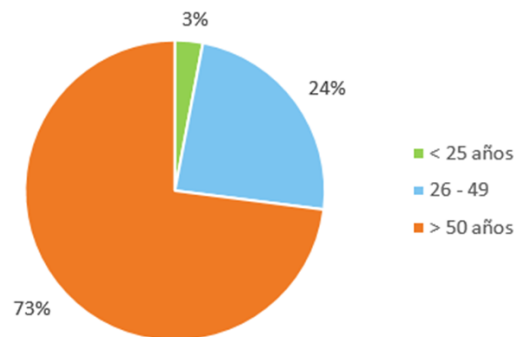


Figura 5.2: *Distribución de pacientes según la edad.*

5.1.3. Complicaciones

Como mencionamos en el Capítulo 2; la radioterapia produce un conjunto de complicaciones, donde las complicaciones agudas son las complicaciones que se producen durante el tratamiento. Dichas complicaciones están tabuladas en la Tabla 5.3.

En la Figura 5.3 se graficaron las complicaciones agudas, donde se puede apreciar que existen complicaciones que tienen una mayor probabilidad: en la piel el 38 % desarrolló eritema y descamación seca; así como en las membranas de las mucosas un 39 % presentó mucositis en placa con dolor moderado que requirió analgésico; un 26 % presentó disfagia moderada u odinofagia administrándosele analgésico. El 18 % de estos pacientes manifestaron sequedad moderada de la boca y saliva espesa y por último un 6 % padeció de monoliasis.

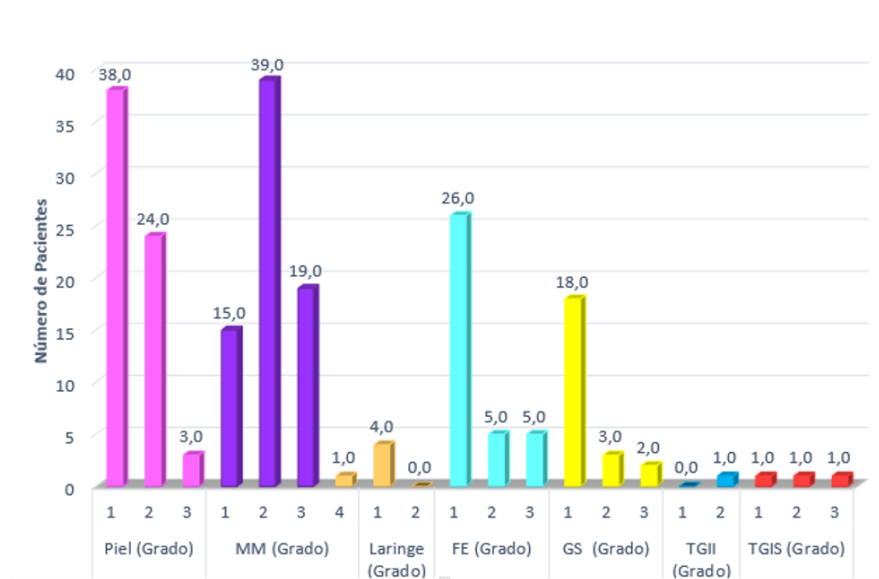


Figura 5.3: *Complicaciones agudas de los pacientes tratados en IMLF.*

Tabla 5.3: Complicaciones agudas en los pacientes tratados en IMLF.

Sexo	Piel		MM		Laringe		FE		GS		TGII		TGIS		OJO	
	1	2	3	1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Femenino	10	9	0	6	8	5	0	2	0	5	3	3	4	2	0	1 0 0
Masculino	28	15	3	9	31	14	1	2	0	21	2	2	14	1	2	0 1 0 1 1
Total (%)	38	24	3	15	39	19	1	4	0	26	5	5	18	3	2	0 1 1 1 1 2

* 6 pacientes presentaron monoliasis. 1 paciente con cefalgias. 1 paciente SNC grado 1 y 1 paciente grado 3. 2 pacientes presentaron leucopenia y 2 pacientes trombopenia. 2 pacientes no tenían un control dentro de su historia.

Tabla 5.4: Complicaciones crónicas de los pacientes tratados en IMLF.

Sexo	Piel		TS		MM		Laringe		Esófago		GS		Cerebro		Ojo		2do	
	1	2	1	2	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	1	2	Cáncer
Femenino	1	0	4	2	1	4	1	1	2	0	0	2	3	1	0	0	3	0
Masculino	4	1	8	5	6	3	0	1	7	2	0	2	4	4	2	1	20	9
Total (%)	5	1	12	7	7	6	1	2	9	2	0	4	6	5	2	1	26	13

* 8 Pacientes no poseían control post-rt. 8 Pacientes no poseen ninguna complicación. 5 Pacientes presentaban monoliasis. 3 Pacientes presentaban edema en el rostro. 1 Paciente presentaba Leucoplaquia. 2 Pacientes presentaban trismo y 2 pacientes presentaron osteoradionecrosis.

Estos pacientes que han sido tratados con técnica de IMRT, luego de seis meses cuando se termina la radioterapia presentan otros tipos de complicaciones, llamadas complicaciones tardías, las cuales están presentadas en la Figura 5.4, donde: un 26 % presentó sequedad discreta en la boca, 12 % manifestó fibrosis, un 9 % presentó edema discreto en las aritenoides, 7 % mostró atrofia discreta y sequedad en las membranas de las mucosas, un 7 % presentó segundos primarios, un 5 % presentó pérdida parcial del pelo, un 6 % disfagia discreta a sólidos y sin dolor para tragar y un 3 % presentó cefalea discreta.

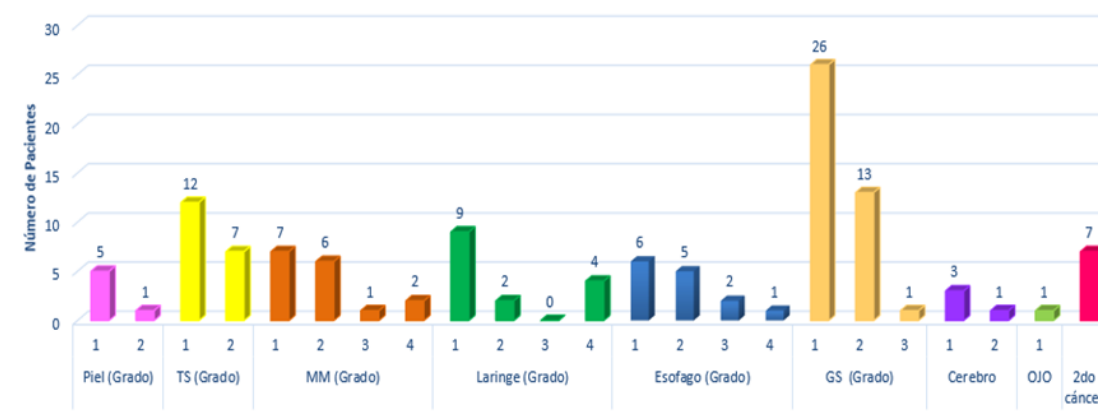


Figura 5.4: *Complicaciones crónicas de los pacientes tratados en IMLF.*

5.1.4. Incidencia de segundos primarios

En cuanto a la incidencia de segundos primarios, en nuestro caso, resulto ser del 7 %, donde las localizaciones anatómicas fueron: el pulmón con una probabilidad del 57 % de todos los segundos primarios (4 pacientes), le sigue la mama con un 29 % (2 pacientes), y la localización anatómica con una menor probabilidad fue la vejiga (1 paciente), que representa el 14 % de todos los segundos primarios.

Esto nos lleva a concluir que de acuerdo a la ubicación anatómica puede tener una mayor o menor probabilidad de incidencia de segundos primarios. Estos

resultados coinciden con los resultados hallados por Mulcahy Nick y otros; donde el cáncer de pulmón es el que tiene una mayor probabilidad de incidencia y el cáncer de vejiga es uno de los menos probabilísticos.

La incidencia de segundos primarios tuvo una mayor probabilidad en el sexo masculino que en el femenino; estos resultados difieren de los estudios realizados por González Francisca y colaboradores; donde ellos encontraron que al parecer no dependía del sexo; obteniendo casi un 50-50.

Para poder sustentar la hipótesis en cuanto a la incidencia de segundos primarios; resulta importante tener una mayor muestra de pacientes, ya que aproximadamente la incidencia de segundos primarios tiende a ser muy baja. Por ejemplo en nuestro caso resultó ser del 7 %, lo cual está dentro del rango establecido por el SEER; que concluyó que la incidencia era menos del 16 %.

5.1.5. Relación de dosis vs complicaciones agudas presentadas.

Representamos el número de pacientes para diferentes rangos de dosis como podemos observar en la Figura 5.5; donde el rango de dosis más utilizado por el médico radioterapéutico, es el plan de tratamiento con dosis alrededor de los 7000 cGy, representando un 58 % y en segundo lugar los planes de tratamiento con dosis entre los 6000 - 7000 cGy, con una probabilidad del 28 %.

En la Figura 5.6, graficamos el número de pacientes que presentaron cada una de las complicaciones agudas específicas en función de la dosis administrada. A medida que se aumenta la dosis aumenta la probabilidad de que aparezcan complicaciones agudas; esto es de esperarse como habíamos mencionado anteriormente, los efectos biológicos aumentan con el aumento de la dosis. La importancia radica en que se debe encontrar un plan de tratamiento que logre un mayor control tumoral con la menor toxicidad posible.

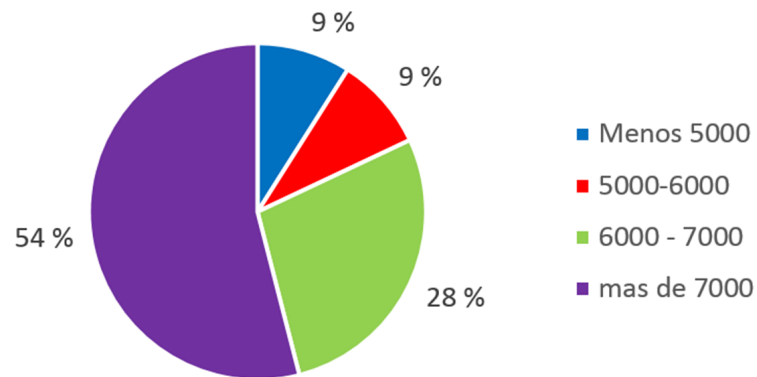


Figura 5.5: *Números de pacientes para diferentes rangos de dosis.*

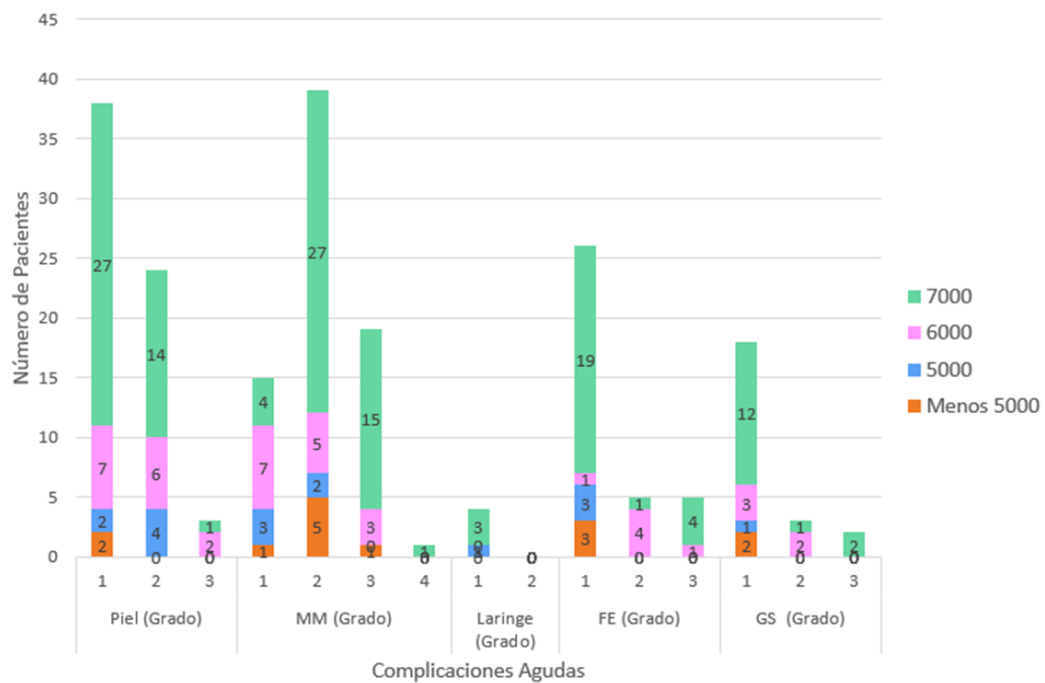


Figura 5.6: *Número de pacientes que presenta cada una de estas complicaciones agudas de acuerdo a la cantidad de dosis administrada al tumor.*

5.1.6. Relación del tamaño de campo vs complicaciones agudas presentadas.

Al evaluar el número de pacientes vs tamaño de campo (Figura 5.7), nos dimos cuenta que existe una igualdad en cuanto al número de pacientes tratados para diferentes tamaños de campo.

Además graficamos las complicaciones agudas en función del tamaño de campo, (Figura 5.8), se puede observar que para tamaños de campos mayores de 16 cm; aumenta la probabilidad de presentar complicaciones agudas de alto grado.

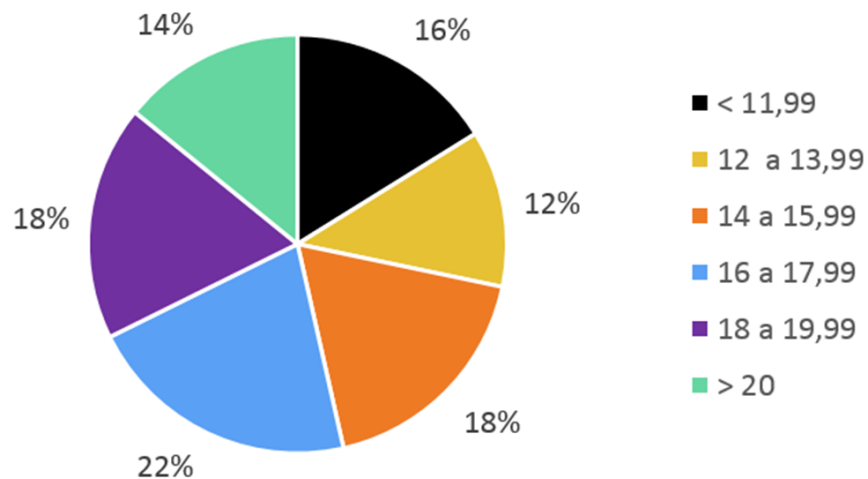


Figura 5.7: *Números de pacientes en función del tamaño de campo (cm).*

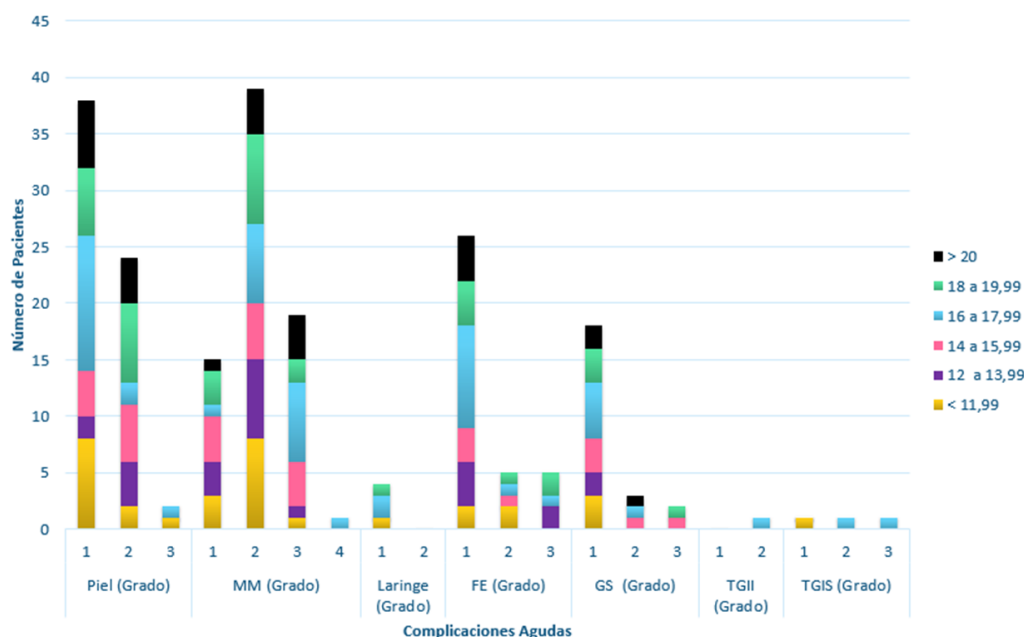


Figura 5.8: *Complicaciones agudas vs tamaño de campo (cm).*

5.1.7. Sobrevida global

La sobrevida global corresponde al número de pacientes vivos al término del período de observación con enfermedad o sin ella. Además en este caso no se toma en cuenta si el paciente falleció debido al cáncer o a otra causa.

La sobrevida global se calculó desde la fecha del inicio de la radioterapia hasta la fecha del último control. En algunos casos no se tenía una información actualizada de los pacientes, se procedió a realizarle una encuesta de seguimiento vía telefónica, (ver encuesta de seguimiento), para conocer su estado para el año 2017, ya que muchos pacientes se habían ido del país o son del interior y mantienen su control con su médico oncólogo de su localidad.

En la Figura 5.9 se puede observar la gráfica de sobrevida global de los pacientes diagnosticados con cáncer de cabeza y cuello, que recibieron radioterapia

con técnica de IMRT como parte de su tratamiento; donde se aprecia que la sobrevida al año es del 94 %, la sobrevida a los 2 años es del 85 %; la sobrevida a los 5 años es del 71 % y la sobrevida a los 10 años es del 58 %. Por lo tanto, podemos concluir que más de la mitad de los pacientes permanece vivos a los 10 años; por lo que tienen una buena esperanza de vida.

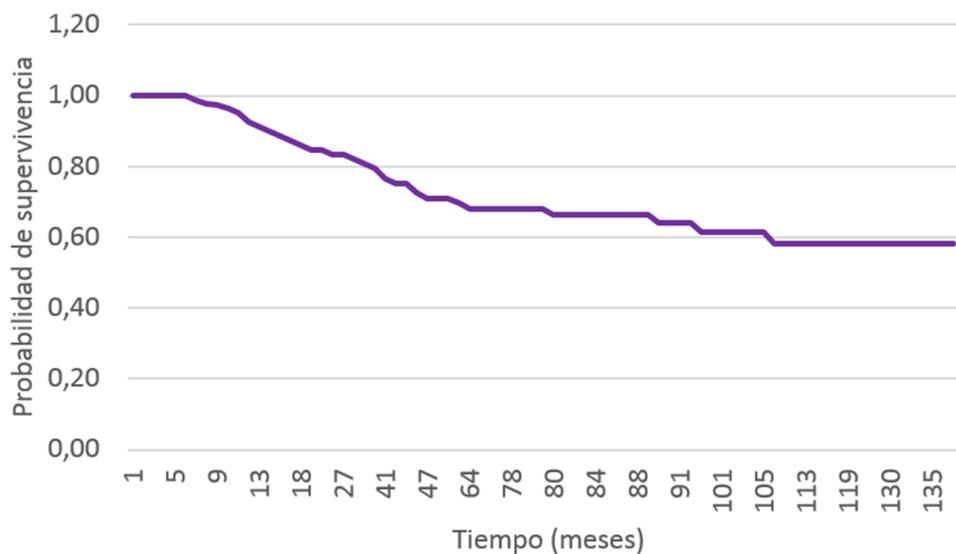


Figura 5.9: *Sobrevida global asociada a pacientes diagnosticados con tumores de cabeza y cuello, que fueron tratados con técnica IMRT.*

5.1.8. Sobrevida libre de enfermedad

La sobrevida libre de enfermedad es una medida que indica cuántos pacientes están vivos y que no hay evidencia de cáncer en algún punto después del tratamiento.

En la Figura 5.10, se puede apreciar la sobrevida libre de enfermedad, resultando que un 6 % presentó permanencia de la enfermedad; un 69 % se mantiene libre de enfermedad a los 2 años, por lo que significa que el 31 % no empezó con una remisión completa. La sobrevida libre de enfermedad a los 5 años es de 61 % y a los 10 años es del 46 %. Por lo que podemos concluir que el

éxito en cuanto al tratamiento con técnica de radioterapia IMRT, se observa principalmente a los 2 años; es decir, los pacientes que sobreviven después de los 2 años, tienen a gozar de una alta esperanza de vida.

Sin embargo, el número de pacientes que está en buenas condiciones podría ser más alto, ya que la sobrevida libre de enfermedad no toma en cuenta que algunos pacientes volvieron a presentar la enfermedad; es decir, tuvieron una recaída; y puede ser que entrarán en remisión otra vez con un tratamiento adicional.

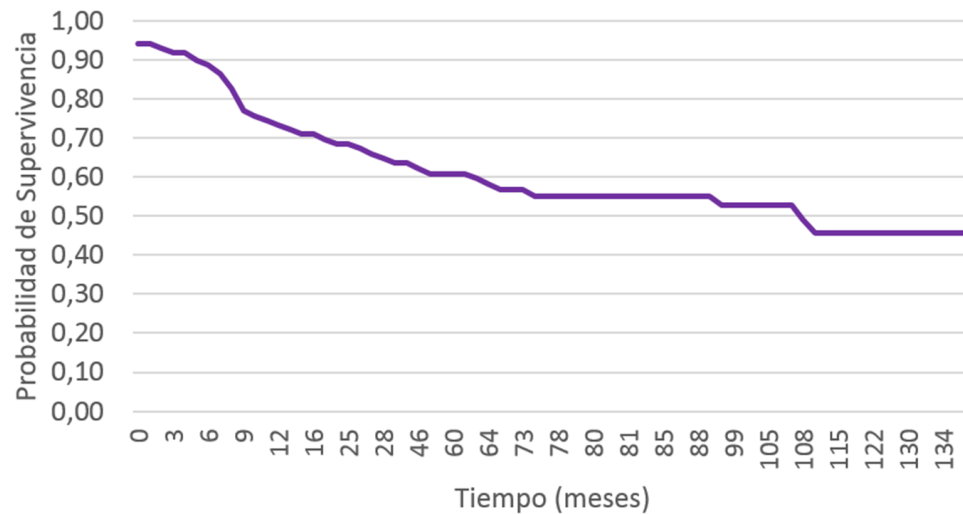


Figura 5.10: *Sobrevida libre de enfermedad asociada a pacientes diagnosticados con tumores de cabeza y cuello, que fueron tratados con técnica IMRT.*

5.2. Análisis Prospectivo

En la Tabla 5.5 se muestra la información correspondiente a las unidades monitor, el largo del tamaño de campo y el número de campos o número de arcos de acuerdo a la técnica del tratamiento. Esta información fue extraída del sistema de planificación EclipseTM.

Se registraron de esta forma, de 2062 a 2784 MU, para la técnica de IMRT, donde se observa que a medida que aumenta el número de campos, aumenta también el número de unidades monitor y de 537 a 566 MU para la técnica de VMAT. Podemos observar que con la técnica de VMAT disminuyen las unidades monitor, es decir, disminuye el tiempo del tratamiento, en comparación con la técnica de IMRT; recordando que el número de las unidades depende del modo en el que se utilice el MLC.

Tabla 5.5: Registro de las unidades monitor, alto del tamaño del campo y número de campos con la técnica de IMRT y números de arcos con la técnica de VMAT.

Pacientes		Unidades Monitor (UM)	Alto del tamaño de campo (y=cm)	Número de campos o de Arcos
IMRT	1	2784	19	7
	2	2711	20,5	7
	3	2062	18	5
VMAT	1	537	19,4	2
	2	566	24,5	2
	3	566	25	2

En la Figura 5.11 se puede apreciar que con la técnica de IMRT, a medida que aumenta el largo del tamaño de campo, aumentan las unidades monitor y por lo tanto la cantidad de radiación de dosis bajas.

Se procedió a medir la dosis dispersa, para estudiar su relación con segundos primarios radioinducidos; en la Figura 4.3 se puede observar el montaje experimental, donde los dosímetros OSL se colocaron a 20, 50 y 70 cm del isocentro de la lesión y se realizaron las mediciones de dosis dispersa en la superficie y en profundidad (1cm).

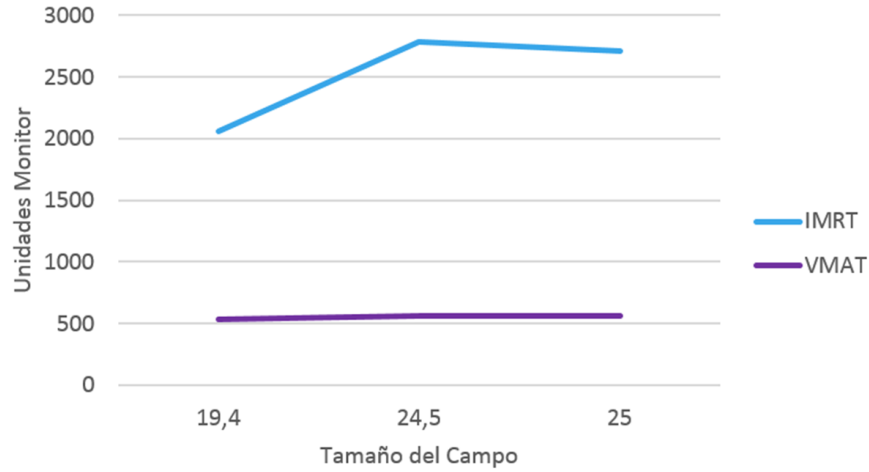


Figura 5.11: Unidades Monitor (UM) vs tamaño de campo, con técnica de IMRT y VMAT.

La Tabla 5.6 y 5.7 están tabulados los resultados de las dosis de dispersión realizadas, las cuáles se hicieron para dosis dispersa en la superficie y para dosis dispersa en profundidad (1cm) a 20, 50 y 70 cm del isocentro de la lesión, tanto para la técnica IMRT en la Tabla 5.6, y para la técnica VMAT en la 5.7. Donde X_n representa las lecturas en cada medición, $\bar{X}$ es el promedio de las mediciones realizadas en mGy y expresadas con su respectiva desviación estándar (DE). Además se calculó la dosis total recibida por el tratamiento X_T , expresada en Gy y se obtuvo el porcentaje de dosis recibida con respecto a la prescripción de la dosis total (70 Gy); es decir, tomando en consideración que los pacientes tratados con cáncer de cabeza y cuello, se les administra un dosis diaria de 200 cGy, cinco veces a la semana por 7 semanas; para una dosis total de 70 Gy en 35 fracciones.

Tabla 5.6: Mediciones de dosis dispersa a 20, 50 y 70 cm del isocentro realizadas a 3 pacientes de cáncer de cabeza y cuello con técnica de IMRT.

N°	Ubicación y prof. de medición		Fracción (mGy)					Total		
			X_1	X_2	X_3	$\overline{X}$	DE	X_T (Gy)	DE(Gy)	%
1	20 cm	Sup.	34.80	33.38	32.90	33.69	0.99	1.18	0.03	1.68
		Prof.	28.22	25.73	29.10	27.68	1.75	0.97	0.06	1.38
	50 cm	Sup.	4.29	7.10	6.51	5.97	1.48	0.21	0.05	0.30
		Prof.	3.69	7.25	6.40	5.78	1.86	0.20	0.07	0.29
	70 cm	Sup.	2.63	1.89	1.79	2.10	0.46	0.07	0.02	0.11
		Prof.	2.45	1.42	1,3	1.72	0.63	0.06	0.02	0.09
2	20 cm	Sup.	37.57	39.15	38.71	38.48	0.82	1.35	0.03	1.92
		Prof.	30.55	31.17	31.97	31.23	0.71	1.09	0.02	1.56
	50 cm	Sup.	8.62	7.37	7.40	7.80	0.71	0.27	0.02	0.39
		Prof.	8.12	7.13	7.15	7.47	0.57	0.26	0.02	0.37
	70 cm	Sup.	2.03	2.48	1.76	2.09	0.36	0.07	0.01	0.10
		Prof.	2.09	2.13	1.34	1.85	0.45	0.06	0.02	0.09
3	20 cm	Sup.	37.26	38.33	33.82	36.47	2.36	1.28	0.08	1.82
		Prof.	28.57	24.82	24.44	25.94	2.28	0.91	0.08	1.30
	50 cm	Sup.	6.76	6.61	5.38	6.25	0.76	0.22	0.03	0.31
		Prof.	6.33	5.26	5.11	5.57	0.67	0.19	0.02	0.28
	70 cm	Sup.	1.51	1.08	1.28	1.29	0.22	0.05	0.01	0.06
		Prof.	0.92	0.63	1.05	0.87	0.22	0.03	0.01	0.04

Tabla 5.7: Mediciones de dosis dispersa a 20, 50 y 70 cm del isocentro realizadas a 3 pacientes de cáncer de cabeza y cuello con técnica de VMAT.

N°	Ubicación y prof. de medición	Fracción (mGy)					Total		
		X_1	X_2	X_3	$\bar{X}$	DE	X_T (Gy)	DE (Gy)	%
1	20 cm	Sup.	17.99	18.20	17.85	18.01	0.18	0.63	0.006
		Prof.	11.83	11.91	11.93	11.89	0.05	0.42	0.002
	50 cm	Sup.	0.47	0.33	0.18	0.33	0.15	0.01	0.005
		Prof.	0.08	0.20	0.00	0.09	0.10	0.003	0.004
	70 cm	Sup.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		Prof.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	20 cm	Sup.	33.86	29.09	32.87	31.94	2.52	1.12	0.09
		Prof.	22.79	19.13	15.03	18.98	3.88	0.66	0.14
	50 cm	Sup.	1.59	1.50	0.63	1.24	0.53	0.04	0.02
		Prof.	1.40	1.55	0.18	1.04	0.75	0.04	0.03
	70 cm	Sup.	0.00	0.18	0.00	0.06	0.10	0.002	0.004
		Prof.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	20 cm	Sup.	34.27	34.46	36.16	34.96	1.04	1.22	0.04
		Prof.	15.62	16.49	16.89	16.33	0.65	0.57	0.02
	50 cm	Sup.	0.68	0.82	0.96	0.82	0.14	0.03	0.005
		Prof.	0.52	0.29	0.32	0.38	0.13	0.01	0.004
	70 cm	Sup.	0.00	0.12	0.00	0.04	0.07	0.001	0.002
		Prof.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

A partir de la Tabla 5.6, se puede apreciar la dosis dispersa para la técnica de IMRT, donde la dosis por fracción a 20 cm desde el isocentro de la lesión fue de 33.69 a 38.48 mGy, para una total de 1.18 a 1.35 Gy, que constituye el 1.68 al 1.92 % de la dosis prescrita al volumen blanco. Y para una distancia de 50 cm desde el isocentro de la lesión, la dosis por fracción fue de 5.97 a 7.80 mGy para una dosis total de 0.21 a 0.27 Gy, el cual representa el 0.30 a 0.39 % de la dosis total. Y por último para una distancia de 70 cm desde el isocentro la dosis por fracción fue de 1.29 a 2.10 mGy, para un total de 0.05 a 0.07 Gy, que significa el 0.06 y 0.10 % de la dosis total prescrita.

Los resultados para la dosis en profundidad (1cm) para la técnica de IMRT, es decir, la dosis por fracción para 20 cm desde el isocentro fue de 25.94 a 31.23 mGy, para un total de 35 fracciones es de 0.91 a 1.09 Gy, que representa el 1.30 al 1.56 % de la dosis total. Para una distancia de 50 cm desde el isocentro, la dosis por fracción fue de 5.57 a 7.47 mGy, para un total de 0.19 a 0.26 Gy, que significa el 0.28 a 0.37 % de la dosis prescrita. Y por último la dosis por fracción para una distancia de 70 cm al isocentro de la lesión es de 0.87 a 1.85 mGy, para una dosis total de 0.03 a 0.06 Gy, que constituye el 0.04 al 0.09 % de la dosis total.

Los resultados obtenidos para la técnica de VMAT, se pueden observar en la Tabla 5.7, donde la dosis en la superficie por fracción para una distancia de 20 cm del isocentro fue de 18.01 a 31.94 mGy, para una dosis total de 0.63 a 1.22 Gy, que constituye el 0.90 al 1.75 % de la dosis prescrita al volumen blanco. Para una distancia de 50 cm desde el isocentro la dosis por fracción fue de 0.33 a 1.24 mGy, para una dosis total de 0.01 a 0.04 Gy, que representa el 0.02 al 0.06 % de la dosis total recibida. Y por último para una distancia de 70 cm la dosis por fracción fue de 0 a 0.6 mGy, para una dosis total de 0 a 0.002 Gy, que significa el 0 % de la dosis total.

La dosis en profundidad para la distancia de 20 cm desde el isocentro fue de 11.89 a 18.98 mGy, para una dosis total de 0.42 a 0.66 Gy, que resulta en un 0.59 a 0.95 % de la dosis total recibida. En el caso para una distancia de 50 cm desde el isocentro la dosis por fracción fue de 0.09 a 1.04 mGy, para una dosis total de 0.003 a 0.04 Gy, que constituye el 0 al 0.05 % de la dosis prescrita al volumen blanco. En el caso de 70 cm la dosis por fracción fue de 0 mGy, lo que representa el 0 % de la dosis total recibida.

En la Figura 5.12 se realizó la representación gráfica de la dosis total en la superficie (Gy) en función de la distancia al isocentro de la lesión, es decir, a 20, 50 y 70 cm del isocentro y de igual manera en la Figura 5.13, está la representación gráfica pero en relación a la dosis total en profundidad en (Gy), tanto para la técnica de IMRT, como para VMAT. Se puede apreciar en ambas gráficas que a medida que nos alejamos del isocentro de la lesión, es decir, del

haz de radiación, la dosis de dispersión disminuye. Por lo tanto también debe disminuir las probabilidades de riesgo de segundas neoplasias malignas inducidas por radiación, por lo que tiene una mayor probabilidad la incidencia de una segunda una neoplasia maligna por radiación en pulmón que en vejiga, confirmando lo que habíamos encontrado en el análisis retrospectivo.

Por otra parte, tanto en las Figura 5.12 como 5.13, podemos observar que la dosis de dispersión es mayor para la técnica de IMRT, que para la técnica de VMAT, lo que conllevaría a que exista una menor probabilidad de incidencia de segundas neoplasias inducidas por radiación con la técnica de VMAT que con la técnica de IMRT. Esto es importante porque una de las preocupaciones de muchos científicos al comparar la técnica de IMRT con radioterapia convencional era que con la técnica de IMRT aumentaban las unidades monitor lo que conlleva a un aumento de la radiación dispersa y por lo tanto a un aumento de la incidencia de segundos primarios radioinducidos; lo que resultaría que con la técnica de VMAT este problema disminuiría.

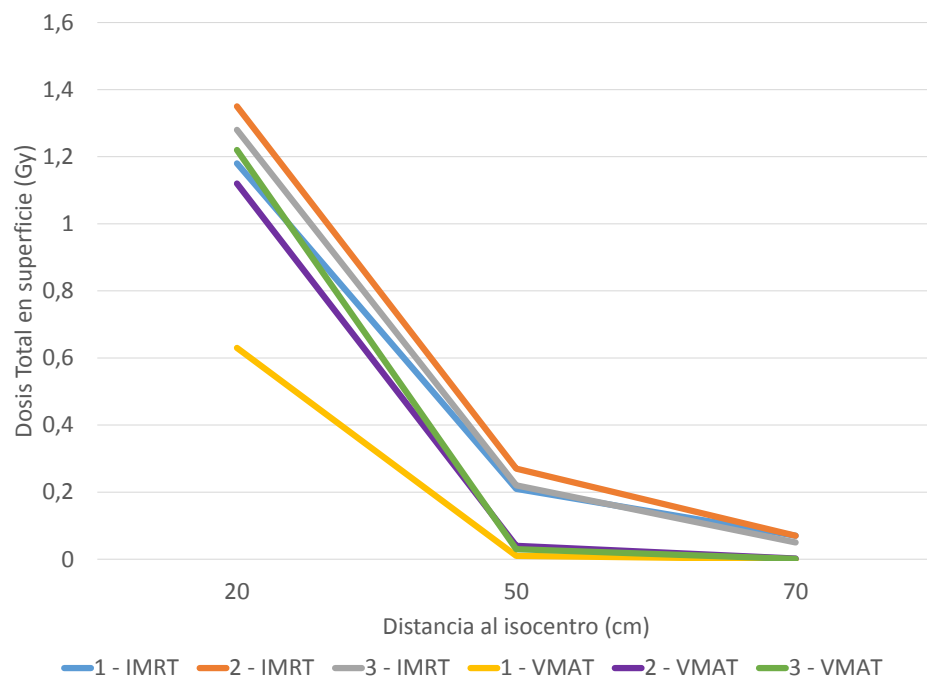


Figura 5.12: Dosis total en superficie en (Gy) en función de la distancia desde el isocentro de la lesión en (cm) para la técnica de IMRT y VMAT

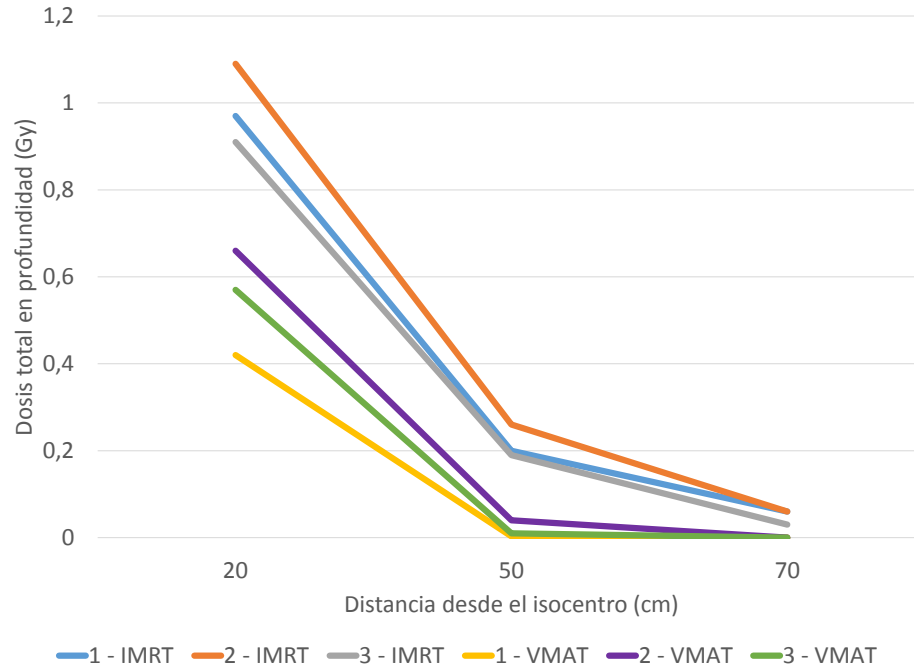


Figura 5.13: Dosis total en profundidad en (Gy) en función de la distancia desde el isocentro de la lesión en (cm) para la técnica de IMRT y VMAT

En la Figura 5.14(a), se muestra la representación gráfica de la dosis total en superficie (Gy) y en la Figura 5.14(b) se muestra la representación gráfica de la dosis total en profundidad, expresada en Gy en función del largo del tamaño del campo (y), expresada en cm, para la técnica de IMRT; donde se puede apreciar que a medida que aumenta el largo del tamaño del campo aumenta de una manera discreta la dosis de dispersión. Por lo que podemos concluir que lesiones más pequeñas tendrían una menor probabilidad de incidencias de segundas neoplasias.

De igual manera que la Figura 5.14, la Figura 5.15 muestra la representación gráfica de la radiación dispersa pero para la técnica de VMAT; de igual manera se observa que al aumentar el largo del tamaño del campo aumenta

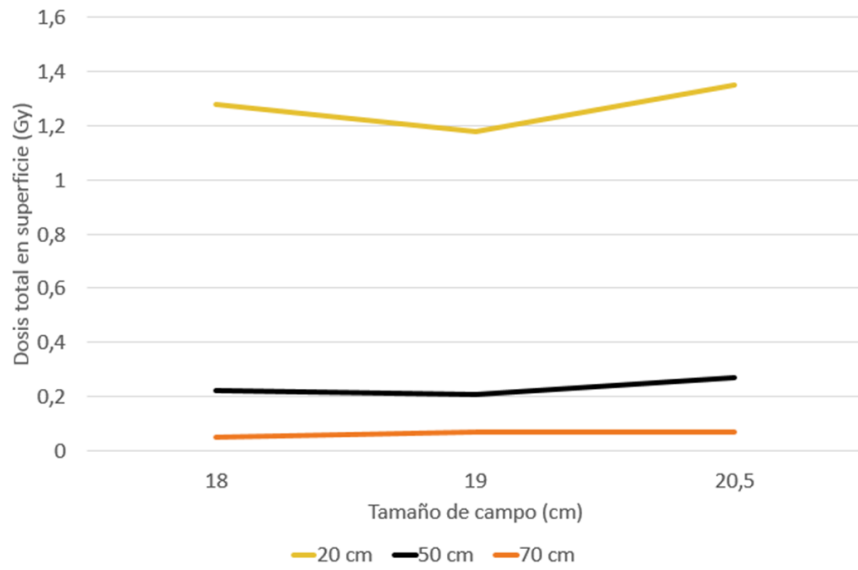
la radiación dispersa.

En la Tabla 5.8; se realizó un resumen de los valores mínimos, máximo y promedios tanto de la dosis total en superficie como para la dosis en profundidad, para 20, 50 y 70 cm desde el isocentro de la lesión; con la intención de comparar la dos técnicas de tratamiento: IMRT y VMAT; además se calculó la razón de la dosis con la técnica de VMAT vs la técnica de IMRT.

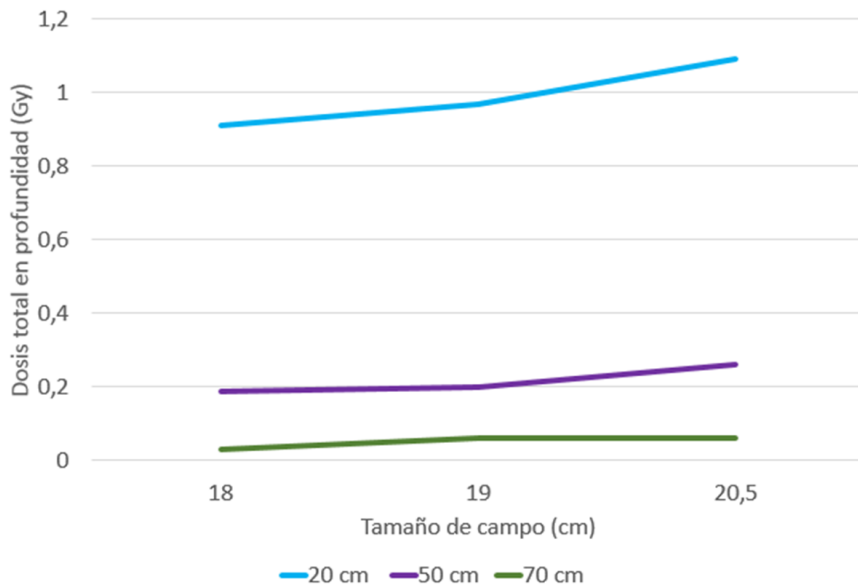
En la Figura 5.16 se graficó el promedio de la dosis total en superficie y en profundidad para la técnica de VMAT (normalizada para IMRT), en función de la distancia al isocentro de la lesión, donde se puede observar que la radiación dispersa en superficie y en profundidad es mayor con la técnica de IMRT en comparación con la técnica de VMAT. Por lo que, para una distancia de 20 cm al isocentro de la lesión la dosis dispersa promedio en la superficie con VMAT, equivale al 78 % de la dosis recibida con la técnica de IMRT, para una distancia de 50 cm la dosis de dispersión en la superficie con la técnica de VMAT corresponde al 13 % en comparación con la dosis recibida con la técnica de IMRT y para una distancia de 70 cm la dosis de dispersión con la técnica de VMAT corresponde el 2 % de la dosis recibida con la técnica de IMRT. De igual forma, sucede para la dosis en profundidad, donde a 20 cm, la dosis de dispersión con la técnica de VMAT equivale a 56 % de la dosis recibida con la técnica de IMRT, y para 50 cm la dosis promedio en profundidad, representa el 9 % de la dosis recibida con la técnica de IMRT y por último para 70 cm la dosis promedio en profundidad corresponde a 0 % de la dosis administrada con la técnica de IMRT.

No obstante, aunque la radiación dispersa con IMRT es mucho mayor que con VMAT, las diferencias son mínimas en términos absolutos; por lo que uno pensaría que se está sobreestimando los riesgos carcinogénicos.

Podemos concluir que para la técnica VMAT los riesgos asociados a la incidencia de segundos primarios es menor o por lo menos no excede los riesgos asociados con la incidencia de segundos primarios radioinducidos, para la técnica de IMRT convencional.

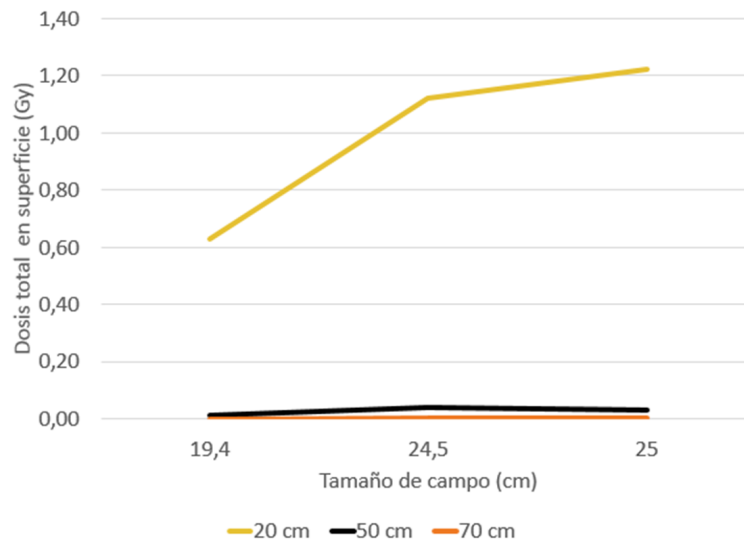


(a) Dosis en Superficie (Gy).

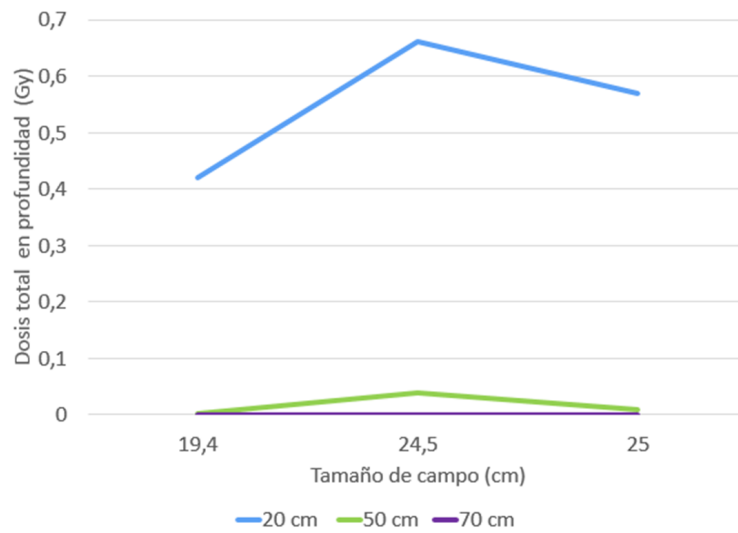


(b) Dosis en profundidad (Gy).

Figura 5.14: Dosis total en superficie y en profundidad a 20, 50 y 70 cm del isocentro vs el tamaño de campo (cm), para la técnica IMRT



(a) *Dosis en Superficie (Gy).*

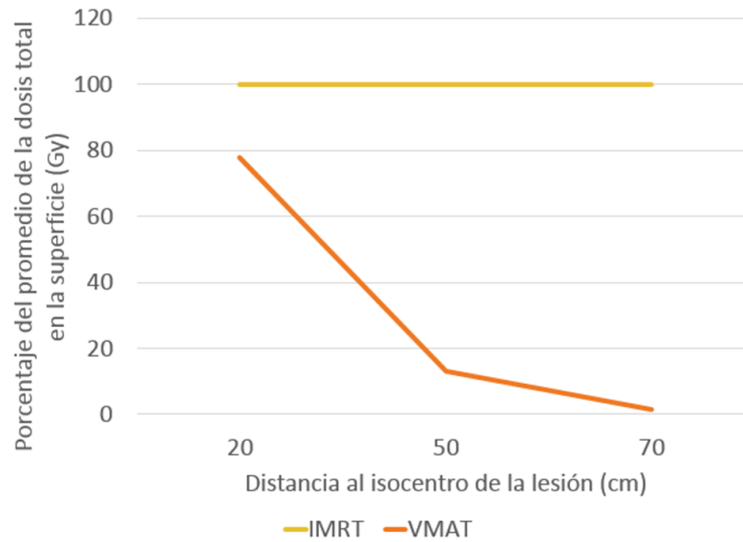


(b) *Dosis en profundidad (Gy).*

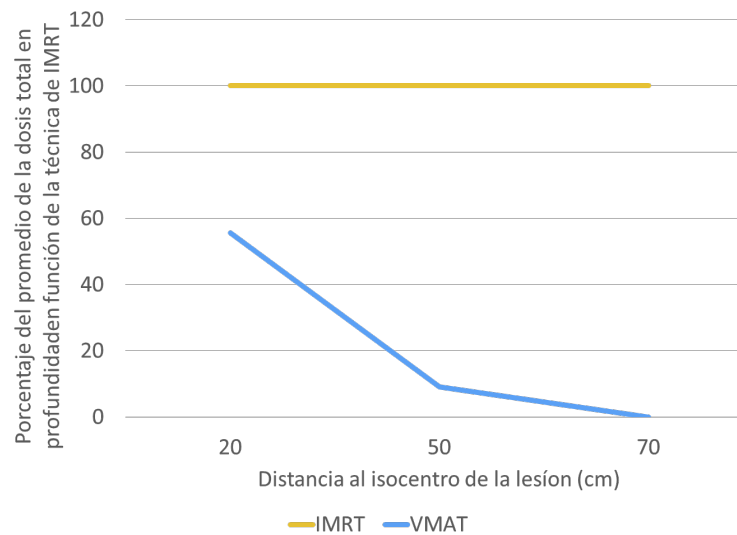
Figura 5.15: *Dosis total en superficie y en profundidad a 20, 50 y 70 cm del isocentro vs el tamaño de campo (cm), para la técnica VMAT*

Tabla 5.8: Rango y promedio de la dosis dispersa a 20, 50 y 70 cm del isocentro de la lesión. Comparación de la técnica VMAT vs IMRT.

Dosis Total (Gy)	Ubicación y prof. de medición		Min.	Máx.	Prom.
IMRT	20 cm	Sup.	1.18	1.35	1.27
		Prof.	0.91	1.09	0.99
	50 cm	Sup.	0.21	0.27	0.23
		Prof.	0.19	0.26	0.22
	70 cm	Sup.	0.05	0.07	0.06
		Prof.	0.03	0.06	0.05
VMAT	20 cm	Sup.	0.63	1.22	0.99
		Prof.	0.42	0.66	0.55
	50 cm	Sup.	0.01	0.04	0.03
		Prof.	0.003	0.04	0.02
	70 cm	Sup.	0	0.002	0.001
		Prof.	0	0	0
VMAT/IMRT	20 cm	Sup.	0.53	0.90	0.78
		Prof.	0.46	0.61	0.56
	50 cm	Sup.	0.05	0.15	0.13
		Prof.	0.02	0.15	0.09
	70 cm	Sup.	0	0.03	0.02
		Prof.	0	0	0



(a) *Dosis en Superficie (Gy).*



(b) *Dosis en profundidad (Gy).*

Figura 5.16: Promedio de la dosis total en superficie (Gy) y en profundidad a 1 cm (Gy), vs la distancia al isocentro de la lesión (cm), para la técnica de VMAT normalizada para IMRT.

Conclusión

Las neoplasias malignas son el resultado de un conjunto de mutaciones genéticas, como la inactivación de genes supresores de tumores, la activación de oncogenes promotores del crecimiento celular o la alteración de genes que regulan la apoptosis.

En lo que respecta a la patología de cabeza y cuello estas neoplasias suelen ser poco comunes, ya que representan del 3 al 5 % de todos los tumores. La incidencia en este estudio epidemiológico, se obtuvo a partir de pacientes que presentaron este tipo de patología y que fueron tratados con la técnica de IMRT, en el Instituto Médico la Floresta desde el año 2004 hasta el año 2010; donde encontramos que existe una mayor probabilidad que las personas mayores de 50 años presente este tipo de tumor, con una edad promedio de 58 años, que corresponde al 32 % del sexo femenino y un 68 % del sexo masculino; siendo la localización más común: la orofaringe con un 33 % y le siguió la cavidad oral con un 14 %.

Estos tumores de cabeza y cuello tienen formas muy complejas y difíciles a la hora de entregar el tratamiento por la cercanía que tienen los órganos entre sí, pero con la invención de estas nuevas técnicas de radioterapia como IMRT y VMAT, resultó mucho más beneficioso tratar este tipo de patología. Estas nuevas técnicas permite el aumento en la escalada de la dosis al volumen blanco, mientras que disminuye la dosis que recibe los órganos a riesgo. No obstante existe mucha incertidumbre, ya que aparecieron aproximadamente hace como una década y no se conoce muy bien los efectos o desventajas que podría conllevar. Uno de los objetivos de esta tesis fue estudiar el impacto de la técnica de IMRT en los pacientes tratados en el Instituto Médico la Floresta donde se

CONCLUSIÓN

evaluaron las complicaciones agudas y crónicas.

Entre las complicaciones agudas más resaltantes fueron: un 38 % desarrolló eritema y descamación seca; un 39 % manifestó mucositis en placa con dolor moderado y un 26 % mostró disfagia moderada u odinofagia. Asimismo, entre las complicaciones crónicas observadas fueron: un 26 % sequedad discreta en la boca, un 12 % fibrosis; un 9 % edema discreto en las aritenoides; un 7 % atrofia discreta y sequedad en las membranas de las mucosas; un 7 % presentó segundos primarios radioinducidos y por último un 5 % pérdida parcial del pelo.

Existe una incertidumbre en la estimación del riesgo de segundos primarios radioinducidos debido a que hay muchos factores que están involucrados en la incidencia de estos; como lo son el estilo de vida y la susceptibilidad genética.

Aunque la radioterapia juega un papel muy importante en cuanto a la curación de varios tumores, ya que contribuye junto con la quimioterapia y las nuevas técnicas quirúrgicas a un aumento de la esperanza de vida; a la vez ella también aumenta la probabilidad de inducir cáncer décadas después del tratamiento. Según el SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) existe una frecuencia del 16 % de incidencia de segundas neoplasias radioinducidas, en nuestro estudio encontramos que es del 7 %, donde la localización más común fue el tórax (pulmón y mama, que equivale al 86 % de todos los segundos primarios) y el menos probabilístico fue la vejiga.

Actualmente el seguimiento oncológico es realizado en busca de una recidiva o una metástasis del cáncer primario y no parece significativo las enfermedades malignas subsiguientes acaecidas durante el seguimiento. Pero a raíz del análisis retrospectivo de nuestra cohorte, nuestros propios datos demuestran que si es importante tomar en consideración las posibles segundas neoplasias inducidas por radiación, ya que el individuo al haber desarrollado un primario ya está predispuesto genéticamente a desarrollar un segundo primario, es por esta razón que cada vez aumenta más la incidencia de segundos primarios radioinducidos y la importancia de analizarlos.

CONCLUSIÓN

Por ejemplo al estudiar las complicaciones agudas vs la dosis administrada al volumen blanco, pudimos observar que a medida que aumenta la dosis aumenta también la probabilidad de que aparezcan complicaciones agudas, por lo que es relevante encontrar un equilibrio entre el control tumoral y la toxicidad.

También se analizó las complicaciones agudas de acuerdo al tamaño del campo, donde se encontró que estas complicaciones parecen ser independientes de esté.

A partir del análisis retrospectivo encontramos que la sobrevida global a los 5 años, fue del 71 % y la sobrevida a los 10 años fue del 58 %, lo que resulta ser una buena esperanza de vida. Simultáneamente la sobrevida libre de enfermedad a los 5 años fue del 61 % y a los 10 años del 46 %; por lo que concluimos que la técnica de IMRT tiene un buen éxito en comparación con otras modalidades.

Además se midió la radiación dispersa usando los dosímetros OSL, para 20, 50 y 70 cm del isocentro de la lesión; para evaluar su relación con los segundos primarios radioinducidos. En el caso de la modalidad de IMRT, el número de campos oscilo entre 5 a 7 campos, y el rango de las unidades monitor fue de 2062 a 2784, y para la técnica VMAT el número de arcos fue de 2 para todos los casos, resultando un rango entre 537 a 566 unidades monitor, se puede concluir que a medida que se aumenta el número de campos (o de arcos) o el tamaño del PTV, aumenta también el número de unidades monitor.

Una de las preocupaciones de muchos científicos es que con la técnica de IMRT aumentan las unidades monitor en comparación con radioterapia convencional, lo que conlleva a un aumento de la radiación dispersa y por lo tanto a un aumento de la incidencia de segundos primarios radioinducidos.

Al aumentar el tiempo de tratamiento podría tener implicaciones radiobiológicas debido a la posibilidad de un aumento en la reparación de las células tumorales y la repoblación durante el tiempo extra que se requiere para el tratamiento. Este problema puede ser aminorado con la técnica de VMAT en la cual las unidades monitor representan un $\frac{1}{4}$ de estas para IMRT.

CONCLUSIÓN

Es importante resaltar que se midió fue la radiación de dispersión total, que está constituida por la dispersión interna del paciente, la dispersión del colimador y la radiación de fuga, siendo las dos últimas la que más influyen en la dosis total de dispersión a la hora de realizar tratamientos con IMRT, para distancias mayores de 10 cm al campo de tratamiento.

Al analizar la dosis de dispersión en superficie de la técnica de VMAT normalizada para IMRT, se observó que para una distancia de 20cm la dosis en superficie con la técnica de IMRT representa el 78 % de la dosis recibida con IMRT, para una distancia de 50 cm desde el isocentro de la lesión, la dosis dispersa con VMAT, equivale al 13 % de la dosis recibida con IMRT; y para una distancia de 70 cm la dosis secundaria con VMAT corresponde al 2 % de la dosis secundaria con la técnica de IMRT, por lo que podemos concluir que la dosis dispersa depende de la distancia al isocentro de la lesión y de las técnicas de la radioterapia.

A medida que aumenta la distancia al isocentro de la lesión, la radiación dispersa disminuye; por lo que existe una mayor probabilidad de incidencia de segundas neoplasias malignas radioinducidas en pulmón que en vejiga; es decir, el riesgo de segundas neoplasias malignas inducidas por radiación disminuye con la distancia al haz de radiación.

Al comparar la radiación dispersa para ambas modalidades, el riesgo de cáncer estimado asociado a la técnica de VMAT es significativamente más bajo que en los casos de tratamiento con IMRT, o al menos no excede el riesgo inducido.

Es importante tomar en consideración que a medida que estas nuevas técnicas de tratamiento son más eficientes, es decir, mientras exista un aumento de la esperanza de vida, la gran exposición actual a agentes cancerígenos y las nuevas técnicas de diagnóstico, hace pensar que la incidencia de segundos primarios radioinducidos va a seguir incrementándose.

Se recomienda realizar otro estudio cohorte, pero con un gran número de pacientes que tengan suficiente poder estadístico que permita obtener mucha más información.

Referencias

- [1] Sanath Kumar. Second malignant neoplasms following radiotherapy. *International journal of environmental research and public health*, 9(12):4744–4759, 2012.
- [2] LB Travis, JD Boice Jr, JM Allan, KE Applegate, LS Constone, ES Gilbert, AR Kennedy, AKM Ng, CH Pui, JA Purdy, et al. Ncrp report no. 170: second primary cancers and cardiovascular disease after radiation therapy. *National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda*, 2011.
- [3] Nick Mulcahy. Probabilidad de 1 en 12 de un segundo cáncer en muchos sobrevivientes. *Medscape*, 2016.
- [4] Francisca González, Carlos Domínguez, Felipe Pino, and Attila Csendes. Experiencia clínica en segundos cánceres primarios. *Revista chilena de cirugía*, 67(6):605–608, 2015.
- [5] David J Kerr, Daniel G Haller, Cornelis JH van de Velde, and Michael Baumann. *Oxford textbook of oncology*. Oxford University Press, 2016.
- [6] Monika Bellorí-Fernández, Janice Fernández, et al. Alteraciones cromosómicas en linfocitos humanos inducidas por rayos x. *Investigación Clínica*, 43(3), 2002.
- [7] Jesús Tresguerres, Asunción López-Calderón Barreda, and María Angeles Villanua Bernues. *Anatomía y fisiología del cuerpo humano*. McGraw-Hill, 2009.
- [8] KL Moore and AMR Agur. *Fundamentos de Anatomía con orientación*

- clínica. Barcelona*. Editorial Médica Panamericana, 2 edition, 2008.
- [9] E Braunwald, D Kasper, A Fauci, D Longo, S Hauser, and L Jameson. *Principios de Medicina Interna*. Harrison, 16 edition, 2006.
- [10] Juan Jesús Cruz Hernández. *Cáncer de cabeza y cuello*, volume 1. Arán Ediciones, 2007.
- [11] Nelson Urdaneta et al. *Radioterapia oncológica: enfoque multidisciplinario*. Number 616-006. Disinlimed, 2009.
- [12] GURVE. *Complicaciones Agudas y Crónicas*, 1 edition.
- [13] Min Yao, Kenneth J Dornfeld, John M Buatti, Mark Skwarchuk, Huaming Tan, Thanh Nguyen, Judith Wacha, John E Bayouth, Gerry F Funk, Russell B Smith, et al. Intensity-modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell carcinoma. the university of iowa experience. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 63(2):410–421, 2005.
- [14] A Turaka, T Li, N Nicolaou, MN Lango, B Burtneess, EM Horwitz, JA Ridge, and SJ Feigenberg. The use of a low neck field (lnf) and intensity-modulated radiation therapy (imrt): No clinical detriment of imrt to an anterior lnf during the treatment of head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 75(3):S427–S428, 2009.
- [15] A. y otros. Brosed Serreta. *Fundamentos de Física Médica.*, volume 3. Sociedad Española de Física Médica., 2012.
- [16] Thomas Bortfeld, Wilfried Neve, Rupert Schmidt-Ullrich, and David E Wazer. *Image-guided IMRT*. Springer, Alemania, 2006.
- [17] M Teoh, CH Clark, K Wood, S Whitaker, and A Nisbet. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *The British journal of radiology*, 84(1007):967–996, 2011.

-
- [18] Ervin B Podgorsak. *Review of radiation oncology physics: a handbook for teachers and students*. 2003.
- [19] Juan Pablo Cruz Bastida and Diana García Hernández. *El fotón de Asclepio*. Fondo de Cultura Economica, 2015.
- [20] Philip Mayles, Alan Nahum, and Jean-Claude Rosenwald. *Handbook of radiotherapy physics: theory and practice*. CRC Press, USA, 2007.
- [21] Arno J Mundt and John C Roeske. *Intensity modulated radiation therapy: a clinical perspective*, volume 1. BC Decker Inc., London, 2005.
- [22] Jeremy D Ruben, Craig M Lancaster, Phillip Jones, and Ryan L Smith. A comparison of out-of-field dose and its constituent components for intensity-modulated radiation therapy versus conformal radiation therapy: implications for carcinogenesis. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 81(5):1458–1464, 2011.
- [23] Syed Naeem Ahmed. *Physics and engineering of radiation detection*. Elsevier Inc., USA, 2007.
- [24] Lars Bøtter-Jensen, Stephen WS McKeever, and Ann G Wintle. *Optically stimulated luminescence dosimetry*. Elsevier, 2003.
- [25] Eduardo G Yukihiro and Stephen WS McKeever. *Optically stimulated luminescence: fundamentals and applications*. John Wiley & Sons, 2011.
- [26] AJCC. *TNM staging system for the larynx*. American Joint Committee on Cancer (AJCC)., 7th edition, 2010.
- [27] Gregory Videtic and Andrew Vassil. *Handbook of Treatment Planning*. Demos Medical Publishing, New York, 2011.
- [28] Jeremy D Ruben, Craig M Lancaster, Phillip Jones, and Ryan L Smith. A comparison of out-of-field dose and its constituent components for intensity-modulated radiation therapy versus conformal radiation therapy:

- implications for carcinogenesis. *International Journal of Radiation Oncology*, 81(5):1458–1464, 2011.
- [29] Icru report 50: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. 1993.
- [30] Icru report 62: Recording and reporting photon beam therapy (supplement to icru report 50). 1999.
- [31] P. Sánchez. *Unidad de Radiofísica. Policlínicas*. Hospital Universitario Central de Asturias., España.
- [32] ICRP. Protección radiológica en medicina. *Sociedad Argentina de Radioprotección (S.A.R.)*, 105, 2011.
- [33] Fernando Finestres Zubeldia. *Protección en radiología odontológica*, volume 369. Edicions Universitat Barcelona, 2012.
- [34] Las recomendaciones 2007 de la comisión internacional de protección radiológica. *ICRP Report 103*, 2007.