UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE CIENCIAS

POSTGRADO EN FÍSICA MÉDICA



"EVALUACIÓN DEL MOVIMIENTO INTRAFRACCIÓN EN PACIENTES DE CÁNCER DE MAMA TRATADOS CON RADIOTERAPIA"

Lic. Wilmer Useche

Tutor: Dr. Jesús Dávila

Trabajo de Grado presentado ante la ilustre Universidad Central de Venezuela para optar al grado de Magister Scientarum en Ciencias Mención Física Médica

Caracas, Noviembre de 2016



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA FACULTAD DE CIENCIAS COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO Comisión de Estudios de Postgrado

VEREDICTO



Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo de Grado** presentado por: WILMER ELEAZAR USECHE DUQUE, Cédula de identidad N°.18162568, bajo el título "EVALUACIÓN DEL MOVIMIENTO INTRAFRACCIÓN EN PACIENTES DE CÁNCER DE MAMA TRATADOS CON RADIOTERAPIA", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de MAGISTER SCIENTIARUM, MENCIÓN FÍSICA MÉDICA, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 23 de FEBRERO de 2017 a las 02:00 P.M, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que éste hizo en Sala del Centro de Computación, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

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

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo aporta conocimientos para simulación de las pacientes tratadas con radioterapia por cáncer de mama izquierda disminuyendo la toxicidad de los órganos a riesgo como lo son el corazón y los pulmones.

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

Dra. Belkys López C.I. 11930360 **GURVE**

VI.\$c. L/aura Aguirre C.I. 16664340 UCV

Dr. Jesús Dávila C.I. 8026322 UCV Tutor

OSTGRADO DE isica Médica

FACULTADES DE CIBROAS Y MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZIELA

ep. 23/02/2017

Página 1

AGRADECIMIENTOS

- Al Servicio de Radioterapia la Trinidad por permitir el uso de sus equipos y sus datos para la elaboración de este trabajo.
- Al Dr. Jesús Dávila por su paciencia, dedicación y profesionalismo brindado para la culminación de este trabajo.
- Al personal del Servicio de Radioterapia La Trinidad por su colaboración en la adquisición de los datos utilizados en este trabajo.
- A toda mi familia por su apoyo incondicional.

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS	VI
ÍNDICE DE TABLAS	VIII
RESUMEN	IX
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1 FUNDAMENTOS FÍSICOS	4
1.1 INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA MATERIA	4
1.1.1 INTERACCIÓN DE LOS ELECTRONES CON LA MATERIA	4
1.1.2 INTERACCIÓN DE LOS FOTONES CON LA MATERIA	5
1.1.3 ATENUACIÓN DEL HAZ DE FOTONES	7
1.2 DETECCIÓN DE LA RADIACIÓN	8
1.2.1 DETECTORES DE ESTADO SÓLIDO CENTELLADORES	10
1.2.2 DETECTORES DE PANEL PLANO	13
CAPÍTULO 2 FUNDAMENTOS CLÍNICOS	16
2.1 CARDIOTOXICIDAD	16
2.2 RADIOTERAPIA	18
2.2.1 ACELERADORES LINEALES DE USO CLÍNICO	18
2.2.1.1 SISTEMA DE COLIMACIÓN DEL HAZ	19
2.2.1.2 SISTEMA DE IMÁGENES PORTALES	20
2.2.2 RADIOTERAPIA CONFORMADA 3D	22
2.2.2.1 SIMULACIÓN VIRTUAL	22
2.2.2.2 DEFINICIÓN DE LOS VOLÚMENES DE TRATAMIENTO	23
2.2.2.3 ESPECIFICACIÓN DE LA DOSIS	25
2.2.2.4 DISEÑO DEL PLAN DE TRATAMIENTO	27
2.2.2.5 SIMULACIÓN CONVENCIONAL	28
CAPÍTULO 3 MATERIALES Y MÉTODOS	30
3.1 MATERIALES	30
3.1.1 TOMÓGRAFO MULTICORTE	30
3.1.2 SISTEMA DE INMOVILIZACIÓN	31
3.1.3 SISTEMA DE PLANIFICACIÓN	32

3.1.4 ACELERADOR LINEAL DE USO CLÍNICO	32
3.2 METODOLOGÍA	33
3.2.1 SIMULACIÓN VIRTUAL	33
3.2.2 DEFINICIÓN DE LOS VOLÚMENES DE TRATAMIENTO	34
3.2.3 EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LOS VOLÚMENES	24
DELIMITADOS	34
3.2.4 DISEÑO DE LOS PLANES DE TRATAMIENTO	34
3.2.5 EVALUACIÓN DOSIMÉTRICA	36
3.2.6 SIMULACIÓN CONVENCIONAL	37
CAPÍTULO 4 RESULTADOS	38
4.1 EVALUACIÓN DE CAMBIOS DE VOLUMEN MEDIANTE EL ANÁLISIS DE	20
IMÁGENES DE TOMOGRAFÍA	30
4.1.1 EL CORAZÓN	38
4.1.2 PULMÓN IZQUIERDO	41
4.1.3 PULMÓN DERECHO	43
4.2 EVALUACIÓN DE CAMBIOS EN LA DISTANCIA ENTRE LA PARED	15
COSTAL Y EL CORAZÓN MEDIANTE IMÁGENES DE TOMOGRAFÍA	45
4.3 DOSIS OBTENIDAS DEL SISTEMA DE PLANIFICACIÓN	45
4.3.1 PULMÓN DERECHO	45
4.3.2 PULMÓN IZQUIERDO	46
4.3.3 CORAZÓN	47
4.4 SIMULACIÓN CONVENCIONAL	47
CAPÍTULO 5 DISCUSIÓN	49
5.1 EVALUACIÓN DE CAMBIOS DE VOLUMEN EN EL CORAZÓN	49
5.2 EVALUACIÓN DE CAMBIOS DE VOLIMEN EN AMBOS PULMONES	49
5.3 EVALUACIÓN DE CAMBIOS EN LA DISTANCIA ENTRE LA PARED	ГO
COSTAL Y EL CORAZÓN	50
5.4 EVALUACIÓN DE LAS DOSIS OBTENIDAS DEL SISTEMA DE	ГO
PLANIFICACIÓN	50
5.4.1 PULMÓN DERECHO	50

5.4.2 PULMÓN IZQUIERDO	51
5.4.3 CORAZÓN	51
5.5 SIMULACIÓN CONVENCIONAL	52
CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES	53
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

ÍNDICE DE FIGURAS

1.1 Mecanismos de interacción de la radiación con la materia	7
1.2 Vista esquemática del funcionamiento de un detector centellante	10
1.3 Estructura de las bandas de energía de un cristal centellador con	12
impurezas	12
1.4 Arreglo cilíndrico de detectores	14
1.5 Estructura interna del elemento de detección	15
2.1 Colimador multiláminaas	20
2.2 Modelo de una lámina	20
2.3 Acelerador lineal de uso clínico	21
2.4 Volúmenes de interés definidos por el ICRU 50	25
2.5 Gráfico de la probabilidad de control tumoral y de complicación de tejido	26
sano en función de la dosis, para una situación ideal	
2.6 Plan de tratamiento de una paciente con cáncer de mama izquierda en el que se observan los dos campos tangenciales opuestos (interno y externo)	
3.2 Mesa para mama CIVCO C-Qual	31
3.3 Vista del sistema de planificación	32
3.4 Corte sagital de la tomografía en la fase de respiración libre y su	25
distribución de dosis	22
3.5 Tomografía tomada en inspiración profunda y sostenida y su distribución	25
de dosis calculada	22
3.6 Tomografía realizada en fase de expiración sostenida y su distribución de	20
dosis	36
3.7 Registro de imágenes en una simulación convencional	37
4.1 Gráfico del cambio en volumen del corazón entre las series de	20
inspiración profunda sostenida y expiración	39
4.2 Gráfico del cambio en volumen del corazón entre las series inspiración	
profunda sostenida y respiración libre	39

4.3 Gráfico del cambio en volumen del corazón entre las series de expiración	40
y respiración libre.	40
4.4 Gráfico del cambio en volumen del pulmón izquierdo entre las series de	11
inspiración profunda sostenida y expiración.	41
4.5 Gráfico del cambio en volumen del pulmón izquierdo entre las series de	11
inspiración profunda sostenida y respiración libre	41
4.6 Gráfico del cambio en volumen del pulmón izquierdo entre las series de	12
expiración y respiración libre.	42
4.7 Gráfico del cambio en volumen del pulmón derecho entre las series de	12
inspiración profunda sostenida y expiración.	45
4.8 Gráfico del cambio en volumen del pulmón derecho entre las series de	12
inspiración profunda sostenida y respiración libre.	43
4.9 Gráfico del cambio en volumen del pulmón derecho entre las series de	11
expiración y respiración libre.	44
4.10 Registro de imágenes en una simulación convencional. Campos	10
tangenciales externos.	40

ÍNDICE DE TABLAS.

1.1 Clasificación de los detectores.	9
4.1 Valores de cambio de volumen del corazón entre las series de inspiración	20
profunda sostenida y expiración.	39
4.2 Valores de cambio de volumen del corazón entre las series de inspiración	40
profunda sostenida y respiración libre.	40
4.3 Valores de cambio de volumen del corazón entre las series de expiración	40
y respiración libre.	40
4.4 Valores de cambio de volumen del pulmón izquierdo entre las series de	11
inspiración profunda sostenida y expiración	41
4.5 Valores de cambio de volumen del pulmón izquierdo entre las series de	12
inspiración profunda sostenida y respiración libre.	42
4.6 Valores de cambio de volumen del pulmón izquierdo entre las series de	10
expiración y respiración libre.	42
4.7 Valores de cambio en volumen del pulmón derecho entre las series de	12
inspiración profunda sostenida y expiración.	43
4.8 Valores de cambio en volumen del pulmón derecho entre las series de	11
inspiración profunda sostenida y respiración libre.	44
4.9 Valores de cambio en volumen del pulmón derecho entre las series de	11
expiración y respiración libre.	44
4.10 Valores de cambio en la distancia entre la pared costal y el corazón.	45
4.11 Valores de dosis media recibida por el pulmón derecho.	45
4.12 Valores de dosis media recibida por el pulmón izquierdo.	46
4.13 Valores de porcentaje de pulmón izquierdo que recibe 20 Gy	46
4.14 Valores de dosis recibida por el corazón.	47

RESUMEN

Los aceleradores lineales de uso clínico son equipos que emiten radiación ionizante mediante la producción y aceleración de electrones para lograr, por efecto bremstralung, la producción de fotones de alta energía. Esta radiación se usa, en un tratamiento médico conocido como radioterapia, para tratar lesiones tumorales. La evolución en las técnicas de radioterapia, aunada a los nuevos tratamientos con quimioterapia en los últimos 20 años ha mejorado la sobrevida de los pacientes afectados por cáncer de mama, permitiendo observar la aparición de efectos adversos tardíos ocasionados por este tratamiento, como por ejemplo, afecciones cardiovasculares. Sin embargo, existen reportes que señalan que aún con las nuevas técnicas de radioterapia, se observan estos efectos de 15 a 20 años posteriores al tratamiento. Es por ello que en este trabajo se evalúa la influencia del movimiento intrafracción ocasionado por la respiración del paciente para detectar cambios en la posición del corazón en cada sesión y así estudiar la dosis entregada a éste órgano (que en este caso es considerado a riesgo). En este sentido, se logró relacionar el aumento en el volumen pulmonar, lo que conlleva a aumentar la distancia existente entre la pared costal y el corazón, que a su vez, permite realizar una mejor dosimetría para reducir así la dosis entregada a los órganos a riesgo. Todo esto se logró evaluando en cada etapa del tratamiento de radioterapia (simulación, delimitación, planificación y entrega del tratamiento) los posibles cambios por movimiento respiratorio, con la ayuda de imágenes de tomografía computarizada, imágenes portales y el sistema de planificación Eclipse 10.0.

INTRODUCCIÓN.

La radioterapia como tratamiento adyuvante mejora significativamente el control local y la sobrevida en la mayoría de los pacientes de cáncer de mama. Sin embargo, la irradiación a la glándula mamaria y a la pared costal está asociada con una alta tasa de mortalidad por patologías no relacionadas al cáncer de mama, como toxicidad pulmonar y cardíaca. El avance tecnológico tanto en los aceleradores lineales de uso clínico como en los sistemas de planificación han permitido disminuir estos efectos adversos, sin embargo, los mismos siguen apareciendo luego de 15 a 20 años de que la paciente haya culminado el tratamiento.

En este sentido, se han desarrollado en los últimos años técnicas, equipos y sistemas de planificación que permiten optimizar los procedimientos de entrega de dosis y reducir los efectos adversos a largo plazo; estas mejoras se muestran en el uso de la tomografía computarizada para la planificación del tratamiento, así como también en el desarrollo de equipos e inmovilizadores que permiten una mejor precisión en el momento de la entrega de la dosis.

Es bien conocido que todos los tratamientos de radioterapia necesitan de la mayor precisión, exactitud y reproducibilidad, independientemente de la técnica que se utilice, es por ello que utilizamos la tomografía computarizada para adquirir imágenes de cada paciente y así poder, con mayor precisión establecer los volúmenes a tratar y los órganos a riesgo, así como también se utiliza para poder evaluar los movimientos propios de las estructuras involucrados en la zona de tratamiento.

En los últimos años, la utilización de la tomografía computarizada en la radioterapia ha permitido el desarrollo de nuevas técnicas de entrega de dosis, como la conformada 3D, mediante ésta se puede simular el plan elaborado que será administrado al paciente antes de entregarlo, para así asegurarse de administrar el mejor tratamiento posible. Al usar esta técnica, también ha surgido la necesidad de lograr una buena inmovilización del sujeto durante la simulación que permite la reproducibilidad del procedimiento, con este fin, se han diseñado diferentes inmovilizadores capaces de lograr el objetivo planteado, sin embargo, existen movimientos e imprecisiones que se observan durante las sesiones de tratamiento, que no pueden ser controladas, como los movimientos debido a la respiración que afectan directamente a los pulmones, la pared costal, la glándula mamaria y al corazón, es por ello, que en el presente estudio se evalúa el movimiento intrafracción en pacientes que padezcan cáncer de mama izquierda y que sean tratadas con radioterapia. Para lograrlo, se han propuesto los siguientes objetivos:

- General: Evaluar el movimiento intrafracción en pacientes afectados con cáncer de mama izquierda que fueron sometidas a radioterapia para presentar propuestas que mejoren el tratamiento y reduzcan los efectos tardíos adversos.
- Específicos:
 - Evaluar la dosis entregada al corazón.
 - Evaluar el efecto de la respiración en el campo de tratamiento del paciente.
 - Proponer mejoras en el posicionamiento de las pacientes en la simulación.

Con la finalidad de lograr estos objetivos, se realizó un estudio retrospectivo en el que se analizaron las tomografías realizadas en diferentes fases respiratorias, así como también se realizó una investigación teórica previa referente a los efectos cardíacos adversos ocasionados por la radioterapia, además de una revisión de los volúmenes de tratamiento utilizados actual y anteriormente y de las dosis recibidas por pacientes ya tratadas. Posteriormente se analizaron los datos obtenidos en este estudio y se hizo la comparación.

CAPÍTULO 1.

FUNDAMENTOS FÍSICOS.

Las bases físicas de la radioterapia y las imágenes de diagnóstico obtenidas mediante tomografía computarizada o radiografías, se argumentan en los mecanismos por medio de los cuales las radiaciones ionizantes interactúan con la materia, mecanismos basados en el hecho de que partículas como los electrones y los fotones pueden ocasionar fenómenos como la excitación y la ionización de los átomos que componen el medio con el que interactúan.

1.1 INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA MATERIA.

Estos fenómenos ocurren con cierta probabilidad que dependerá de las propiedades de la partícula (carga, masa), de su energía y de las propiedades del medio material que ésta atraviesa. En este sentido, es necesario, tratar estas interacciones por separado dependiendo de las propiedades de la partícula, ya que, con carga o sin ella, presentan características notablemente diferentes cuando interactúan con el medio.

1.1.1 INTERACCIÓN DE LOS ELECTRONES CON LA MATERIA.

La interacción de una partícula cargada, como el electrón, con la materia se da a través de la interacción Coulombiana tanto con los electrones que orbitan el átomo como con su núcleo, mediante sus campos eléctricos. Por otro lado, dado que los electrones son partículas que poseen masa, también interaccionan a través de colisiones elásticas o inelásticas con las partículas que conforman el átomo del que está compuesto el medio. En una colisión elástica el electrón sufre un cambio de trayectoria, pero no experimenta pérdida de energía, mientras que en la colisión inelástica sí, esa energía perdida es transferida a un electrón orbital o emitida como radiación de frenado. En el caso en el que la energía de la partícula incidente se transfiere a un electrón orbital, el átomo se excita, o si la energía es suficiente, se ioniza, por lo que luego de la interacción entre el electrón y estos orbitales, todo el sistema vuelve a su estado base, para ello el electrón orbital excitado se desexcita emitiendo así un fotón de energía equivalente a la de la excitación, mientras que en el caso en que se logra la ionización del átomo, ese electrón arrancado será recapturado por algún átomo ionizado o tendrá la energía suficiente como para interactuar con otro átomo y excitarlo o inclusive ionizarlo.

Por otra parte, cuando el electrón incidente pasa muy cerca del núcleo, sufre una gran pérdida de energía que se transforma en fotones emitidos con diferentes energías, a los que se le llama radiación de frenado. Este fenómeno es ampliamente utilizado en la producción de rayos X, para ello se hace incidir un haz de electrones sobre un blanco cuyo número atómico sea elevado.

1.1.2 INTERACCIÓN DE LOS FOTONES CON LA MATERIA

Ahora, la interacción de una partícula sin carga como el fotón con un medio está regida por cinco procesos importantes, el primero de ellos se denomina dispersión coherente de Rayleigh, en el cual, el fotón interactúa con un electrón orbital ligado, el efecto es elástico ya que la partícula incidente no pierde energía, simplemente es dispersado en un ángulo pequeño. Otro de estos procesos es el efecto fotoeléctrico, en este fenómeno el fotón interacciona con un electrón fuertemente ligado a un atenuador, siendo absorbido, mientras que el electrón orbital es eyectado del átomo como un fotoelectrón con una energía dada por:

$$E_K = hv - E_B \tag{1}$$

Donde: hv es la energía del fotón incidente y E_B es la energía de ligadura del electrón.

La interacción de un fotón con un electrón orbital esencialmente libre y estacionario es denominada efecto Compton. En este caso, la energía de la partícula incidente es mucho mayor que la energía de ligadura del electrón con el que interactúa. Durante la interacción, el fotón cede parte de su energía al electrón de retroceso que sale dispersado a un ángulo Φ mientras que el fotón sale con un ángulo de dispersión θ y una longitud de onda diferente que viene dada por:

$$\Delta \lambda = \lambda_C (1 - \cos \Theta) \tag{2}$$

Por otro lado, la producción de pares es el otro efecto, en este caso el fotón interacciona fuertemente con el campo electromagnético del núcleo atómico, en este proceso el fotón es absorbido y se produce un par electrón positrón con una energía cinética total igual a $hv - 2m_ec$. La energía mínima para producir este efecto debe ser $2m_ec = 1,02MeV$. En la figura 1.1 se observa estos cuatro mecanismos de la interacción de la radiación con la materia.

Por último, el proceso que ocurre cuando interactúa la radiación con la materia se denomina reacción fotonuclear y se aprecia cuando un fotón de alta energía (superior a 10 MeV) es absorbido por un núcleo atómico, resultando en la emisión de un neutrón o de un protón y en la transformación del núcleo en un producto de reacciones radiactivas. Por otra parte, en los otros cuatro procesos se observa el fenómeno de absorción o el de dispersión del fotón.



Figura 1.1.- Mecanismos de interacción de la radiación con la materia. 1 Dispersión coherente de Rayleigh. 2 Efecto fotoeléctrico. 3 Dispersión de Compton. 4 Producción de pares.

1.1.3 ATENUACIÓN DEL HAZ DE FOTONES.

La intensidad I(x) de un haz monoenergético de fotones que atraviesa un medio de espesor x es dada por:

$$I(x) = I(0)e^{-\mu(h\nu,Z)x}$$
(3)

Donde I(0) es la intensidad inicial del haz y μ es el coeficiente de atenuación lineal.

En este sentido, se pueden definir algunos conceptos como la capa hemirreductora, que es el espesor del medio que atenúa el haz a un 50% de su intensidad inicial.

$$HVL = \frac{\ln(2)}{\mu} \tag{4}$$

Así como también se puede definir al coeficiente de transferencia de energía μ_{tr} y al coeficiente de absorción de energía μ_{ab} :

$$\mu_{tr} = \mu \frac{\overline{E_{tr}}}{hv} \tag{5}$$

$$\mu_{ab} = \mu \frac{\overline{E_{ab}}}{hv} \tag{6}$$

Donde $\overline{E_{tr}}$ es el promedio de energía transferida a partículas cargadas en el atenuador y $\overline{E_{ab}}$ es el promedio de energía depositada por partículas cargadas en el atenuador. A su vez, estas dos expresiones se relacionan entre sí de la siguiente manera:

$$\mu_{ab} = \mu_{tr}(1-g) \tag{7}$$

Y la fracción radiativa [1]:

$$g = (1 - \frac{\overline{E_{ab}}}{\overline{E_{tr}}}) \tag{8}$$

1.2 DETECCIÓN DE LA RADIACIÓN

Debido a la importancia y a la naturaleza de las radiaciones ionizantes, se utilizan ciertos dispositivos capaces de mostrar la presencia de un campo de radiaciones mediante una lectura generada por alguna señal proveniente de la interacción de este campo radiativo con el dispositivo, a estos instrumentos se les denomina dosímetros y son capaces de medir o evaluar, directa o indirectamente, cantidades relacionadas a radiaciones ionizantes, como kerma, exposición, dosis absorbida o dosis equivalente. La medida de una de estas cantidades es el proceso de encontrar experimentalmente el valor de dicha cantidad utilizando un sistema dosimétrico compuesto por el detector y su lector. Para poder obtener esta medida, el dosímetro debe poseer por lo menos una propiedad física que sea una función de la cantidad dosimétrica a medir, además de poseer ciertas propiedades, tales como, linealidad, precisión, dependencia de la tasa de dosis, dependencia de la energía, dependencia direccional, resolución espacial y tamaño físico, entre otras [1] [4].

Los detectores pueden clasificarse a su vez de acuerdo a su tiempo de respuesta y al fenómeno físico en el que se basa su funcionamiento, tal como se muestra en la tabla 1.1.

Detectores	Por ionización	Por excitación	
	Líquidos	Centelladores	
Inmediatos	Gaseosos		
	Semiconductores		
Retardados	Películas fotográficas	Termoluminiscentes	
	i energiai i elegianeas	Radioluminiscentes	

Tabla 1.1- Clasificación de los detectores.

El funcionamiento básico de cualquier tipo de detector se basa simplemente en que el resultado neto de la interacción de la radiación en una amplia categoría de detectores es la aparición de una cantidad dada de carga eléctrica dentro del volumen activo del detector, esta debe ser colectada, para ello se usan campos eléctricos dentro del detector que causan que las partículas cargadas, positivas o negativas, que aparecen allí, fluyan en direcciones opuestas [2]. Ahora, en este trabajo se hará referencia solamente a los detectores semiconductores que son los utilizados en los equipos de imágenes para la obtención de radiografías para radioterapia y en la obtención de tomografías.

1.2.1 DETECTORES DE ESTADO SÓLIDO CENTELLADORES.

Actualmente, la mayoría de los equipos de tomografía computarizada cuentan con detectores centelladores, estos detectores están compuestos por dos elementos principales, un medio centellador (Ioduro de Cesio (CsI), Germanato de Bismuto (BGO), Tungstato de Cadmio (CdWO4)) y un fotodetector. Su principio de funcionamiento (figura 1.2) consiste en que cuando la radiación ionizante ingresa en el medio centellador es convertida a radiación de onda larga (luz) [3].



Figura 1.2.- Vista esquemática del funcionamiento de un detector centellante

El medio centellador debe cumplir con ciertas características, entre las que destacan:

- Debe poder convertir la energía cinética de las partículas cargadas en luz detectable con una alta eficiencia.
- Esta conversión debe tener un comportamiento lineal.

- Debe ser transparente a la longitud de onda de su propia emisión.
- El tiempo de decaimiento de la luminiscencia inducida debe ser muy corto, de manera tal que genere pulsos de señal rápidos.

El mecanismo de centelleo depende de los estados de energía determinados por la red cristalina del material. Los electrones en estos materiales semiconductores tienen disponibles solo bandas de energía discretas. La banda de menor energía, también denominada banda de valencia representa estos electrones que están ligados a la red cristalina, mientras que los electrones que tienen suficiente energía para ser libres de migrar del cristal son los que pertenecen a la banda de conducción. También existe un nivel intermedio de energía denominado la banda prohibida, en la cual los electrones nunca podrán ser encontrados mientras el cristal sea puro (figura 1.3). El proceso de absorción de energía puede resultar en la elevación de uno de los electrones de la banda de valencia hacia la banda de conducción, dejando un hueco en el normalmente ocupado nivel de valencia. En un cristal puro, el proceso en el que el electrón vuelve a su estado base mediante la emisión de un fotón es muy ineficiente, incluso, este fotón puede salir con una energía lo suficientemente alta como para que esté fuera del rango visible. Para mejorar este proceso, el cristal puro es dopado con materiales, o impurezas, que permitirán modificar las bandas de energía normales del cristal puro, es decir, se crearán estados de energía dentro de la banda prohibida, a través de los cuales el electrón puede volver a la banda de valencia emitiendo fotones con energías tan bajas que están dentro del rango de luz visible. Estos sitios dentro de la red en los que se produce la desexcitación del electrón son denominados centros de luminiscencia o centros de recombinación.



BANDA DE VALENCIA

Figura 1.3.- Estructura de las bandas de energía de un cristal centellador con impurezas.

Ahora, en esas condiciones, si se hace pasar una partícula cargada a través del medio de detección, se formarán un gran número de pares electrón-hueco creados por la excitación de los electrones de la banda de valencia a la de conducción. El hueco que deja el electrón derivará en la localización del medio activador (impureza) y lo ionizará. Mientras que el electrón estará libre por el cristal hasta que consiga un activador ionizado y cree una configuración neutral que pueda tener su propio arreglo de estados de energía. Esta desexcitación que ocurrirá rápidamente tiene una alta probabilidad de emitir un fotón, y si por otra parte, el medio activador es escogido adecuadamente, este fotón tendría una energía que lo confine al rango de lo visible.

Una vez se consiga obtener fotones con energías en el rango visible, hay que convertir esa señal luminosa proveniente de unos cuantos fotones en una señal eléctrica que se mostrará en forma de un pulso de corriente, para ello, la mayoría de los detectores de radiación están equipados con un tubo fotomultiplicador que se encarga de realizar esta tarea. Estos tubos constan de una capa fotosensible, denominada fotocátodo, acoplada a una estructura multiplicadora de electrones.

Por otra parte, existen ciertos dispositivos denominados fotodiodos que ofrecen muchas ventajas en comparación con los tubos fotomultiplicadores y de estos fotodiodos existen dos tipos: los convencionales y los de avalancha.

12

En los fotodiodos convencionales la banda prohibida esta entre 1 y 2 eV de energía, mientras que los fotones emitidos en un típico proceso de centelleo tienen una energía que oscila entre los 3 y 4 eV, la cual es suficiente para crear pares electrón-hueco. Mientras que en los fotodiodos de avalancha, esa pequeña cantidad de carga que es producida en el evento de centelleo, puede ser incrementada a través de un proceso de avalancha que ocurre en el semiconductor mientras se somete a altos valores de voltaje. Esto se logra acelerando a las cargas entre las colisiones para seguir generando más pares electrón-hueco [3].

1.2.2 DETECTORES DE PANEL PLANO.

Estos detectores son usados para la obtención de imágenes en 2D en los aceleradores lineales clínicos, así como también son usados en un arreglo para lograr una reconstrucción de una imagen 3D en los tomógrafos multicortes.

En el caso de los sistemas de tomografía computarizada, están equipados con unidades detectoras cilíndricas. Como se observa en la figura 1.4, estos sistemas multiarreglos, forman un cilindro con la fuente de rayos X en el centro. Aunque no se puede exagerar con el número de filas de detectores que se coloquen en el sistema, ya que mientras más filas tenga, mayores serán los requerimientos para la reconstrucción de la imagen.



Figura 1.4.- Arreglo cilíndrico de detectores. (FDD: distancia fuente-detector)

En los últimos años, se ha incorporado esta tecnología de detección a los tomógrafos, generando equipos multicortes con 16, 32 y 64 filas de detectores, mejorando de muy buena manera la calidad de las imágenes obtenidas. En la figura 1.5 se muestra el esquema de cada panel plano de detección, se observa que cada elemento está constituido por un fotodiodo y un transistor de película delgada, ambos, a su vez, están hechos de silicio amorfo en un sustrato de vidrio. Por su parte, la matriz de pixeles está cubierta con una capa sensible a los rayos X hecha de ioduro de cesio, que actúa como capa centelladora. Por otro lado, el flujo del procesamiento de la señal también se encuentra esquematizado en la figura 1.5 de la siguiente manera: cuando los rayos X entran al detector son convertidos en luz visible en la capa centelladora, luego, los fotones de luz son guiados a los fotodiodos, allí, son absorbidos en un proceso en el que se producen cargas eléctricas que son proporcionales a la intensidad de los rayos X incidentes. Durante la exposición del detector, este actúa como capacitor almacenando la carga eléctrica producida. El proceso de lectura de estas cargas, es inicializado por el transistor de película delgada que se encarga de convertirlas en una señal eléctrica que luego será amplificada y convertida a una señal digital [2][5].



Figura 1.5.- Estructura interna del elemento de detección.

CAPÍTULO 2.

FUNDAMENTOS CLÍNICOS.

El cáncer de mama es la principal causa de muerte de mujeres en muchos países del mundo [6], es por ello, que a lo largo de los últimos años se ha trabajado arduamente en mejorar el tratamiento para esta enfermedad, actualmente uno de los protocolos más utilizados incluye la combinación del tratamiento sistémico o quimioterapia, la cirugía y la radioterapia, logrando significativas mejoras en la sobrevida de los pacientes. Para pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, la cirugía o mastectomía puede eliminar cualquier rastro de enfermedad macroscópica pero, algunos focos de tumor pueden estar presentes en el tejido loco regional, por lo que se recomienda la radioterapia adyuvante que tiene el potencial de eliminarlos, además de disminuir la probabilidad de que la enfermedad se propague [7]. Pero, a largo plazo, esta mayor sobrevida en los pacientes ha permitido observar efectos secundarios del tratamiento radiante, como la toxicidad cardíaca y pulmonar, por lo que el siguiente paso fue idear técnicas de tratamiento más avanzadas que permitan proteger dichos órganos, sin embargo, dado que el corazón está justo por detrás de la pared costal, el riesgo de daño cardíaco radio inducido persiste, especialmente en pacientes cuya enfermedad se localice en la mama izquierda [8]

2.1 CARDIOTOXICIDAD

Con el incremento en la sobrevida de los pacientes de Cáncer de mama, se ha incrementado también el riesgo de secuelas adversas tardías de los tratamientos curativos, estas van desde efectos cosméticos hasta segundos primarios y enfermedades cardiovasculares serias. Según Prosnitz et al [9], los efectos cardiovasculares aparecen dependiendo de la técnica utilizada para el tratamiento; se establece que técnicas antiguas en las que se irradia una gran fracción del volumen del corazón, con dosis relativamente altas, han sido asociadas con un incremento en el riesgo de mortalidad cardíaca. Por otro lado, pacientes que fueron tratados con técnicas modernas, que permiten limitar la exposición del corazón a la radiación, sugieren un incremento en el riesgo de enfermedad coronaria, alcanzando un 50 – 60 % de los pacientes tratados [9]. Esto permite observar que hay una dependencia de la dosis recibida por el corazón con el riesgo de que aparezca un efecto tardío en el paciente, por ejemplo, Darby et al [10], establece que pacientes de cáncer de mama en edades comprendidas entre los 40 y los 74 años y tratados con radioterapia entre 1968 y 2001, recibieron una dosis media al corazón desde los 0,03 hasta 27,72 Gy con un promedio de 4,9 Gy y el riesgo de que aparezca algún efecto adverso importante (infarto al miocardio, revascularización coronaria y muerte por enfermedad isquémica) aumenta 7,4% por cada Gy observando este incremento entre los primeros 5 años luego del tratamiento, manteniéndose incluso hasta 20 años luego de la exposición [10]. Aunado a esto, existen diferentes factores que pueden aumentar el riesgo de que algunos de estos efectos aparezcan, como por ejemplo, la técnica, la planificación, el equipamiento, el campo de tratamiento, la dosis recibida, el uso concomitante de drogas oncológicas y algunos factores dependientes del paciente como la edad, ya que la irradiación a edad temprana aumenta el riesgo de que algunos de estos efectos aparezcan [11].

El campo de tratamiento aunque sea diseñado de manera cautelosa se puede observar como un factor de riesgo muy importante, ya que existen movimientos propios del paciente, como la respiración, que pueden modificar en alguna medida los órganos o estructuras que estén ubicadas dentro de este campo, pudiendo dejarlas subdosadas o sobredosadas, dependiendo de cuál sea

17

el caso. Se ha demostrado que se puede lograr una disminución importante del volumen del corazón dentro del campo de tratamiento mediante el análisis de su movimiento respiratorio [12][13].

2.2 RADIOTERAPIA.

La radioterapia es una de las principales modalidades de tratamiento para patologías como el cáncer, está fundamentado en el uso de un haz de radiación ionizante dirigido hacia un volumen blanco, su efectividad se basa en depositar en dicho objetivo, la cantidad de energía suficiente para destruir las células tumorales; esta radiación puede provenir de diferentes fuentes bien sea radiactivas o de equipos emisores como los aceleradores lineales de uso clínico.

2.2.1 ACELERADORES LINEALES DE USO CLÍNICO (LINAC).

Es un dispositivo que utiliza ondas electromagnéticas de alta frecuencia para acelerar partículas cargadas, como por ejemplo los electrones. El haz de electrones de alta energía puede ser usado para tratamiento de lesiones superficiales, pero también se puede hacer incidir en un material blanco, que posea un número atómico alto (tungsteno), para producir rayos X y así poder tratar lesiones a una mayor profundidad [1][4].

En un acelerador lineal los electrones son producidos en un cañón electrostático por efecto termoiónico y luego son enfocados en un haz de lápiz por un electrodo de enfoque curvado y acelerados hacia el ánodo perforado, a través del cual entrarán a la guía aceleradora de onda que, por medio de la transferencia de energía desde los campos de radiofrecuencia de alta potencia, se encarga de acelerarlos, estos campos están dentro de la guía aceleradora de onda y son producidos por generadores de radiofrecuencia. Con este sistema se pueden alcanzar energías muy altas, del orden de los MeV. En un acelerador lineal toda su estructura es de vital importancia, sin embargo, debido al objetivo de este estudio, se hará énfasis en el sistema de colimación y en el dispositivo de imágenes portales [1][4].

2.2.1.1 SISTEMA DE COLIMACIÓN DEL HAZ.

El acelerador lineal moderno consta de tres dispositivos mediante los cuales se logra la colimación del haz, estos dispositivos son:

- El colimador primario: está localizado inmediatamente después del blanco en el que se producen los fotones, define el tamaño de campo más grande disponible y es una abertura cónica mecanizada en un bloque blindado de tungsteno. La abertura cónica está proyectada hacia el eje del blanco y el otro extremo hacia el filtro aplanador.
- El colimador secundario: consta de dos pares de láminas o bloques de tungsteno que proveen una abertura rectangular que define el tamaño de campo a una distancia de 100 cm de la fuente de rayos X, este tamaño de campo va desde 0 x 0 cm² hasta 40 x 40 cm².
- El colimador multiláminas (MLC): es un sistema compuesto por 120 láminas (60 pares) que es capaz de cubrir la totalidad del tamaño de campo disponible en el equipo. Son láminas colindantes elaboradas con tungsteno y permiten conformar formas de tamaño de campo que no se pueden lograr solo con el colimador secundario (figura 2.1). Estas láminas, en principio, sustituyen los bloques de materiales pesados que se usaban con el fin de conformar los campos de tratamiento [1][4].



Figura 2.1.- Colimador multiláminas.

El MLC instalado en el acelerador lineal que se utilizó en este estudio posee 120 láminas instaladas sobre dos carriles, el A y el B, las mismas están distribuidas en 60 pares y poseen dos espesores diferentes dependiendo de la posición en la que se encuentren, su altura es de 6 cm y su longitud de 18 cm (figura 2.2).



Figura 2.2.- Modelo de una lámina

2.2.1.2 SISTEMA DE IMÁGENES PORTALES.

El acelerador lineal clínico consta de un dispositivo (figura 2.3), denominado *Portal Vision*, capaz de obtener imágenes del paciente proyectadas en 2D y compararlas, en tiempo real y de manera digital, con imágenes previamente adquiridas; estas imágenes son tomadas con rayos X del orden de los MeV emitidos por el mismo acelerador y permiten verificar de forma contínua y directamente en la sala de tratamiento el posicionamiento del paciente y la ubicación del isocentro en el mismo. Este dispositivo es un detector de panel plano de silicio amorfo, cuyo funcionamiento fue discutido anteriormente. Su función principal es la de verificar el posicionamiento preciso del campo de radioterapia con respecto al volumen blanco. Para su adecuado uso, se requiere que las siguientes cuatro tareas sean realizadas [14]:

- Registrar la imagen portal con una de referencia adquirida previamente que indique la alineación prescrita del campo de tratamiento.
- Detectar las dimensiones del tamaño de campo en la imagen portal.
- Ubicar las dimensiones del tamaño de campo en la imagen portal dadas por la imagen de referencia.
- Comparar la posición del tamaño de campo actual con aquella prescrita.



Figura 2.3.- Acelerador lineal de uso clínico.

2.2.2 RADIOTERAPIA CONFORMADA 3D.

2.2.2.1 SIMULACIÓN VIRTUAL.

La adquisición de la data del paciente es una parte importante de la simulación y depende de qué tipo de tratamiento se espera diseñar. La información requerida varía desde lo rudimentario hasta lo complejo, desde medir distancias en piel, hasta obtener información de contorno en una tomografía computarizada o incluso hasta fusionar imágenes de diferentes modalidades. En este caso se hablará de la simulación mediante la tomografía computarizada, ya que es la requerida para la planificación del tratamiento de radioterapia en tres dimensiones.

Para esta técnica se realiza una tomografía del tórax con un espesor de cada corte de 3 cm, en esta tomografía se dibujará el contorno del paciente, así como también, todos los volúmenes antes mencionados utilizando el sistema de planificación.

La simulación del paciente fue inicialmente utilizada para asegurarse que los haces de radiación utilizados para tratamiento fuesen correctamente escogidos y apropiadamente ajustados al volumen blanco. En este sentido, se puede decir que los objetivos de la simulación son:

- Determinación de la posición de tratamiento del paciente.
- Identificación de los volúmenes de tratamiento y de los órganos a riesgo.
- Determinación y verificación de la geometría de los campos de tratamiento.
- Generación de radiografías digitales de cada campo de tratamiento para luego compararlas con las obtenidas en el acelerador.

• Adquisición de la data del paciente para el plan de tratamiento.

Esta adquisición de data del paciente realizada mediante la tomografía computarizada se basa en el hecho de que este estudio tomográfico se encarga de medir el coeficiente de atenuación lineal µ de cada pixel en el plano transverso de la imagen, un haz de radiación pasa a través del paciente y la radiación transmitida es medida por los arreglos de detectores ubicados en el lado opuesto de la fuente. Múltiples proyecciones son adquiridas mientras la fuente rota alrededor del paciente. Dichas proyecciones son reconstruidas por el algoritmo de cálculo generando una imagen en una matriz de 512 x 512 pixeles. Los valores de estos pixeles son cuantificados en unidades Hounsfield (HU) definidas de la siguiente manera [2][4]:

$$HU = \frac{\mu_{tejido} - \mu_{agua}}{\mu_{agua}} x1000$$
(9)

2.2.2.2 DEFINICIÓN DE LOS VOLÚMENES DE TRATAMIENTO.

El objetivo fundamental de la radioterapia es lograr una distribución de dosis uniforme y adecuada dentro del volumen blanco, entregando la menor cantidad de dosis posible al tejido sano que circunde este volumen. Para ello, es muy importante obtener datos del paciente a través de una tomografía computarizada, en la cual se puedan delimitar tanto el volumen blanco como los órganos a riesgo. En este sentido, el ICRU 50 [15] establece que definir correctamente los volúmenes blanco y los órganos a riesgo es una parte fundamental del proceso de planificación del tratamiento de radioterapia, para ello, se definen estructuras críticas que ayudan en el proceso de planificación de tratamiento y que provee una base para comparaciones post-tratamiento. Los siguientes volúmenes han sido definidos como principales: GTV (Volumen tumoral macroscópico), CTV (Volumen tumoral clínico), ITV (Volumen blanco interno) y PTV (Volumen blanco de planificación).

- El GTV es el volumen tumoral macroscópico o visible con alcance y localización demostrable. Generalmente se define mediante una correlación entre una evaluación clínica e imágenes como tomografía, resonancia o ultra sonido.
- El CTV es el volumen tisular que contiene el GTV además de lo que el médico considere enfermedad microscópica o sub-clínica que debería ser eliminada. Este volumen debe ser tratado adecuadamente en aras de conseguir el objetivo principal del tratamiento, bien sea paliativo o curativo.
- El ITV está compuesto por el CTV más un margen interno que permite tomar en cuenta los posibles cambios en tamaño y posición de este volumen clínico. Estos cambios se dan por movimientos intrínsecos del paciente, como por ejemplo, la respiración, movimientos propios de los órganos o cambios en volumen de algunas estructuras como la vejiga y el recto.
- El PTV es un concepto geométrico y está definido para tomar en cuenta el efecto neto de todas las posibles variaciones para asegurar que la dosis que se prescribe sea entregada al CTV. Este volumen incluye al ITV y además se le agrega un margen que asegura que se cubran las incertidumbres en el posicionamiento, las variaciones intratratamiento, entre otros. Es por esto, que el PTV depende de la precisión de las herramientas para posicionamiento e inmovilización que posea el servicio.
- Los Órganos a riesgo (OAR) son órganos que están cercanos al PTV y que además presenten cierta sensibilidad a la radiación tal que, la dosis que recibe debido al plan de tratamiento puede ser significativa comparada con su dosis de tolerancia [15][16].



Figura 2.4.- Volúmenes de interés definidos por el ICRU 50.

Con los volúmenes de tratamiento ya definidos, el diseño del plan de tratamiento estará basado en la conformación de los campos de radiación para lograr los objetivos dosimétricos en estos volúmenes, en el caso del PTV debe estar considerado todo tipo de movimiento (circulación, respiración, entre otros), ya que algunos de los tejidos pueden moverse hacia el haz o alejarse de él, lo que constituiría una mala entrega de la dosis a ese tejido, bien sea que sea volumen blanco u órgano a riesgo [16].

2.2.2.3 ESPECIFICACIÓN DE LA DOSIS.

La meta de la radioterapia es irradiar tejidos portadores de enfermedad mientras se protegen estructuras sanas. Pero en algunos casos, lograr esta meta es complicado, ya que el haz de radiación debe atravesar tejidos sanos para poder alcanzar los tejidos tumorales, en orden de esto, hay que considerar que cuando se alcance el nivel de dosis a la cual el control tumoral es razonablemente probable, las complicaciones al tejido sano vienen siendo considerables. Por ello, en la figura 2.5, se muestra la situación ideal, en la que hay una alta probabilidad de control tumoral y al mismo nivel de dosis, hay una muy baja probabilidad de complicación para el tejido sano [4].



Figura 2.5.- Gráfica de probabilidad de control tumoral y de complicación de tejido sano en función de la dosis, para una situación ideal.

Dado que la situación mostrada en la figura 2.5 no es la que se observa en la mayoría de los casos, podemos hablar de definir las dosis para las cuales los tejidos sanos empiezan a presentar complicaciones. En el caso de este estudio se observa que los órganos a riesgo son el corazón y los pulmones, entonces, según Emami et al [17], complicaciones en el corazón, como la pericarditis puede aparecer si 30 Gy son administrados a más de 46% del volumen total del órgano, o si la dosis media es mayor a 26 Gy, mientras que otra complicación como mortalidad cardíaca a largo plazo se puede presentar si 25 Gy o más, son administrados a más del 10% del volumen del corazón. Por otra parte, Emami establece que si el 20% del volumen pulmonar recibe más de 22 Gy, el paciente tiene una alta probabilidad de presentar neumonitis sintomática [17]. Mientras que al PTV en este caso se le administrará 50 Gy en fracciones de 2 Gy/día en algunos casos y en otros 42,56 Gy en fracciones de 2,66 Gy/día.

2.2.2.4 DISEÑO DEL PLAN DE TRATAMIENTO.

Una vez tomadas todas estas consideraciones, el diseño del plan es el siguiente paso, en este caso, se desean lograr las metas dosimétricas para así poder cumplir con el objetivo de la radioterapia. En el caso que compete a este estudio, utilizando la técnica de radioterapia conformada 3D, las pacientes de cáncer de mama son tratadas mediante dos campos de radiación denominados tangenciales, interno y externo, que son opuestos entre sí y que tienen por objetivo irradiar todo el tejido mamario intentando proteger los órganos a riesgo como el pulmón y el corazón (figura 2.6), además se planifica un campo anterior dirigido a la zona de drenaje linfático ubicada sobre la clavícula de la paciente y que se extiende hacia la región axilar [18].



Figura 2.6.- Plan de tratamiento de una paciente con cáncer de mama izquierda en el que se observan los dos campos tangenciales (interno y externo) opuestos.

2.2.2.5 SIMULACIÓN CONVENCIONAL.

Su principal función es la de localizar el volumen blanco y los órganos a riesgo, para ello se utilizan radiografías tomadas con el haz de rayos X del acelerador lineal de uso clínico, cuya energía es del orden de los MeV, y con el *Portal Vision*. Pero, para la gran mayoría de las regiones anatómicas, la enfermedad no es visible en estas radiografías, por lo que, su objetivo fundamental es el de ubicar el campo de tratamiento en la superficie del paciente, comparando siempre con la radiografía reconstruida a partir de la tomografía [1]. Ahora bien, una vez adquirida la imagen del paciente en la sala de tratamiento se procede a realizar el registro de ambas imágenes (la radiografía digital reconstruida y la radiografía tomada con el *Portal Vision*).

Un registro de dos imágenes es simplemente el alineamiento o cálculo de la transformación de estas imágenes para proveer una completa vista del paciente, teniéndolas a ambas en el mismo marco de referencia, es decir, en un registro de imágenes se correlaciona cada punto de una imagen con cada punto de la otra, pero estando en el mismo sistema de referencia. La necesidad de esta modalidad, se basa en obtener la mayor precisión posible para la entrega del tratamiento. A su vez, un registro es un proceso de cuatro pasos:

- Determinar estructuras comunes: se observa que es común entre las dos imágenes y se decide como alinearlas.
- Calcular la correspondencia entre estas estructuras comunes: para un proceso de alineamiento automático se define una métrica cuantitativa en la que se puedan comparar ambas estructuras y así calcular su correspondencia.
- 3. Extrapolar e interpolar regiones de interés.
- 4. Obtener los resultados.

Ya obtenido el registro de la imagen y habiendo observado que el campo de tratamiento diseñado está ubicado donde corresponde, se procede a entregar el tratamiento correspondiente [19].

CAPÍTULO 3.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Para la elaboración de esta investigación se utilizó una población de 53 pacientes tratadas con radioterapia conformada 3D en el Servicio de Radioterapia La Trinidad – Grupo GURVE C.A., ubicado en el Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, de las cuales solo 51 fueron incluidas en el análisis dosimétrico. Durante el desarrollo de este estudio se utilizaron una serie de equipos que se enumeran a continuación:

3.1 MATERIALES.

3.1.1. TOMÓGRAFO MULTICORTE.

El tomógrafo multicorte se utilizó para obtener la data de las pacientes y realizar su respectiva simulación virtual. Este equipo es un Phillips de la serie Brillance de 16 cortes perteneciente al servicio de imágenes IDACA ubicado en el Centro Médico Docente La Trinidad. (Figura 3.1)



Fig 3.1.- Tomógrafo Phillips Brillance de 16 cortes.

3.1.2.- SISTEMA DE INMOVILIZACIÓN.

La mesa para mama CIVCO C-Qual (figura 3.2) fue la utilizada para posicionar a las pacientes de manera que se pudiera diseñar un óptimo plan de tratamiento con las condiciones necesarias, esta mesa provee soportes que permiten proteger el brazo izquierdo alejándolo del campo de tratamiento, así como también, provee soporte al cuello y a las piernas de la paciente.



Figura 3.2.- Mesa para mama CIVCO C-Qual.

3.1.3.- SISTEMA DE PLANIFICACIÓN.

El sistema de planificación utilizado en esta investigación es el de la Varian Medical System, el Eclipse 10.0 que permite calcular los planes de tratamiento con la técnica de Radioterapia conformada 3D (ver figura 3.3).



Figura 3.3.- Vista del sistema de planificación

3.1.4.- ACELERADOR LINEAL DE USO CLÍNICO.

El acelerador lineal clínico utilizado en este estudio para generar los haces de radiación con los que se trató a las pacientes es un CLINAC 2100 C/D de la Varian Medical System. El cual cuenta con potenciales nominales de aceleración de 6 y 18 MV, con un sistema de colimación multiláminas Milenium 120 y con un sistema Portal Vision que permite la obtención de imágenes planares. (Ver figura 2.3)

3.2.- METODOLOGÍA.

3.2.1.- SIMULACIÓN VIRTUAL.

El objetivo fundamental de este estudio es evaluar el movimiento intrafracción en pacientes con cáncer de mama izquierda tratadas con radioterapia. Es por ello que para lograrlo, se hizo uso de la simulación virtual de cada una de las pacientes, posicionadas de manera ideal para el tratamiento de radioterapia, es decir, se ubicaron sobre el soporte de mama supino con el brazo izquierdo hacia arriba, el derecho hacia abajo y la cara girada hacia la derecha, además de esto el soporte permite elevar a la paciente 10° con respecto al plano horizontal, lo que ubica a la paciente en la posición idónea para el tratamiento, una vez posicionada, se procedió a adquirir las imágenes. En este caso, la simulación virtual incluyó la adquisición de otras series de imágenes. Se les pidió a las pacientes en diferentes fases del estudio que mantuvieran diferentes niveles de respiración. Se tomó una serie del estudio tomográfico en inspiración profunda sostenida, una segunda serie en expiración sostenida y una tercera serie en respiración libre, explicándole a la paciente la importancia de que durante esta serie no hiciera movimientos bruscos como toser o suspirar.

Durante la adquisición de las imágenes se tomó en cuenta los parámetros anatómicos de las pacientes, es decir, las imágenes fueron adquiridas desde la base del cráneo hasta el abdomen al nivel de las glándulas suprarrenales, lo que corresponde a una tomografía de cuello y tórax, los parámetros utilizados fueron los habituales, campo de visión máximo (50 cm), cortes de espesor de 3 mm con un incremento de 3 mm y la matriz que se utilizó fue de 512 x 512.

3.2.2.- DEFINICIÓN DE LOS VOLÚMENES DE TRATAMIENTO.

Al obtener las imágenes prosiguió el proceso de delimitación de los órganos a riesgo, en este caso se delimitó el corazón y los pulmones de todas las pacientes en todas las series adquiridas, esta delimitación fue supervisada por un médico radiólogo y se realizó en el sistema de planificación Eclipse 10.0.

3.2.3.- EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LOS VOLÚMENES DELIMITADOS.

Se pudo medir en el sistema de planificación los cambios, en los volúmenes de las estructuras, como los pulmones y el corazón, debido a los movimientos respiratorios practicados en la simulación, así como también se pudo medir el cambio en la distancia entre la pared costal y el corazón, ya que esta separación puede proveer una ventaja dosimétrica en el momento de la planificación del tratamiento.

3.2.4.- DISEÑO DE LOS PLANES DE TRATAMIENTO.

Los planes de tratamiento para cada paciente fueron realizados una vez se tuvo todos los órganos delimitados, esta planificación fue completada, en primer lugar, en la serie adquirida en respiración libre (figura 3.4), realizando el plan de tratamiento óptimo para la paciente (*plan inicial*), luego, éste se calculó en las otras dos series tomográficas conservando exactamente los mismos parámetros (*plan inicial en inspiración y plan inicial en expiración*)(figura 3.4 y 3.5), para evaluar los posibles cambios en la distribución de la dosis en todas las fases respiratorias. Una vez hecho esto, se realizó la optimización de estos planes de tratamiento en cada una de las series (*plan en inspiración y plan en expiración*), es decir, se ajustaron los parámetros de los campos, tales como ángulo del gantry, ubicación del isocentro, localización del campo de tratamiento y optimización de las curvas de isodosis, esto para poder observar si con estos ajustes se puede disminuir la dosis en el corazón y en el pulmón izquierdo.



Figura 3.4.- Corte sagital de la tomografía en la fase de respiración libre y su distribución de dosis.



Figura 3.5.- Tomografía tomada en inspiración profunda sostenida y su distribución de dosis calculada.



Figura 3.6.- Tomografía realizada en fase de expiración sostenida y su distribución de dosis.

3.2.5.- EVALUACIÓN DOSIMÉTRICA.

Para evaluar cómo afecta el movimiento de la paciente en la distribución de dosis de cada uno de los planes, se obtuvo la dosis media en cada uno de los órganos, pulmón y corazón de cada serie tomográfica de cada paciente, con cada plan diseñado y se comparó porcentualmente el valor obtenido de cada serie entre sí. Para ello, se obtuvo del sistema de planificación, el volumen de corazón que recibe 30 Gy, la dosis media y la dosis máxima a dicho órgano, mientras que en el caso de los pulmones, se obtuvo el volumen de pulmón izquierdo que recibe 20 Gy y la dosis media recibida por cada uno de los pulmones.

El error obtenido en cada una de las medidas viene dado por su desviación estándar, la cual es calculada de la siguiente manera:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n} (L_i - \bar{L})^2}$$
(10)

Donde Li es cada una de las medidas y \overline{L} el promedio de las mismas.

3.2.6.- SIMULACIÓN CONVENCIONAL.

Ya obteniendo los planes de tratamiento en cada una de las series tomográficas, se realizó la simulación convencional en 5 pacientes, en los cuales se realizaron placas de localización en las diferentes fases respiratorias para evaluar si el posicionamiento en una fase u otra es viable para el tratamiento (figura 3.7).



Figura 3.7.- Registro de imágenes en una simulación convencional. Izquierda: DRR del campo Tangencial Interno en el plan Inspiración. Derecha: Radiografía del campo Tangencial Interno en el plan Inspiración.

CAPÍTULO 4.

RESULTADOS.

4.1 EVALUACIÓN DE CAMBIOS DE VOLUMEN MEDIANTE EL ANÁLISIS DE IMÁGENES DE TOMOGRAFÍA.

4.1.1 CORAZÓN.

Como se mencionó anteriormente en el procedimiento experimental, se adquirieron tres series tomográficas para cada paciente, una en inspiración profunda sostenida, otra en expiración sostenida y la última en respiración libre, habiendo delimitado el corazón en cada una de las series se midió el volumen del mismo en cada caso, arrojando que no hay un patrón que muestre que el volumen del corazón pueda cambiar de una fase respiratoria a otra de forma clara (ver gráfico 4.1), es decir, aunque se observan cambios en el volumen, estos cambios no son constantes en todos los pacientes, en algunos aumenta el volumen y en otros disminuye.



Gráfico 4.1.- Cambio en volumen del corazón entre las series inspiración profunda sostenida y expiración

Tabla 4.1.- Valores de cambio de volumen del corazón entre las series de inspiración profunda sostenida y expiración.



Gráfico 4.2.- Cambio en volumen del corazón entre las series inspiración profunda sostenida y respiración libre

Tabla 4.2.- Valores de cambio de volumen del corazón entre las series de inspiración profunda sostenida y respiración libre.



Gráfico 4.3.- Cambio en volumen del corazón entre las series en expiración y respiración libre.

Tabla 4.3.- Valores de cambio de volumen del corazón entre las series de expiración y respiración libre.



4.1.2 PULMÓN IZQUIERDO.



Gráfico 4.4.- Cambio en volumen del pulmón izquierdo entre las series de inspiración profunda sostenida y expiración.

Tabla 4.4.- Valores de cambio de volumen del pulmón izquierdo entre las series de inspiración profunda sostenida y expiración.



Gráfico 4.5.- Cambio en volumen del pulmón izquierdo entre las series de inspiración profunda sostenida y respiración libre.





Gráfico 4.6.- Cambio en volumen del pulmón izquierdo entre las series de expiración y respiración libre.

Tabla 4.6.- Valores de cambio de volumen del pulmón izquierdo entre las series de expiración y respiración libre.



4.1.3 PULMÓN DERECHO



Gráfico 4.7.- Cambio en volumen del pulmón derecho entre las series de inspiración profunda sostenida y expiración.

Tabla 4.7.- Valores de cambio en volumen del pulmón derecho entre las series de inspiración profunda sostenida y expiración.



Gráfico 4.8.- Cambio en volumen del pulmón derecho entre las series de inspiración profunda sostenida y respiración libre.



Tabla 4.8.- Valores de cambio en volumen del pulmón derecho entre las series de inspiración profunda sostenida y respiración libre.

Gráfico 4.9.- Cambio en volumen del pulmón derecho entre las series de expiración y respiración libre.

Tabla 4.9.- Valores de cambio en volumen del pulmón derecho entre las series de expiración y respiración libre.

<i>Valor medio del cambio de Volumen</i>	<i>1,04±0,18</i>	
% del cambio de volumen medio.	4%	
Rango de valores	0,62±0,01 - 1,82±0,01	

4.2.- EVALUACIÓN DE CAMBIOS EN LA DISTANCIA ENTRE LA PARED COSTAL Y EL CORAZÓN MEDIANTE IMÁGENES DE TOMOGRAFÍA.

Tabla 4.10.- Valores de cambio en la distancia entre la pared costal y el corazón.

Series comparadas	Valor medio (cm)	
Inspiración – Expiración	0,96±0,08	
Inspiración – Respiración libre	0,97±0,07	
Expiración – Respiración Libre	0,31±0,02	

4.3 DOSIS OBTENIDAS DEL SISTEMA DE PLANIFICACIÓN.

4.3.1 PULMÓN DERECHO.

Tabla 4.11.- Valores de dosis media recibida por el pulmón derecho.

Plan	Dosis (cGy)
Plan inicial.	1,80 ± 0,48
Plan Inicial en Inspiración	2,59 ± 0,82
Plan Inicial en Expiración	1,89 ± 0,62
Plan en Inspiración	1,90 ± 0,50
Plan en Expiración	1,78 ± 0,51

4.3.2 PULMÓN IZQUIERDO.

Plan	Dosis (Gy)	
Plan inicial.	14 ± 2	
Plan Inicial en Inspiración	13 ± 2	
Plan Inicial en Expiración	14 ± 2	
Plan en Inspiración	12 ± 2	
Plan en Expiración	14 ± 3	

Tabla 4.12.- Valores de dosis media recibida por el pulmón izquierdo.

Tabla 4.13 Val	ores de porcenta	aie de pulmór	n izauierdo a	ue recibe 20 Gv.
10.010. 1120. 10.1	0.00 0.0 por 00			

Plan	Porcentaje (%)	
Plan inicial.	12 ± 4	
Plan Inicial en Inspiración	17 ± 5	
Plan Inicial en Expiración	13 ± 4	
Plan en Inspiración	9 ± 3	
Plan en Expiración	10 ± 3	

4.3.3 CORAZÓN

Plan	Dosis media (Gy)	Dosis Máxima (Gy)	V30 (%)
Plan inicial.	5 ± 1	32 ± 11	0,09 ± 0,02
Plan Inicial en Inspiración	5,7 ± 1,3	38 ± 12	0,5 ± 0,1
Plan Inicial en Expiración	5,5 ± 1,3	34 ± 11	0,4 ± 0,2
Plan en Inspiración	3,88 ± 0,96	18 ± 13	NA*
Plan en Expiración	5 ± 1	30 ± 11	0,13 ± 0,05
(*)NA. No approximate			

Tabla 4.14.- Valores de dosis recibida por el corazón.

(*)NA: No apreciable

4.4.- SIMULACIÓN CONVENCIONAL.

Se realiza la simulación en la sala de tratamiento con la ayuda del *Portal Vision* utilizando el plan de tratamiento que se diseñó sobre la tomografía realizada en fase de inspiración profunda sostenida (figura 4.10). Señalando que el tiempo de tratamiento por cada campo es cercano a los 25 seg.



Figura 4.10.- Izquierda: DRR del campo Tangencial Externo en el plan Inspiración. Derecha: Radiografía del campo Tangencial Externo en el plan Inspiración.

CAPÍTULO 5.

DISCUSIÓN.

5.1.- EVALUACIÓN DE CAMBIOS DE VOLUMEN EN EL CORAZÓN.

Al realizarse el análisis de las medidas del volumen del corazón en cada una de las series tomográficas adquiridas de cada paciente, se observa que no hay un patrón claro que permita concluir que el corazón aumenta o disminuye de volumen dependiendo de la fase respiratoria de la paciente, aunque en promedio cuando la paciente está en inspiración profunda sostenida se observa un decrecimiento del 4% con respecto a cuando está en respiración libre, este valor no es concluyente, ya que los datos en total no son consistentes con este comportamiento y eso lo demuestra su alto rango de valores, que va desde una disminución del 24% hasta un aumento de volumen del 15%.

5.2.- EVALUACIÓN DE CAMBIOS DE VOLUMEN EN AMBOS PULMONES.

En este caso, se observa un claro patrón de aumento de volumen en cada uno de los pulmones cuando se comparan los valores obtenidos de la serie en inspiración profunda sostenida con los de la expiración y la respiración libre. Pero, cuando se comparan las series de expiración sostenida y respiración libre, se nota claramente como no hay un cambio apreciable entre ambos volúmenes, lo que lleva a pensar que cuando se le pide al paciente que respire normalmente pero de manera pausada, este inconscientemente disminuye el volumen de aire que mantendrá en sus pulmones.

5.3.- EVALUACIÓN DE CAMBIOS EN LA DISTANCIA ENTRE LA PARED COSTAL Y EL CORAZÓN MEDIANTE IMÁGENES DE TOMOGRAFÍA.

Al comparar las series de inspiración y respiración libre o expiración sostenida, se observa claramente como la separación entre la pared costal y el corazón aumenta (0.97 ± 0.02) cm, esto provee una ventaja dosimétrica, ya que al separarse estas dos estructuras, la dosis que recibía anteriormente esa pequeña fracción de corazón que estaba pegada a la pared costal, se va a ver disminuida notablemente si se planifica el tratamiento en la fase de inspiración, según Pedersen et al [20], quienes monitorearon la respiración de la paciente durante el tratamiento, observando una distancia promedio de 4,1 mm lograron una muy buena distribución de dosis reduciendo el volumen total irradiado del corazón [20].

5.4.- EVALUACIÓN DE LAS DOSIS OBTENIDAS DEL SISTEMA DE PLANIFICACIÓN.

5.4.1.- PULMÓN DERECHO.

Para el caso del pulmón derecho es notable que la dosis media recibida por este órgano aumenta si durante el tratamiento la paciente toma una inspiración profunda, en promedio, la dosis media al pulmón aumentará un 36 %, mientras que, por otra parte, es irrelevante si la planificación del tratamiento se hace en cualquiera de las series, ya que se observa que en este órgano, se mantiene la dosis promedio recibida por él.

5.4.2.- PULMÓN IZQUIERDO.

Comparando la dosis recibida en el plan de tratamiento realizado en la tomografía en respiración libre con el que se realizó sobre la tomografía en inspiración profunda sostenida, se observa que la dosis media disminuye en un 14%, mientras que el porcentaje de volumen que recibe 20 Gy se reduce 33%. Pero al comparar el plan de tratamiento inicial con él mismo pero calculado sobre la tomografía en inspiración, se observa una disminución de 7% en la dosis media, mientras que el volumen que recibe 20 Gy aumenta en un 40%. Por otra parte, se nota a su vez que elaborar un plan de tratamiento en una serie en expiración sostenida no genera mayores ventajas, ya que su dosimetría es similar a la del plan realizado sobre la serie en respiración libre.

5.4.3.- CORAZÓN.

En cuanto al corazón, se observa claramente como movimientos inesperados en la respiración del paciente pueden aumentar la dosis que recibe este órgano, por ejemplo, si el paciente realiza una inspiración profunda durante su tratamiento, la dosis media puede aumentar un 14% y la dosis máxima cerca de un 18%. Por otra parte, si la planificación del tratamiento se hace en la serie tomada en inspiración profunda sostenida, la dosis puede reducirse hasta un 22% en la dosis media y un 44% en la dosis máxima. Al igual que con las otras estructuras, la dosis recibida por el corazón no varía de manera significativa si la planificación del tratamiento sostenida.

5.5 SIMULACIÓN CONVENCIONAL

Una vez analizados todos los planes de tratamiento, se escoge el plan realizado en la tomografía en fase inspiratoria para aplicarlo al paciente, claro está, no sin antes realizar la simulación convencional, en la que se observa que el posicionamiento tanto del paciente como de los campos de tratamiento es correcto (Figura 5.1), aunque está el problema del tiempo de duración de cada campo de tratamiento, que vendría siendo muy elevado para que la paciente pueda sostener la respiración por todo ese tiempo.

CAPÍTULO 6.

CONCLUSIONES

- El cambio de volumen en el corazón debido al movimiento respiratorio no muestra un patrón que permita concluir que su volumen disminuye cuando hay una inspiración profunda sostenida, ya que de 53 pacientes analizados, este disminuye en 30 de ellos y aumenta en el resto.
- Por otro lado el análisis de los cambios en los volúmenes pulmonares en las diferentes series adquiridas, marca una tendencia esperada, en fase inspiratoria experimentan un incremento en su volumen de hasta un 36%.
- Ahora bien, este incremento en el volumen pulmonar acarrea cierta ventaja, ya que empuja la pared costal alejándola del corazón en promedio $0,96 \pm 0,08$ cm. Y esta separación puede ser usada como protección, ya que incluso se puede reducir el margen del CTV y así inclusive irradiar menos volumen pulmonar.
- En cuanto a las dosis recibidas por los órganos a riesgo (corazón y pulmones), es claro que la dosis recibida por ellos aumenta si hay movimiento respiratorio no controlado, pero, con el diseño de estos planes de tratamiento en la tomografía adquirida en inspiración profunda sostenida se logra reducir la dosis entregada a estas tres estructuras sin afectar la dosis recibida por el CTV.
- El posicionamiento para estos planes de tratamiento logra reproducirse con el uso de la simulación convencional, lo que aseguraría la entrega de este plan de tratamiento.
- El tiempo de entrega de este plan de tratamiento es muy elevado considerando las condiciones de los pacientes, ya que este tiempo está cerca de los 25 seg y es muy difícil que un paciente oncológico de edad avanzada mantenga una inspiración profunda durante ese tiempo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

[1] International Atomic Energy Agency (IAEA), "Radiation Oncology Physics: A handbook for teachers and studens", July 2005.

[2] Buzug T, "Computed Tomography from photon statistics to modern Cone-Beam CT" 2008 Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

[3] Knoll G, "Radiation detection and measurement". Third edition. John Wiley & Sons, Inc.

[4] Khan F, "The physics of radiation therapy". Second edition. 1994.

[5] Naizzir, O. "Caracterización y comisionamiento de un Sistema de imágenes portales para verificación pre-tratamiento en radioterapia de intensidad modulada". Universidad Nacional de Colombia. 2014.

[6] Key T, Verkasalo P, Banks E. Epidemiology of Breast Cancer. Lancet 2001;2:133-40

[7] McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet. 2014; 383:2127-2135.

[8] Lu Cao, Gang Cai, Cai Chang, Zhao-Zhi Yang, Yan Feng, Xiao-Li Yu, et al. Early cardiac toxicity following adjuvant radiotherapy of left-side breast cancer with or without concurrent trastuzumab. Oncotarget, Vol. 7 N° 1, 2015.

[9] Prosnitz R, Hubbs J, Evans E, Zho S, Yu X, Blazing M, et al. Prospective assessment of Radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. American Cancer Society. 2007.

[10] Darby SC, Ewertz M, Mc Gale P, Bennet A M, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. New England Journal (2013) 368 (11): 987-98.

[11] Agüero R, Barugel M, Bermann A, Celano L, Chacón C, Chacón M, et al. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Revista Argentina de Cardiología. 2013. Vol 81. ISSN 0034-7000.

[12] Chen M, Chuang M, Bornstein B, Gelman R, Harris J, Manning W. Impact of respiratory maneuvers on cardiac volume within left-breast radiation portals. 1997; 96:3269-72.

[13] Lu H, Cash E, Chen M, et al. Reduction of cardiac volume in left-breast treatment fields by respiratory maneuvers: a CT study. International Journal of Radiation Oncology. 2000; 47:895-904.

[14] Mc Parland B, Kumaradas J. Digital portal image registration by sequential anatomical match point and image correlations for real time continuous field alignment verification. Med Phys 1995;22;1063-75.

[15] International Commission on Radiation Units and Measurements. "Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy" Report 50.

[16] International Commission on Radiation Units and Measurements. "Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy" Report 62.

[17] Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation. International Journal of Radiation Oncology. 1991. Vol 1. 109-122.

[18] Dobbs J. Practical Radiotherapy Planning. 2nd Ed. 1992. ISBN 0-340-54557-7.

[19] Brock K. Image Registration in Intensity-Modulated, Image-Guided and Stereotactic Body Radiation Therapy. 2007. Vol 40, pp 94-115.

[20] Pedersen A, Korreman S, Nyström H, Specht L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. Radiotherapy and Oncology 72, 2004, 53-60.