

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE FISICA



**MEDICIÓN CON DETECTORES DE ESTADO SOLIDO DE LA DOSIS
ABSORBIDA EN MANIQUÍ ABDOMINAL UTILIZANDO TÉCNICAS DE
RADIOTERAPIA 4D E HIPOFRACCIONAMIENTO. APLICACIÓN A
TRATAMIENTOS DE MT HEPÁTICAS.**

Trabajo Especial de Grado presentado ante la ilustre

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

Por la Br. Joyce Sayago

Para optar al título de Licenciado en Física.

A Dios

A mis padres y hermanos

A Pablo.

Agradecimientos

A mi tutor, Jesús Dávila, quien con muchísima paciencia me apoyo en cada paso de este largo camino, reprendiéndome cuando era necesario y alentándome para ser cada vez mejor. ¡Gracias!

A mis amigos: Nathaly Lajo, Héctor Mendoza, Omar León, Miguel Yáñez, Bárbara Yáñez, María Yépez, Berekyakaleb Errico, Richard Caraballo, Johnny Salas, Iskya García, David (los dos: Da Costa y Rondón), Jesús Cabriles, por su amistad incondicional durante toda la carrera. A los más recientes: Rita Castillo, Katuska Coello, Alejandro Rincones y Alfredo Parra, por su valioso apoyo.

A los físicos del Grupo de Radioterapia Oncológica GURVE y Física Medica: Alfredo Cabrera, Yulmaris Zambrano, Erick Salcedo, Pablo Pacheco, Deivis Errada, Laura Aguirre, Héctor Rodríguez, Jesús Romero, por su apoyo para mi formación durante la pasantía y realización de este proyecto.

A los técnicos: Carmen García, Edgar Díaz, Guillermo Prisco, Douglas Serrano, Daniel Trejo, Alcides González, por su paciencia y colaboración.

Tabla de contenido

Agradecimientos.....	ii
Índice de Figuras	vii
Índice de Tablas.....	x
RESUMEN	xi
OBJETIVOS.....	3
Objetivo general	3
Objetivos específicos.....	3
CAPITULO I.....	4
1.1 Interacción de la radiación ionizante con la materia	4
1.1.1 Interacción de los fotones con la materia.....	4
1.1.2 Tipos de interacción.....	6
1.2 Radioterapia 4D.....	7
1.2.1 Inmovilización en radioterapia 4D.....	8
1.2.2 Tomografía computarizada 4D	9
1.2.3 Estrategia para tomar en cuenta el movimiento respiratorio	12
1.2.4 Planificación de tratamiento 4D.....	13
1.2.5 Entrega de tratamiento 4D	15
1.3 Radioterapia guiada por imágenes (IGRT).....	16
1.3.1 Tomografía computarizada	17
1.3.2 Cone Beam CT (CBCT).....	18
1.4 Detectores de radiación	19
1.5 Detectores semiconductores	20
1.5.1 Generalidades.....	20
1.6 Detectores tipo MOSFET	22
1.6.1 Estructura básica del MOSFET	22

1.6.2	Descripción cualitativa del funcionamiento del MOSFET	23
1.6.3	Uso en radioterapia	25
CAPITULO II.....		27
2.1	Anatomía del hígado.....	27
2.2	Tumores primarios y metástasis	28
2.3	Metástasis hepáticas	28
2.4	Diagnóstico de las metástasis hepáticas	29
2.4.1	Técnicas de proyección de imagen	29
	Tomografía Computarizada.....	29
	Proyección de imagen de resonancia magnética	30
	Ultrasonido	30
	Tomografía por emisión de positrón	31
	Registro de imagen.....	31
2.5	Tratamiento.....	32
2.5.1	Resección quirúrgica.....	32
2.5.2	Terapias alternativas para el tratamiento de las metástasis hepáticas	33
	Embolización de la vena porta o embolización portal.....	34
	Resección en dos tiempos.....	34
	Quimioterapia.....	34
2.5.3	Terapias ablativas.....	35
	Crioablación.....	35
	Ablación por radiofrecuencia (RFA)	36
	Ablación por alcohol	36
2.5.4	Radioterapia	37
2.6	Hipofraccionamiento	38

CAPITULO III	40
PARTE EXPERIMENTAL: MATERIALES Y METODOS	40
3.1 Descripción de los dispositivos experimentales	40
3.1.1 Acelerador lineal CLINAC IX modelo TRILOGY	40
3.1.2 Maniquí.....	47
3.1.3 Detectores de estado solido.....	49
3.1.4 Base para simulación de tratamiento con movimiento horizontal	51
3.2 Montaje experimental.....	52
3.2.1 Caracterización de los dispositivos de radiación	52
3.2.1.1 Factores de calibración de los MOSFET	52
3.2.2 Primer montaje.....	54
3.2.2.1 Preparación del maniquí	54
3.2.2.2 Simulación de tratamiento	55
3.2.2.3 Planificación de tratamiento	56
3.2.2.4 Entrega de tratamiento	58
3.2.2.5 Comparación entre las dosis medidas y las planificadas	60
3.2.3 Segundo montaje.....	63
3.2.3.1 Preparación del maniquí	63
3.2.3.2 Simulación de tratamiento	64
3.2.3.3 Planificación de tratamiento	64
3.2.3.4 Entrega de tratamiento	67
3.2.3.5 Comparación entre las dosis medidas y las planificadas	67
CAPITULO IV	69
RESULTADOS Y DISCUSIONES	69
4.1 Montaje experimental.....	69

4.1.1	Primer montaje.....	69
4.1.1.1	Factor de calibración de los mosfet	69
4.1.1.2	Medidas con el maniquí.....	70
4.1.1.3	Comparación entre las dosis medidas y las planificadas	72
4.1.2	Segundo montaje.....	73
4.1.2.1	Factor de calibración de los mosfet	73
4.1.2.2	Medidas con el maniquí.....	75
4.1.2.3	Comparación entre las dosis medidas y las planificadas	76
CAPITULO V.....		79
CONCLUSIONES.....		79
CAPITULO VI.....		82
RECOMENDACIONES		82
BIBLIOGRAFÍA.....		83

Índice de Figuras

Figura 1: Interacción de los fotones con la materia.	4
Figura 2: Esquema de las regiones donde es más probable que se produzca una interacción u otra en función del tipo de material y la energía de los fotones incidentes.	7
Figura 3: Diferentes inmovilizadores usados en Radioterapia 4D para limitar el movimiento respiratorio.	9
Figura 4: El esquema muestra la adquisición de datos CT de una esfera moviéndose en el plano longitudinal. En cada punto de tiempo (1 hasta 8), la esfera está localizada en una posición diferente en el ciclo de movimiento. El plano de rayos X (representado por el rectángulo sólido negro) del explorador CT moviéndose por debajo del tiempo. En cada intervalo de tiempo, la imagen 2D reconstruida (representada por los rectángulos blanco/negro en el lado izquierdo) captura una sección diferente de la esfera (la sección blanca incrustada en los rectángulos negros). En una reconstrucción DRR anterior de las imágenes 2D muestra un objeto que no es representativo de cualquier esfera estacionaria o del volumen trazado por el movimiento de la esfera.....	10
Figura 5: Artefactos producidos durante una exploración helicoidal de respiración libre. Las flechas indican las discontinuidades producidas en la región interfaz diafragma/pulmón.....	11
Figura 6: Sistema RPM, un bloque marcador reflector infrarrojo es usado para monitorear el movimiento del tórax o abdomen.....	13
Figura 7: Delimitación de estructuras, volumen blanco y órganos a riesgo; y creación de un plan de tratamiento.....	14
Figura 8: Sistemas de KVCBCT: Sistema desarrollado por Elekta (izquierda) con un detector de panel plano de 41 cm x 41 cm, en comparación al sistema implementado por Varian (derecha), con un detector de panel plano de 40 cm x 30 cm, que por sus dimensiones limita la longitud de exploración.	18
Figura 9: Clasificación de los detectores de radiación.....	20
Figura 10: Estructura típica de un MOSFET.	23

Figura 11: Esquema de variación de la anchura del canal al aplicar voltajes de drenador crecientes en un MOSFET. La parte inferior muestra la curva característica $ID - VD$	24
Figura 12: Ubicación anatómica del hígado.....	27
Figura 13: Acelerador lineal modelo TRILOGY, de Varian Medical Systems.	40
Figura 14: Principales componentes operativos de un acelerador lineal.	42
Figura 15: Estructura aceleradora.	43
Figura 16: Sección longitudinal de la guía aceleradora: se observa la trayectoria del electrón, este será acelerado en la cavidad resonante, mientras que al atravesar el espacio entre las cavidades su energía no varía.....	43
Figura 17: Magneto deflector.....	44
Figura 18: Cabezal del acelerador.....	45
Figura 19: Producción de un haz de electrones (a) y un haz de fotones (b).....	46
Figura 20: Sistema de monitoreo de dosis.	47
Figura 21: Maniquí abdominal.....	49
Figura 22: Detectores de estado sólido. Arriba: lector donde se visualizan los valores de voltaje medidos. Abajo: caja de voltaje de polarización de cinco canales donde se conectan los dosímetros al realizar la lectura (izquierda), y dosímetros (derecha).	50
Figura 23: Mesa con desplazamiento horizontal.....	52
Figura 24: Condiciones de referencia para determinar el factor de calibración de los dosímetros.....	53
Figura 25: Montaje experimental para realizar la calibración de los mosfet.	54
Figura 26: Colocación de marcadores radiopacos.....	55
Figura 27: Simulación de tratamiento para el primer montaje.....	55
Figura 28: Vista axial de los marcadores radiopacos colocados dentro del maniquí para servir de guía en la colocación de los detectores.....	56
Figura 29: Delimitación de volúmenes de interés en el sistema de planificación.....	57
Figura 30: Arreglo virtual de 10 campos de tratamiento.	57
Figura 31: Colocación de mosfet en maniquí.....	58

Figura 32: Posicionamiento del maniquí con respecto al isocentro, y colocación de marcas que servirán de guía para asegurar la reproducibilidad del tratamiento radiante.	59
Figura 33: Tomografía realizada en sala de tratamiento con el sistema Cone Beam CT incorporado al acelerador.	59
Figura 34: Entrega de tratamiento para el primer montaje.....	60
Figura 35: Vista anterior (izquierda) y lateral (derecha) de la ubicación de los mosfet en el maniquí abdominal.....	60
Figura 36: Coordenadas del Mosfet utilizado para medir dosis en medula, con respecto al marcador radiopaco más próximo en el sistema de adquisición de imágenes del Cone Beam CT.	61
Figura 37: Barrido en cortes axiales comenzando desde el corte más caudal del maniquí (esquina superior izquierda), pasando al siguiente (esquina inferior izquierda), hasta conseguir el marcador de interés (derecha).....	62
Figura 38: Dosis estimada en el detector según sistema de planificación para el primer montaje.	63
Figura 39: Dosímetros colocados dentro del maniquí.....	63
Figura 40: Simulación de tratamiento para el segundo montaje.	64
Figura 41: Delimitación de las estructuras de interés en el sistema de planificación para el segundo montaje.	65
Figura 42: Arreglo virtual de 12 campos de tratamiento.	66
Figura 43: Dosis estimada en el detector según sistema de planificación para el segundo montaje.....	68

Índice de Tablas

Tabla 1: Información de los 10 campos de tratamiento.	58
Tabla 2: Información de los 12 campos de tratamiento.	66
Tabla 3: Calibración de los MOSFET.	69
Tabla 4: Calculo del factor de calibración para cada dosímetro.	70
Tabla 5: Medidas de irradiación del maniquí con el arreglo planificado	71
Tabla 6: Dosis entregadas a maniquí en cada sesión de tratamiento.....	71
Tabla 7: Comparación entre la dosis medida y la estimada por el sistema de planificación.	73
Tabla 8: Calibración de los MOSFET.	74
Tabla 9: Calculo del factor de calibración para cada dosímetro.	74
Tabla 10: Medidas de irradiación del maniquí con el arreglo planificado.	75
Tabla 11: Dosis entregadas a maniquí en cada sesión de tratamiento.....	76
Tabla 12: Comparación entre la dosis medida y la estimada por el sistema de planificación.	77

RESUMEN

En el presente trabajo se diseñaron y evaluaron protocolos de tratamiento de metástasis hepáticas, para ello, se realizaron mediciones con detectores de estado sólido de la dosis absorbida en un maniquí abdominal, haciendo uso de técnicas de Radioterapia 4D e hipofraccionamiento.

Durante la realización del trabajo, se construyó un maniquí abdominal, cuya función principal es servir de sustituto del tejido. De esta manera, se usó un material que se comporta de manera similar al tejido humano al estar en presencia de la radiación ionizante.

Debido a que la zona de irradiación es el abdomen, fue necesario tomar en cuenta el movimiento del blanco debido a la respiración del paciente. De esta manera, se construyó una base para simulación con desplazamiento horizontal, con nueve posiciones que definen nueve posibles desplazamientos. La posibilidad de variar el desplazamiento de una sesión a otra, permitió recrear situaciones en las que el paciente mantiene un patrón respiratorio regular, así como el caso contrario donde durante la irradiación cambian las condiciones presentadas en la simulación de tratamiento.

La aplicación de tratamiento al sistema base de simulación – maniquí, y posterior comparación entre la dosis medida y la planificada, mostró que con dicha técnica se concentran altas dosis en el volumen tumoral, recibiendo una dosis total de 6000 cGy en tres sesiones de tratamiento, mientras se disminuye la dosis absorbida en órganos a riesgo como medula y estómago, estas se mantienen por debajo del punto de dosis máxima, 1800 cGy y 3000 cGy respectivamente.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la resección quirúrgica se consolida como un método eficaz para el tratamiento de las metástasis hepáticas, que permite obtener tasas de supervivencia a mediano y largo plazo significativamente superiores a las obtenidas por otros tratamientos. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que de la totalidad de los pacientes con metástasis hepáticas, tan solo el 10 al 20% son candidatos a la resección quirúrgica.

La radioterapia tiene un rol limitado en el tratamiento de tumores hepáticos debido a la baja tolerancia del órgano entero. Cuando la radiación es aplicada, una dosis de 30 a 33 Gy conduce a cerca de un 5% de riesgo de enfermedad hepática radioinducida (RILD), si el tratamiento llega a 40 Gy el riesgo aumenta, y es aproximadamente un 50%. Los órganos a riesgo tales como el estómago y el intestino pueden también limitar la entrega segura de radioterapia en tumores hepáticos.

La mayoría de tumores sólidos requieren dosis de hasta 60 Gy para un cambio razonable del control local, lo que consolida a la radioterapia en el caso de irradiación del órgano completo como tratamiento esencialmente paliativo. Sin embargo, la tolerancia del hígado depende del volumen irradiado, de esta manera, aquellos tumores que requieren que menos de un tercio del hígado sea irradiado pueden ser tratados con altas dosis de radioterapia de manera segura.

Por otra parte, la ubicación anatómica del hígado hace que su posición esté influenciada por el movimiento de los órganos intra-abdominales con la respiración, esto dificulta la exactitud en la localización del tumor. En particular, si el movimiento respiratorio no es tomado en cuenta durante el proceso de simulación, se producen artefactos que pueden causar distorsión del volumen de blanco e información volumétrica y posicional incorrecta, lo que afecta a su vez el proceso de planificación, específicamente el cálculo de dosis y unidades monitoras; y la administración del tratamiento radiante.

Actualmente, en radioterapia, los esfuerzos están orientados a la disminución del movimiento del blanco debido a la respiración del paciente en el caso del tratamiento de

tumores abdominales y torácicos donde el movimiento interno de los órganos debido a los procesos fisiológicos representa un desafío.

La Radioterapia 4D es definida como la inclusión explícita de los cambios temporales en la anatomía del paciente durante los procesos de proyección de imagen, planificación y entrega de tratamiento.

La radioterapia 4D surge como alternativa de tratamiento a los pacientes con metástasis hepáticas, debido a la forma precisa y conformada de la dosis de irradiación al blanco en órganos en movimiento, lo cual permite la escalada de las dosis a administrar en busca de un mayor control tumoral sin aumentar la toxicidad.

El presente trabajo, se plantea con la finalidad de evaluar las técnicas de radioterapia 4D e hipofraccionamiento en el tratamiento de metástasis hepáticas, utilizando para ello dosímetros MOSFET a fin de medir la dosis en un maniquí abdominal y compararla con la dosis planificada. Para recrear el movimiento respiratorio del paciente, se diseñó una mesa con desplazamiento horizontal donde estará colocado el maniquí.

OBJETIVOS

Objetivo general

Elaboración de un programa para el aseguramiento de la calidad para procedimientos de radioterapia 4D.

Objetivos específicos

- Diseño y construcción de un maniquí de abdomen y base para simulación de tratamiento con desplazamiento horizontal.
- Simulación virtual de tratamientos en sistemas de planificación.
- Diseño e implementación de protocolos de tratamiento con todas las restricciones a órganos.
- Comparación de dosis entregada a maniquí con la dosis reportada por el sistema de planificación.

CAPITULO I

1.1 Interacción de la radiación ionizante con la materia

La interacción de partículas cargadas y no cargadas con la materia presenta diferencias muy marcadas, es por ello que podemos clasificar la radiación como directamente e indirectamente ionizante. La radiación directamente ionizante o radiación primaria está conformada por partículas cargadas, como los electrones y protones, que entregan su energía produciendo ionización sobre la materia. Las partículas no cargadas, como los rayos X o gamma y los neutrones, están relacionadas con la radiación indirectamente ionizante o radiación secundaria; la cual recibe este nombre debido a que estas partículas no producen ionización por sí mismas sino que entregan su energía a partículas cargadas en el material que atraviesan; después de la interacción, estas partículas cargadas se mueven más rápidamente y son las responsables de producir la ionización.

1.1.1 Interacción de los fotones con la materia

Nos interesa conocer la interacción de la radiación indirectamente ionizante con la materia, en particular la radiación gamma y los rayos X, denominada comúnmente fotones.

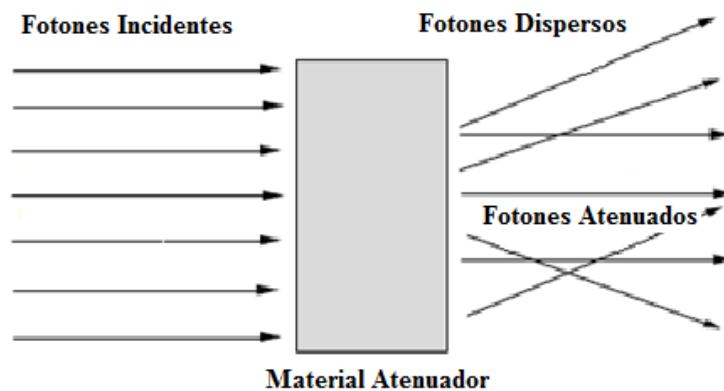


Figura 1: Interacción de los fotones con la materia.

Cuando los fotones atraviesan la materia interactúan con los electrones y núcleos atómicos de manera que su intensidad se atenúa exponencialmente conforme aumenta el espesor atravesado. Este fenómeno dependerá tanto de la energía de los fotones como del tipo de material, y se describe a través de la Ley de Atenuación Exponencial;

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x} \quad (1)$$

Donde I_0 es la intensidad inicial de la radiación y μ es el coeficiente de atenuación lineal. Para determinar el poder de penetración de un haz de radiación se introduce el concepto de capa hemirreductora, que se refiere al espesor de material necesario para reducir a la mitad la intensidad de la radiación incidente. Al sustituir $I = \frac{1}{2}I_0$ en la ecuación (1);

$$\frac{1}{2}I_0 = I_0 e^{-\mu x} \quad (2)$$

$$\ln\left(\frac{1}{2}\right) = -\mu x \quad (3)$$

$$\mu = \frac{0,693}{x_{1/2}} \quad (4)$$

Donde $X_{1/2}$ es la capa hemirreductora. Y a partir de la ecuación (4) podemos establecer el coeficiente de absorción másico;

$$\frac{\mu}{\rho} = \frac{0,693}{x_{1/2}\rho} \quad (5)$$

El coeficiente de absorción másico nos dice que cuanto mayor es la densidad del material, menor será el espesor necesario para que se produzca la absorción de la radiación.

Se define también un espesor decimorreductor o capa decimorreductora como el espesor de material que reduce a un décimo la intensidad de la radiación incidente.

Los sistemas biológicos (por ejemplo, los seres humanos) son particularmente susceptibles al daño producido por la radiación ionizante, cuando un haz de fotones pasa a través del tejido corporal, parte de la energía que transporta se transfiere al medio en donde produce un daño. Las altas concentraciones de energía absorbida pueden matar la célula

directamente o a través de especies químicas reactivas como los radicales libres en el agua que constituye la mayoría del material biológico. La radiación ionizante puede también producir grandes cambios, deseables o de deterioro, en componentes orgánicos por ruptura de las cadenas moleculares.

1.1.2 Tipos de interacción

En la física de las radiaciones existen cinco tipos de interacciones consideradas, y estas dependerán del tipo de material y la energía del haz de radiación;

1. Efecto Compton
2. Efecto Fotoeléctrico
3. Producción de pares
4. Dispersión de Rayleigh (Coherente)
5. Interacciones Fotonucleares

Las tres primeras son las más importantes debido a que en ellas se transfiere energía a los electrones, y estos imparten energía a la materia. El efecto fotoeléctrico es el fenómeno caracterizado por la emisión de electrones (fotoelectrones) desde una superficie por acción de la luz, es una forma importante en la cual los fotones, de energías comparables a los rayos X o superiores, son absorbidos completamente por la materia cediendo toda su energía cinética. No hay radiación dispersa, a diferencia del efecto Compton donde el fotón se dispersa cediendo parte de su energía. A altas energías se presenta la producción de pares, donde el fotón cede toda su energía y desaparece, produciéndose dos fotones secundarios. En la dispersión coherente el fotón es redirigido en un pequeño ángulo y sin pérdida de energía, no hay ionización ni excitación y es importante a bajas energías.

La importancia del efecto Compton, el efecto fotoeléctrico y la producción de pares depende de la energía del fotón y el número atómico Z del medio absorbente. En la figura son indicadas las regiones donde cada interacción es predominante. En la figura 2, podemos observar las zonas en las cuales es más probable que se presente cada tipo de interacción, vemos que el efecto fotoeléctrico predomina a bajas energías, el efecto Compton se produce a energías medias; y la producción de pares en alta energía.

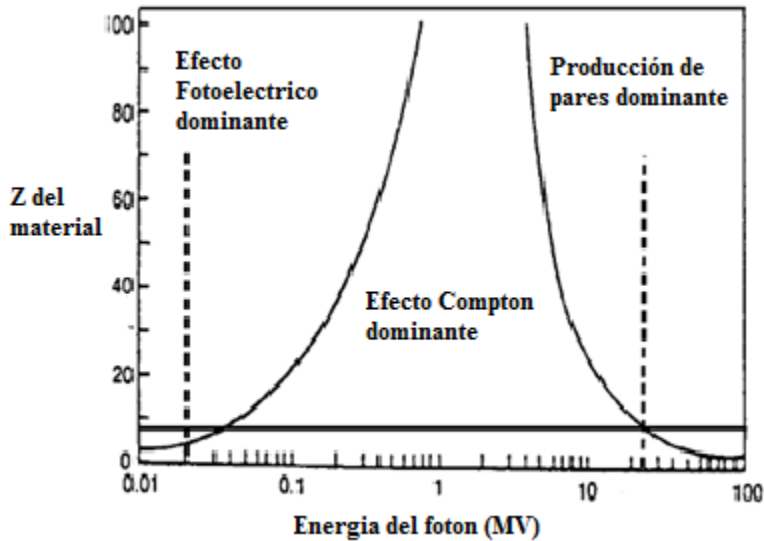


Figura 2: Esquema de las regiones donde es más probable que se produzca una interacción u otra en función del tipo de material y la energía de los fotones incidentes.

Cada una de las interacciones puede ser representada por su coeficiente de atenuación lineal másico. El coeficiente de atenuación másico total será la suma de cada interacción;

$$\frac{\mu}{\rho} = \frac{\tau}{\rho} + \frac{\sigma}{\rho} + \frac{k}{\rho} + \frac{\sigma_R}{\rho} \quad (6)$$

Donde τ/ρ es la contribución del efecto fotoeléctrico, σ/ρ la del efecto Compton, k/ρ la de producción de pares, y σ_R/ρ la de dispersión de Rayleigh.

En un material particular, cada uno de los mecanismos predomina en un determinado rango de energía de la radiación incidente.

1.2 Radioterapia 4D

La anatomía puede cambiar significativamente con el tiempo entre (interfracción) y durante (intrafracción) el tratamiento radiante. Los movimientos y deformidades anatómicas intrafracción ocurren debido a los sistemas respiratorio, digestivo y cardíaco; mientras que los movimientos y deformidades interfracción son aquellas que ocurren debido al crecimiento o a la disminución del tamaño del tumor, rotaciones y traslaciones

del blanco dentro de la anatomía esquelética, diferencias de relleno diario de intestinos y vejiga; y pérdida o ganancia de peso causada por la radiación misma o por terapias concurrentes. [12]

Si el movimiento respiratorio no es tomado en cuenta durante la adquisición de imágenes de tomografía computarizada, como ocurre cuando las técnicas de radioterapia convencional son aplicadas a sitios abdominales y torácicos, este movimiento causa artefactos durante la adquisición de imágenes. Estos artefactos pueden causar distorsión del volumen de blanco e información volumétrica y posicional incorrecta, lo que afecta a su vez el proceso de planificación, específicamente el cálculo de dosis y unidades monitoras; y la administración del tratamiento radiante.

Durante la historia, la radioterapia ha buscado reducir los márgenes de tratamiento a fin de concentrar la entrega de dosis al blanco y disminuirla en el tejido normal. Esto se ha logrado en el caso de tratamientos que involucran tumores alojados en partes del cuerpo como: cabeza y cuello; y pelvis, mediante el uso rutinario de inmovilizadores ampliamente conocidos que impiden el movimiento del paciente, permitiendo la reproducibilidad del tratamiento durante todas las sesiones. Actualmente, los esfuerzos están orientados a la disminución del movimiento del blanco debido a la respiración del paciente en el caso del tratamiento de tumores abdominales y torácicos donde el movimiento interno de los órganos debido a los procesos fisiológicos representa un desafío.

La Radioterapia 4D es entonces definida como la inclusión explícita de los cambios temporales en la anatomía del paciente durante los procesos de proyección de imagen, planificación y entrega de tratamiento. [12]

1.2.1 Inmovilización en radioterapia 4D

La inmovilización del paciente en radioterapia 4D puede ser alcanzada con la utilización de varios sistemas, entre ellos: marcos estereotaxicos corporales, en los que se utiliza una placa de metal que actúa presionando la parte superior del abdomen para suprimir grandes movimientos del diafragma y así reducir el movimiento del tumor durante la respiración; los moldes termoplásticos combinados con otros sistemas de inmovilización

como colchones e inmovilizadores de piernas permiten limitar el movimiento respiratorio y por ende el movimiento del tumor; pero uno de los más populares utilizados para este fin es el sistema Body Fix con doble vacío intercalado. Consiste en un amortiguador sellado al vacío (colchón azul) que es utilizado para lograr un molde exacto de la anatomía del paciente, permitiéndonos reproducir la posición más confortable para este durante el curso completo de tratamiento; una hoja de embalaje plástica transparente que cubre la parte baja del paciente hasta un poco más arriba del tórax, y es usada principalmente para lograr un vacío en el área cubierta; una bomba de vacío y accesorios como mangueras conectadas a la hoja de embalaje y al colchón azul.



Figura 3: Diferentes inmovilizadores usados en Radioterapia 4D para limitar el movimiento respiratorio.

1.2.2 Tomografía computarizada 4D

Los protocolos de las exploraciones helicoidales reconstruyen las imágenes en una posición de la camilla para un tiempo específico utilizando datos de proyección que fueron adquiridos mientras la mesa se movía de manera continua. La interacción no sincronizada entre el movimiento del plano de proyección de imagen (movimiento de la mesa del tomógrafo durante la exploración) y el movimiento interno de los órganos puede resultar en distorsiones geométricas severas de la imagen, que a través del eje de movimiento se pueden traducir en un alargamiento o acortamiento del objeto. La aparición de estos artefactos de movimiento puede ser explicada si nos referimos a una esfera moviéndose (Fig. 4), los artefactos son producidos porque el tomógrafo adquiere datos esencialmente en 2D, capturando la imagen de solo una sección de la esfera en posiciones particulares del

ciclo respiratorio, al hacer la reconstrucción no se obtiene una representación real de la posición en el tiempo y la forma de la esfera.

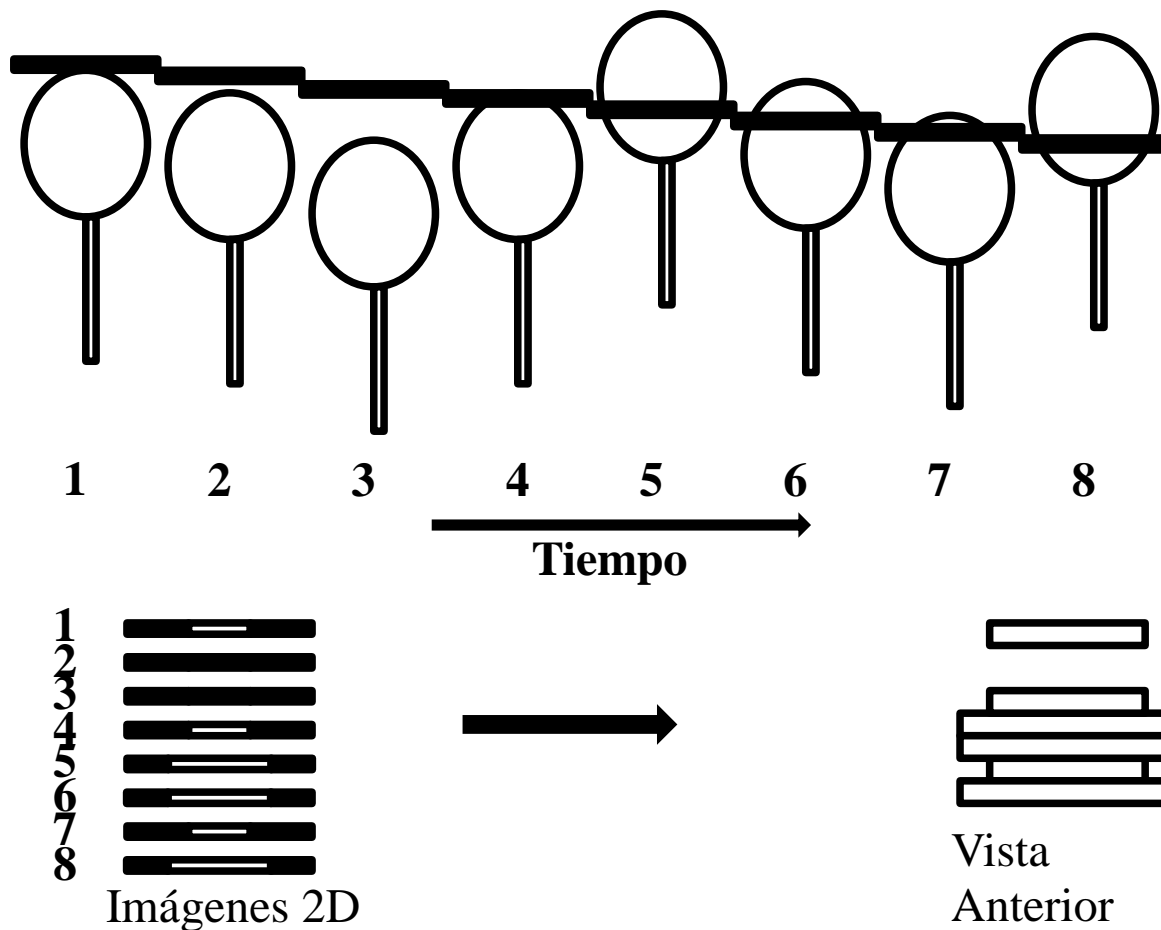


Figura 4: El esquema muestra la adquisición de datos CT de una esfera moviéndose en el plano longitudinal. En cada punto de tiempo (1 hasta 8), la esfera está localizada en una posición diferente en el ciclo de movimiento. El plano de rayos X (representado por el rectángulo sólido negro) del explorador CT moviéndose por debajo del tiempo. En cada intervalo de tiempo, la imagen 2D reconstruida (representada por los rectángulos blanco/negro en el lado izquierdo) captura una sección diferente de la esfera (la sección blanca incrustada en los rectángulos negros). En una reconstrucción DRR anterior de las imágenes 2D muestra un objeto que no es representativo de cualquier esfera estacionaria o del volumen trazado por el movimiento de la esfera.

Estos artefactos de movimiento han sido apreciados por muchos años; una observación común se aprecia en una exploración CT de tórax de un paciente que respira libremente, se presentaran discontinuidades en la interfaz diafragma/pulmón, en esta región los artefactos causan perdida de información (Fig. 12). La presencia de estos artefactos ha llevado al desarrollo de algoritmos de proyección de imagen que reflejen el movimiento del objeto como una función del tiempo, o proyección de imagen 4D.

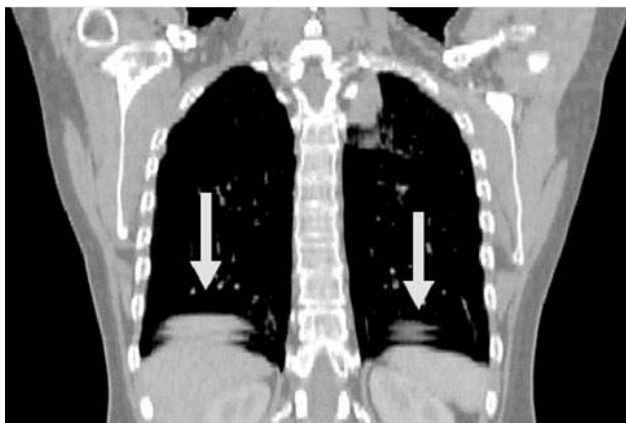


Figura 5: Artefactos producidos durante una exploración helicoidal de respiración libre. Las flechas indican las discontinuidades producidas en la región interfaz diafragma/pulmón.

El cálculo de la dosis que será administrada al paciente está relacionada con una descripción exacta o modelo del paciente, de esta manera, posibles errores en el modelo de paciente utilizado para la planificación de tratamiento e introducidos durante el proceso de proyección de imagen, llevaran a estimaciones erradas de la posición de los órganos, principalmente la posición del blanco y las estructuras críticas involucradas. Se tendrá entonces que las distribuciones de dosis administradas al paciente serán diferentes a las que fueron planificadas, con una cobertura insuficiente en el volumen blanco y una sobredosificación en los tejidos normales, comprometiendo severamente los resultados clínicos.

La tomografía computarizada 4D provee un método de proyección de imagen que cuantifica y caracteriza la forma y movimiento del tumor y de las estructuras críticas involucradas como una función del tiempo. Esto permitirá mejorar la delimitación del blanco, así como los procesos de planificación y entrega de tratamiento; y finalmente los

resultados clínicos. Otra utilidad de esta técnica es que los datos obtenidos a través de ella permiten decidir qué estrategia de manejo del movimiento respiratorio será usada en la entrega del tratamiento.

Durante la simulación, al paciente se le realiza una exploración CT usando la técnica helicoidal. A medida que el paciente es explorado, la señal respiratoria es simultáneamente adquirida. Una vez que estas imágenes son adquiridas, son procesadas en un conjunto de imágenes 3D individuales de acuerdo a la fase respiratoria en el tiempo en que cada imagen fue adquirida. Debido a que muchos conjuntos de exploraciones 3D CT constituyen una exploración 4D CT, más cortes son necesariamente adquiridos. Típicamente de 10 a 20 imágenes por corte son reconstruidas representando 10 a 20 diferentes estados o fases respiratorias. Esto resulta en un total de número de imágenes entre 1000 y 2000 por estudio. El tiempo requerido para la adquisición de datos en una exploración 4DCT está en el orden de 150 segundos. [12]

1.2.3 Estrategia para tomar en cuenta el movimiento respiratorio

Para tener un orden temporal coherente de las imágenes obtenidas durante la exploración 4D, se requiere mayor información. Por esta razón, el movimiento de la superficie abdominal del paciente es monitoreado durante la adquisición de datos 4DCT con el sistema **Real Time Position Management (RPM)** de Varian. La base de este acercamiento es que el movimiento de la superficie abdominal del paciente es un sustituto del movimiento respiratorio.

Los componentes principales de este sistema son: un bloque marcador con dos puntos reflectores infrarrojos, una cámara con filtro infrarrojo, y una fuente de luz infrarroja. El bloque de marcadores es localizado en el abdomen del paciente e iluminado por la fuente de luz infrarroja. La cámara de video graba el movimiento del bloque durante la respiración y envía la información en video a una computadora. El software del sistema RPM sigue el movimiento de los puntos reflectores infrarrojos en tiempo real. De la información obtenida en video resulta un trazo respiratorio, las amplitudes de movimiento del bloque son extraídas y las fases respiratorias relativas son calculadas basadas en estas amplitudes. El

movimiento abdominal y la adquisición de datos 4DCT son relacionadas temporalmente por medio de las señales enviadas del explorador CT a la computadora del RPM durante el proceso de adquisición de datos.

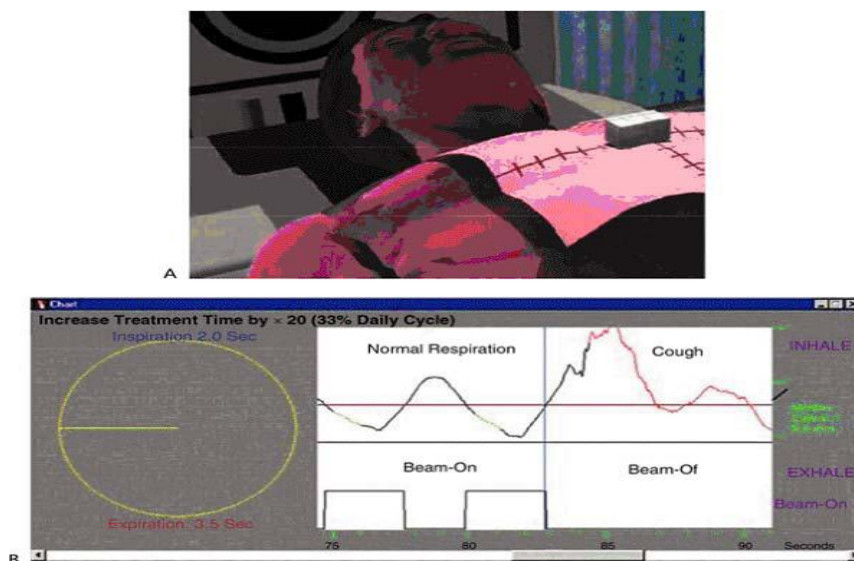


Figura 6: Sistema RPM, un bloque marcador reflector infrarrojo es usado para monitorear el movimiento del tórax o abdomen.

1.2.4 Planificación de tratamiento 4D

En el reporte ICRU 62 se refina la definición de PTV por introducción del concepto de margen interno (IM) para tomar en cuenta las variaciones de tamaño, forma y posición del CTV en referencia al sistema de coordenadas del paciente usando puntos de referencia anatómicos y también el concepto de margen de disposición (SM) para tomar en cuenta la incertidumbre en el posicionamiento en referencia al sistema de coordenadas de la máquina de tratamiento. El reporte 62 agrega que la identificación de estos dos tipos de márgenes es necesaria para compensar los diferentes tipos de incertidumbres con respecto a los diferentes sistemas de referencia. Las incertidumbres IM son causadas por variaciones fisiológicas (por ejemplo, relleno del recto, movimiento causado por la respiración) que son difíciles o prácticamente imposibles de controlar en la práctica. Las incertidumbres SM están relacionadas con los factores técnicos asociados al posicionamiento e inmovilización

del paciente y a mejorar la estabilidad mecánica de la máquina. Sin embargo, la manera exacta como deben estar combinados estos factores no resulta clara. [10]

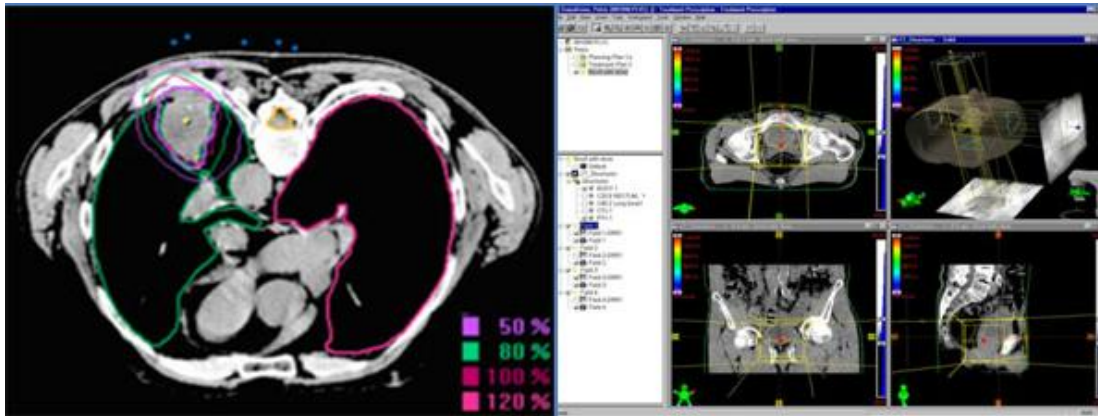


Figura 7: Delimitación de estructuras, volumen blanco y órganos a riesgo; y creación de un plan de tratamiento.

Se define el volumen formado por el CTV y el IM como volumen de blanco interno (ITV). El ITV representa el movimiento del CTV con respecto al sistema de coordenadas del paciente y es especificado en relación a puntos de referencia internos y externos, los cuales preferiblemente deben estar rígidamente relacionados con cada otro a través de las estructuras óseas. [10]

El primer paso a realizar será la delimitación del blanco de tumor macroscópico (GTV o volumen del tumor macroscópico). El GTV se extenderá para tomar en cuenta la sospecha de tejido con probable enfermedad microscópica, resultando en el volumen de blanco clínico (CTV). El CTV y el GTV son parámetros que definen enfermedad que no pueden ser alterados por ninguna mejora en las técnicas de tratamiento, como por ejemplo: el posicionamiento del paciente. Un margen adicional, es agregado para tomar en cuenta las incertidumbres de posicionamiento, es llamado margen de disposición. Los movimientos de los órganos internos definen el volumen de blanco interno (ITV). El margen de disposición añadido al ITV resulta en el volumen de blanco de planificación (PTV). [10]

Después de la delineación del PTV se procede a colocar un arreglo virtual de haces para simular la entrega de tratamiento en el modelo virtual del paciente, por esto, a esta parte del proceso se la denomina simulación virtual.

Las herramientas del sistema de planificación en radioterapia pueden calcular el volumen de cualquier estructura y distribución de dosis de radiación en este volumen. Esta información puede ser exhibida como un histograma dosis volumen (DVH), el cual es un resumen de la distribución de dosis tridimensional de una estructura particular, y nos permite evaluar la influencia de la dosis aplicada al paciente, esto le permite al físico en compañía del médico evaluar los beneficios y riesgos de las diferentes opciones para así escoger el tratamiento más adecuado, es decir, aquel que se traduzca en mejores consecuencias clínicas para el paciente.

1.2.5 Entrega de tratamiento 4D

Indiferente a la estrategia para manejo de movimiento usado, la imagen guiada es importante para tomar en cuenta los cambios en la posición del hígado que pueden ocurrir día a día. IGRT se refiere a la proyección de imagen obtenida, en la sala de tratamiento, del posicionamiento del paciente para mejorar la precisión y la exactitud de la entrega de tratamiento.

La proyección de imagen guiada debe ocurrir previa a cada sesión de tratamiento, es decir de manera diaria. Con el paciente colocado en la posición de tratamiento, tratando de reproducir de la manera más exacta como sea posible la posición en que se encontraba el paciente durante el proceso de adquisición de imágenes (simulación). Cualquier variación en la posición debe ser corregida de manera inmediata antes de la entrega del tratamiento radiante. Así, se reducen las incertidumbres introducidas por errores sistemáticos residuales en la posición del paciente permitiendo una entrega de radiación más precisa al minimizar las incertidumbres al azar y sistemáticas en la posición del hígado que pueden ocurrir durante la entrega. Las estrategias de IGRT actuales en el cuarto de tratamiento implican proyección de imagen 2D, 3D y 4D, en general, la proyección de imagen es realizada en cada tratamiento y cuando se realizan ajustes en la posición del tumor relativa a la posición

del paciente, en el tiempo de o durante un tratamiento radiante, usando el conjunto de datos de proyección de imagen CT de planificación como posición de referencia.

1.3 Radioterapia guiada por imágenes (IGRT)

El término IGRT o radioterapia guiada por imágenes, define el uso de modalidades modernas de proyección de imagen, especialmente incorporación de información funcional o biológica, para mejorar la delineación del blanco, así como también el uso de proyección de imagen para ajustar los movimientos del blanco o la incertidumbre posicional, y, potencialmente, adaptar el tratamiento a la respuesta del tumor.

Los estudios recientes y en curso indican que hay variaciones substanciales inter (entre fracciones) e intrafraccional (durante la fracción) en formas, volúmenes y posiciones del blanco de tratamiento, y el tejido normal involucrado. Las causas de tales variaciones incluyen el movimiento respiratorio, la no-rigidez del cuerpo, la pérdida de peso, y cambios inducidos por radiación tales como contracción del tumor. Estas variaciones podrían tener un impacto significativo en el resultado del tratamiento.

En la práctica actual, se utilizan grandes márgenes para asegurar la cobertura de la enfermedad, exponiendo considerables volúmenes de tejido normal a la radiación indeseada. El uso de márgenes grandes limita nuestra capacidad de entregar dosis más altas al tumor por temor a la toxicidad creciente en tejido normal.

IGRT incorpora estrategias que permiten la individualización del tratamiento a través de la reducción de los márgenes, haciendo posible la escalación de dosis a niveles más altos con la expectativa de mejorar el control local y reducir la toxicidad. Los ajustes son realizados entre fracciones (fuera de línea) o mientras que el paciente está en la posición del tratamiento (en línea). Tales correcciones permiten la adaptación de planes de tratamiento que optimicen la entrega de la dosis, llevando a una terapia más eficaz y mucho menos toxica

1.3.1 Tomografía computarizada

La tomografía computarizada es comúnmente usada como el conjunto de datos primarios para la planificación de tratamiento, alcanzando imágenes de calidad diagnóstica en la posición de tratamiento, para formar el modelo de paciente necesario para el proceso de planificación.

El proceso de adquisición de imágenes en un tomógrafo consiste básicamente en el uso de un haz de rayos X finamente colimado y un único detector. La fuente de rayos X y el detector están conectados de tal modo que se mueven en forma sincronizada. Cuando el conjunto fuente-detector efectúa un barrido, o traslación, del paciente, las estructuras internas del cuerpo atenúan el haz de rayos X según los valores densidad y número atómico de cada una. La intensidad de radiación detectada variará, conformándose un perfil llamado proyección. El proceso es repetido, generándose numerosas proyecciones. Estas proyecciones no se perciben visualmente, sino que se almacenan en formato digital en una computadora. Luego, la computadora las procesa y estudia sus patrones de superposición para reconstruir una imagen final de las estructuras anatómicas implicadas.

La incorporación de tomógrafos dentro de las salas de tratamiento representa el último desarrollo en el armamento de IGRT. Podemos adquirir información tridimensional completa de la anatomía del paciente, en las coordenadas de la sala de tratamiento, justo antes de dar comienzo a la sesión, lo cual mejora la localización directa del blanco permitiendo una guía más exacta para fijar al paciente en la posición relativa a los haces de tratamiento, reduciendo la exigencia en los dispositivos de inmovilización.

Una imagen tomográfica capturada en la sala de tratamiento puede ser usada para alinear con respecto a la tomografía de referencia adquirida para propósitos de planificación antes de dar comienzo al tratamiento en curso. Tal alineación es basada en el contraste del tejido blando y los huesos. Puede permitir, en principio, radioterapia adaptativa guiada por imágenes por modificación de los parámetros de tratamiento al adaptar los cambios en la anatomía del paciente antes de cada tratamiento o durante el curso de la radioterapia.

1.3.2 Cone Beam CT (CBCT)

La tomografía computarizada de haz de cono de KV (KVCBCT, Kilovoltage Cone Beam Computed Tomography) utiliza un dispositivo de imagen portal electrónico tradicional (EPID, Device Imaging Portal Electronic), montado en el gantry del acelerador lineal y un tubo de rayos X de KV, los dos dispositivos están colocados ortogonal al haz de terapia de MV. Con los recientes avances, se ha logrado desarrollar EPIDs altamente sensibles, entre los que destacan los detectores panel plano de silicio amorfo, llegando a ser posible la rápida adquisición de múltiples imágenes 2D a baja dosis en el equipo de tratamiento. Una sola rotación de la fuente de rayos X completa la adquisición de la imagen, por lo que el paciente estará inmóvil en la camilla de tratamiento por un tiempo breve. Otra ventaja del sistema es que no requiere una modificación extensa del acelerador lineal tradicional.

KVCBCT implica la adquisición de múltiples imágenes 2D mientras que el gantry realiza un giro de por lo menos 180. Debido al uso de rayos X de baja energía (KV), las imágenes obtenidas por estos sistemas demuestran contraste aceptable en tejido blando, por lo que pueden ser utilizadas para la delineación del blanco.

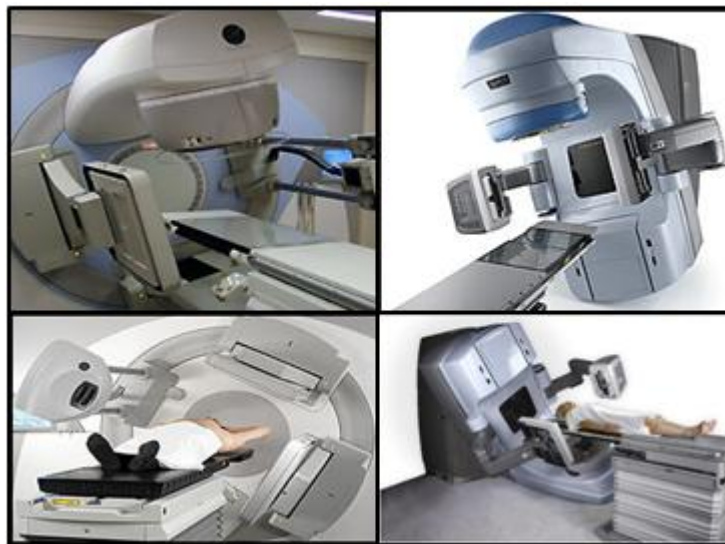


Figura 8: Sistemas de KVCBCT: Sistema desarrollado por Elekta (izquierda) con un detector de panel plano de 41 cm x 41 cm, en comparación al sistema implementado por Varian (derecha), con un detector de panel plano de 40 cm x 30 cm, que por sus dimensiones limita la longitud de exploración.

Los sistemas KVCBCT permiten producir imágenes tomográficas con respecto a las coordenadas de la sala de tratamiento; y tienen la capacidad de utilizar el modo radiográfico y fluoroscópico, permitiendo amplios usos clínicos, desde las tradicionales imágenes 2D para comparar con las DRR del plan de tratamiento, hasta la implementación de estrategias para ajustar las variaciones en el volumen blanco durante la entrega de tratamiento, adaptándolo a la respuesta del tumor.

1.4 Detectores de radiación

Los detectores de radiación son medios materiales activos o pasivos que permiten el registro de alguna propiedad de un campo de radiación ionizante. De esta manera, un detector activo es aquel que necesita un sistema electrónico de lectura para obtener la señal mientras es irradiado, por ejemplo, una cámara de ionización de aire. Al contrario, un detector pasivo es aquel que puede ser utilizado sin registro electrónico durante el proceso de irradiación, por ejemplo, una placa fotográfica.

Los detectores de radiación también pueden ser clasificados según el tiempo que dure en dar respuesta, entonces pueden ser inmediatos o retardados; y dependiendo del fenómeno físico involucrado en la detección pueden ser por excitación o por ionización.

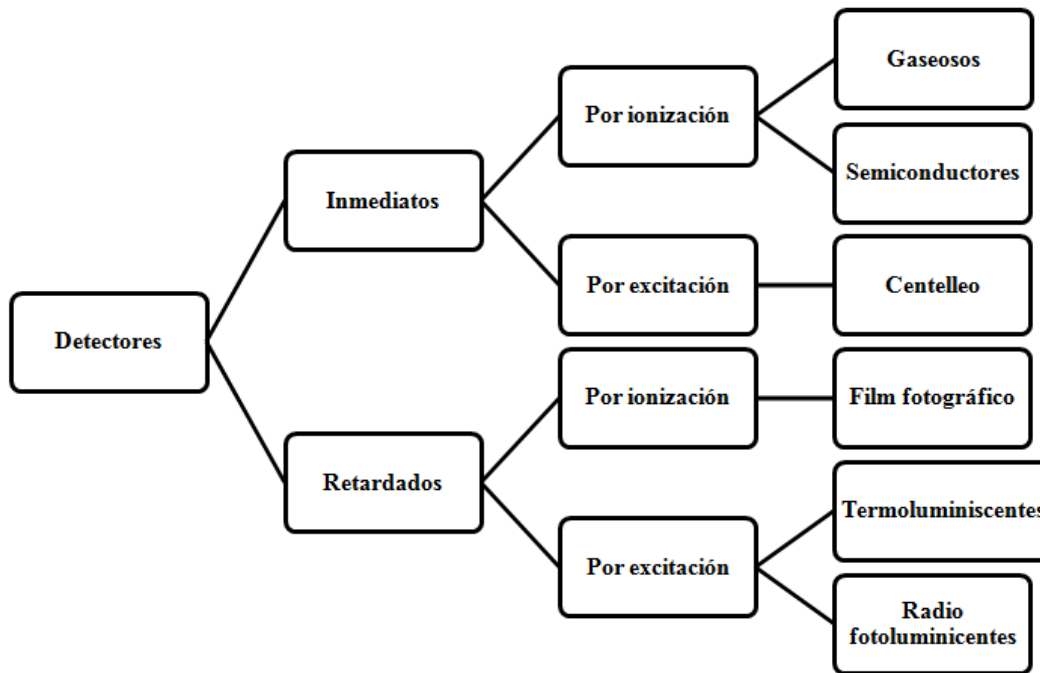


Figura 9: Clasificación de los detectores de radiación.

1.5 Detectores semiconductores

1.5.1 Generalidades

En los sólidos cristalinos, la distancia entre los átomos es muy pequeña, por lo que su interacción es considerable. Supongamos una red cristalina, cuando los átomos están aislados, tendrán una cierta energía. A medida que disminuye la distancia interatómica comienza a observarse la interacción mutua entre los átomos, hasta que se crea un sistema único. Si se sigue disminuyendo la distancia interatómica hasta la configuración del cristal, los electrones de las capas internas de los átomos comienzan a interferirse, formándose bandas de energía. Las tres bandas de valores que se pueden distinguir son: Banda de Valencia, banda llena de mayor energía, sus niveles son los de los electrones de valencia; Banda Prohibida, niveles de energía que los electrones de los átomos del cristal no pueden ocupar; Banda de Conducción, primera banda vacía, pero eventualmente puede ser ocupada por electrones bajo acción de un campo eléctrico, estableciéndose una conducción eléctrica. A este tipo de conducción se le denomina intrínseca.

Si a un semiconductor intrínseco, le añadimos un pequeño porcentaje de impurezas, es decir, elementos trivalentes o pentavalentes, el semiconductor se denomina extrínseco, y se dice que está dopado. Los semiconductores extrínsecos tipo n, proceden de impurezas pentavalentes y son aquellos en que un electrón no está ligado a ningún enlace pero no está libre. Así, en el semiconductor aparecerá una mayor cantidad de electrones que de huecos; siendo los electrones portadores mayoritarios de la energía eléctrica, estas impurezas son denominadas donadoras. Los semiconductores extrínsecos tipo p son aquellos dopados con elementos trivalentes. En este caso, las impurezas aportan una vacante, por lo que se las denomina receptoras.

Los efectos interesantes de los semiconductores cuando se une un semiconductor tipo n con uno tipo p, se establece lo que se conoce como junta o diodo. Al producirse esta unión, los electrones del material donador se difunden hacia el material receptor para compensar los huecos existentes. Se genera entonces una diferencia de potencial en oposición al movimiento de las cargas hasta establecerse un equilibrio. La región donde se establece la diferencia de potencial se denomina espesor de depleción y a la diferencia de potencial, voltaje umbral.

Cuando la radiación incide en la zona de depleción del cristal, se libera un electrón por efecto fotoeléctrico excitándose hacia la banda de conducción dejando un hueco en la banda de valencia. Si la diferencia de potencial en la zona de depleción es grande, el electrón liberado se acelera hacia la región tipo n del cristal y en su camino arranca otros electrones generando un pulso que puede ser detectado mediante el uso de circuitos electrónicos. El pulso está directamente relacionado con el número de pares electrón-hueco generados por la radiación, es decir, la dosis.

Los detectores semiconductores funcionan de manera análoga a las cámaras de ionización, donde el medio ionizable, en vez de un gas, consiste en un semiconductor (Ge o Si) de alta resistividad.

Las ventajas de estos detectores son;

- Alta densidad del medio ionizado; esto implica una considerable eficiencia de detección por unidad de volumen efectivo del detector.

- Energía necesaria para la formación del par iónico; es aproximadamente 10 veces menor que en los gases y 100 veces menor que en un centellador. Para una misma energía impartida, la cantidad de portadores de carga producidos es mayor, esto se traduce en una mejor resolución debido a que tendremos menos fluctuaciones estadísticas.
- Movilidad elevada de electrones y huecos y, volumen efectivo del medio detector reducido; por lo que tendremos un tiempo de recolección de cargas muy breve, lo cual se traduce en una elevada resolución en tiempo.

Las desventajas de estos detectores son;

- Alta conductividad en comparación con los gases; se traduce en ruido que enmascara la medición de radiación ionizante de baja energía.
- Defectos en la estructura cristalina; que producen recombinación de los portadores, y pérdida de algunos de ellos, lo que resta eficiencia de detección.

1.6 Detectores tipo MOSFET

1.6.1 Estructura básica del MOSFET

En la figura se muestra la estructura básica de un transistor MOSFET, consiste en una estructura en la que el electrodo metálico superior G, está depositado sobre una capa aislante y actúa como terminal de puerta del transistor. Existen dos regiones pequeñas de la superficie fuertemente dopadas con impurezas donadoras, de tipo n^+ , situadas a cada lado de la puerta. Sobre cada una de estas regiones o islas tipo n^+ se deposita un electrodo metálico, formando el contacto de fuente o surtidor, S, y el sumidero o drenador, D, del transistor. Sobre la superficie inferior del dispositivo se deposita una capa metálica que se mantiene conectada a tierra. El sentido convencional de la corriente es de drenador a fuente en el modo normal de operación del transistor.

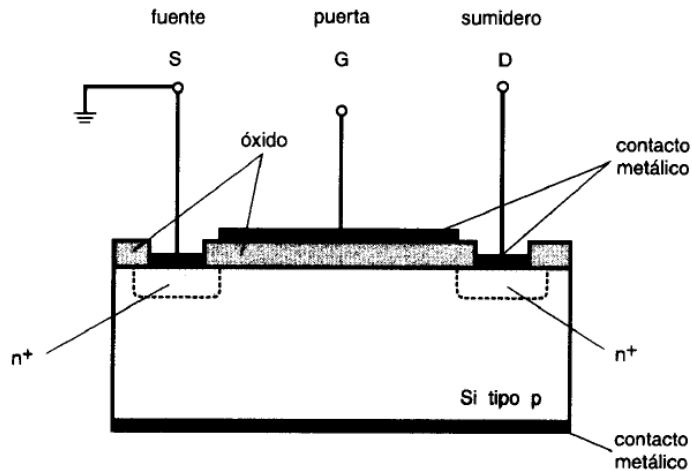


Figura 10: Estructura típica de un MOSFET.

1.6.2 Descripción cualitativa del funcionamiento del MOSFET

Consideremos el caso de que el voltaje en la compuerta es cero, $V_G = 0$. Las dos regiones o islas de tipo n^+ de fuente y drenador forman con el resto del semiconductor de tipo p uniones p- n^+ conectadas en oposición, por lo que prácticamente no existe paso entre los electrodos de fuente y sumidero, cualquiera que sea el signo de la tensión aplicada entre ellos.

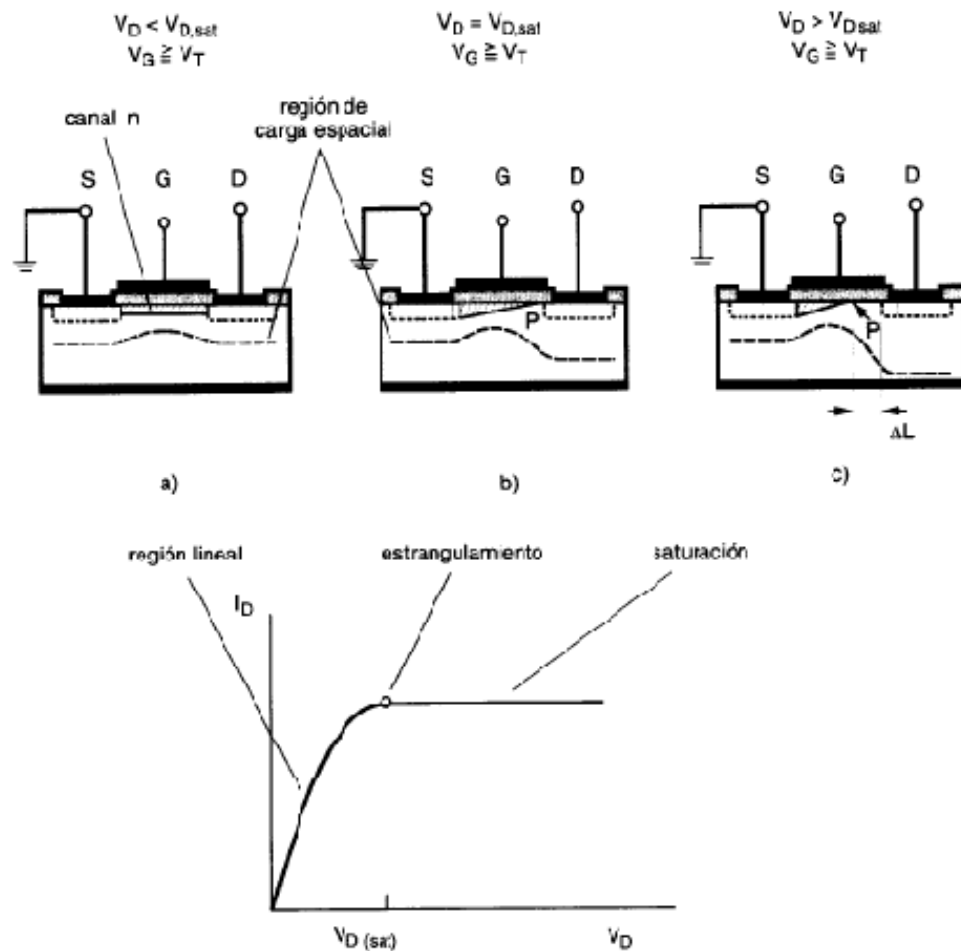


Figura 11: Esquema de variación de la anchura del canal al aplicar voltajes de drenador crecientes en un MOSFET. La parte inferior muestra la curva característica I_D-V_D .

Supongamos ahora que, aplicamos un voltaje positivo suficientemente alto a la puerta para tener la condición de inversión fuerte en la interfaz del semiconductor con el óxido. Esto quiere decir que $V_G \geq V_T$, siendo V_T el voltaje umbral de la estructura MOSFET. Los portadores minoritarios, electrones en este caso, dan lugar a la formación de un canal conductor de tipo n en la superficie del semiconductor entre la fuente y el drenador con una conductancia mayor cuanto más alto sea el voltaje aplicado en la puerta. Este canal está limitado en su parte superior por una capa aislante de óxido de silicio y en la parte inferior por la región de carga espacial que se forma en el semiconductor bordeando la puerta y también alrededor de las islas n^+ de los contactos de la fuente y el sumidero. En

estas circunstancias si se aplica un voltaje positivo de valor pequeño al drenador, los electrones fluyen desde la fuente al drenador a lo largo del canal que actúa ahora como si fuera una resistencia de valor bajo (nótese que en el canal, al estar invertido la conducción tiene el mismo carácter que en la fuente y el sumidero) se obtiene así en esta región de voltajes de drenador bajos, una variación lineal entre la corriente I_D y el voltaje aplicado V_D .

Al aumentar V_D , manteniendo $V_D < V_G$, tanto la región de carga espacial que rodea al drenador como aquella que existe a lo largo del canal se ensancha, ya que el contacto inferior del dispositivo está a tierra. Debido a la progresiva caída de tensión desde la fuente al drenador, el ensanchamiento es tanto mayor cuanto más próximos nos hallemos al drenador. Por otra parte, esta caída de tensión a lo largo del canal semiconductor hace que la diferencia de potencial efectiva entre la puerta y el semiconductor sea cada vez más pequeña a medida que se avanza hacia el drenador. Todo ello da lugar a una disminución del número de electrones que están presentes en la capa de inversión próxima al drenador, lo que equivale a su vez a una reducción, también progresiva de la anchura del canal. Evidentemente esta reducción es más marcada en la zona del drenador. El efecto global es una disminución de la pendiente de la curva de variación I_D en función de V_D .

Cuando se alcanza un voltaje, tal que la anchura del canal se reduce a cero en el drenador, se dice que ha ocurrido el estrangulamiento del canal (punto P en la figura). Esto ocurrirá para un voltaje denominado voltaje de saturación, $V_{D,sat}$, el cual ha de cumplir la relación $V_{D,sat} = V_G - V_T$. Para voltajes más elevados, la región del canal estrangulada, ΔL , aumentará de longitud en la dirección de la fuente y la corriente se mantendrá esencialmente constante, ya que el voltaje en el nuevo punto P de estrangulamiento se mantiene prácticamente igual a $V_{D,sat}$.

1.6.3 Uso en radioterapia

En el área de radioterapia, el funcionamiento de los MOSFET está basado en la acumulación de carga producida por la radiación ionizante en la compuerta G. Esta acumulación se debe a los portadores de carga (electrones o huecos) que se generan en la

capa aislante del dióxido de silicio, ubicada debajo de la compuerta. Ellos se mueven hacia el sustrato de silicio donde pueden ser atrapados. Una vez que una concentración considerable de cargas se ha acumulado, se forma un canal de conducción, permitiendo que la corriente fluya entre la fuente y el drenaje.

El voltaje necesario para iniciar el flujo de corriente entre la fuente y el drenaje se conoce como el voltaje del umbral del dispositivo. Las cargas positivas atrapadas causan una variación en el voltaje umbral. La magnitud del cambio de voltaje causado por la irradiación puede ser experimentalmente medida y es proporcional a la cantidad de cargas atrapadas, que a su vez es proporcional a la dosis depositada en la capa de óxido (dosis absorbida).

Esta acumulación de cargas perdura en el tiempo hasta ocupar la totalidad de las trampas en el óxido produciéndose la saturación, en esta condición la detección no puede ser realizada, por tanto, los detectores tendrán una vida limitada.

CAPITULO II

2.1 Anatomía del hígado

Es la glándula de secreción mixta más voluminosa del organismo, posee una forma semiovoidea y se encuentra ubicada en la parte derecha de la cavidad abdominal, por debajo del diafragma y por encima del estómago, riñón derecho e intestinos. Presenta una cara superior regularmente convexa dividida en un lóbulo derecho y otro izquierdo, en relación con el diafragma, por eso es llamada comúnmente cara diafragmática, está unido por la parte intermedia con la base del pulmón derecho, el pericardio y el corazón. Su cara inferior o visceral es irregularmente plana.

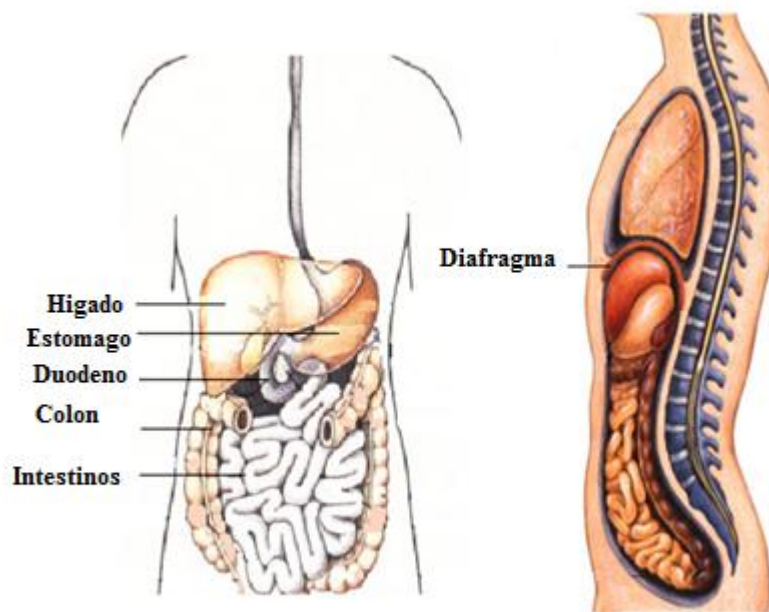


Figura 12: Ubicación anatómica del hígado.

El hígado es un órgano que desempeña variadas funciones importantes: actúa como glándula endocrina y exocrina, participa en el proceso de la digestión y directamente en el metabolismo; actúa también como desintoxicador y eventualmente como órgano regulador del flujo sanguíneo. En general, este órgano regula los niveles de sustancias químicas en la sangre y excreta un producto llamado bilis, importante en el proceso de degradación de las grasas ya que las prepara para su digestión y absorción. Toda la sangre que pasa a través del

estómago e intestinos atraviesa el hígado y este se encarga de procesarla y degradar los nutrientes y drogas en ella en formas más fáciles de usar para el resto del cuerpo.

2.2 Tumores primarios y metástasis

Las células cancerosas se agrupan para constituir un tumor primario. Una vez formado, las células pueden desprenderse o separarse del tumor y viajar hacia otras partes del cuerpo en un proceso denominado metástasis. Este proceso sucede a menudo a través del torrente sanguíneo o el sistema linfático, ya que al igual que una célula normal, las células cancerosas deben contar con riego sanguíneo para funcionar. De esta manera, las células malignas que se han separado del tumor pasan a la circulación general del cuerpo, una vez allí pueden llegar a cualquier parte, estableciendo tumores nuevos en sitios remotos a la ubicación original de la enfermedad.

2.3 Metástasis hepáticas

Las metástasis hepáticas resultan más frecuentes que el cáncer primario. Los sitios de tumores primarios más comunes son: pulmón, colon, páncreas, mama y estómago. Las metástasis más frecuentes son aquellas provenientes de los cánceres del tracto gastrointestinal debido a que el drenaje venoso de la mayoría de estos órganos se realiza a través de la vena porta que atraviesa al hígado, que actúa como un filtro para las células cancerígenas. El ejemplo más común es el cáncer colorectal en el cual el hígado es el lugar más frecuente para la enfermedad metastásica, de hecho, más de la mitad de los pacientes desarrollan metástasis hepáticas y, en cerca de un tercio de estos pacientes, el hígado es el único sitio de cáncer diseminado [7].

Las lesiones tienden a exhibir características macroscópicas del tumor primario, esto ayuda a especificar el primario a través de una evaluación basada en las características de la apariencia de las metástasis.

2.4 Diagnóstico de las metástasis hepáticas

2.4.1 Técnicas de proyección de imagen

Las diferentes modalidades de proyección de imagen tales como ultrasonido, tomografía computarizada (CT), proyección de imagen de resonancia magnética (MRI), y tomografía de emisión de positrón (PET), permiten la detección de las lesiones en etapas tempranas y resultan indispensables para el tratamiento de los pacientes diagnosticados con metástasis hepáticas. La detección exacta de las lesiones en el hígado permite el descubrimiento del tumor en una etapa curable, ayuda en la escogencia del tratamiento, y permite el monitoreo de la respuesta del tumor al tratamiento.

No hay una técnica de proyección de imagen establecida para detectar las metástasis hepáticas, todas tienen aspectos beneficiosos y en algunos casos una resulta más conveniente que otra. En el caso de la técnica de ultrasonido su característica no invasiva y su bajo costo la consolidan como herramienta útil, un aspecto en contra lo representa la dependencia del operador ya que en algunos pacientes las estructuras no resultan claramente visualizadas y, la experiencia y entrenamiento del operador marcan la diferencia en la detección e identificación de la lesión y los órganos comprometidos o cercanos. La técnica del ultrasonido es usada principalmente como técnica de búsqueda inicial en aquellos pacientes que presentan síntomas, pero no juega un papel importante en la detección de metástasis hepáticas. La tomografía (CT) helicoidal es una de las técnicas más utilizadas cuando se pretende determinar el estadio de lesiones que se encuentran en las áreas abdominales y torácicas. Cuando se tienen pacientes contraindicados para el contraste de yodo utilizado durante la exploración CT, MRI ofrece una mejor alternativa de diagnóstico. Otra técnica utilizada es el PET, en la cual se utiliza FDG y en el proceso de detección de las lesiones se aprovecha la alta sensibilidad que presentan las lesiones al radiofármaco.

Tomografía Computarizada

Es uno de los exámenes más usados para la detección de las lesiones en el hígado, y en efecto se consolida como el conjunto de datos primarios utilizados para la identificación y delineación del tumor y el tejido sano alrededor de este. El ajuste de la ventana (100-150 HU) es común para incrementar las diferencias de contraste entre la parte normal del tejido

que conforma al hígado (parénquima) y las áreas anormales. Un problema que se presenta con esta modalidad es que el movimiento respiratorio crea artefactos en las imágenes obtenidas que comprometen la calidad de las mismas y la información volumétrica y posicional definida a través de ellas, de esta manera es recomendado utilizar técnicas de contención de la respiración u otro dispositivo que permita tomar en cuenta el movimiento del tumor debido a la respiración durante la exploración CT. Otra limitación de esta técnica es que las lesiones menores de 1 cm son eludidas durante la detección.

Proyección de imagen de resonancia magnética

Esta técnica de proyección de imagen puede ser usada para la visualización y evaluación del movimiento del tumor. En estudios comparativos se ha determinado que la proyección de imagen de resonancia magnética no resulta superior a la tomografía computarizada (CT) en la evaluación de las metástasis hepáticas, consolidándose de esta manera como un método complementario de estudio de las lesiones hepáticas, como conjunto de datos secundarios para complementar la información obtenida con la exploración CT. El movimiento respiratorio afecta la resolución de las imágenes obtenidas con esta técnica y la exactitud de los datos espaciales obtenidos de ellas. Principalmente es considerada para aquellos pacientes que presentan contraindicaciones al contraste de yodo utilizado en la exploración CT.

Ultrasonido

El ultrasonido es una técnica de proyección de imagen que provee de imágenes funcionales y anatómicas con alta resolución y gran flexibilidad por su bajo costo. Detalles estructurales del orden de los milímetros están disponibles sin la necesidad de usar agentes de contraste. El alto contraste específico es producido por las estructuras de los tejidos y es atribuible a las diferencias en densidad y rigidez entre fluidos, tejido acuoso, tejido conectivo y grasas. Las imágenes se forman rápidamente, consolidándose como una técnica de proyección de imagen en tiempo real, tal que el estudio resulta rápido e interactivo. Las imágenes pueden ser tomadas en cualquier plano siguiendo o buscando la exhibición óptima de la anatomía y patología crítica.

Se presentan problemas con esta modalidad relacionados a la ubicación del hígado, en cuanto a su cercanía con los pulmones, el aire superpuesto oscurece las imágenes de las

lesiones, sin embargo esta modalidad puede ser usada tanto como la CT y la MRI para determinar con exactitud el tamaño y el número de lesiones, así como la relación de las mismas con estructuras importantes.

Tomografía por emisión de positrón

La tomografía por emisión de positrón (PET) no es usada rutinariamente en la planificación de tumores hepáticos, debido a que la absorción de ^{18}F -FDG no es fiable en el caso de los primarios en hígado, presentando una sensibilidad de 45-65%, sin embargo estudios realizados demostraron que en el caso de las metástasis hepáticas esta técnica resulta muy provechosa debido a que estas lesiones presentan una sensibilidad sobre 90%. En el caso de las metástasis provenientes del primario más común, el cáncer colorectal, la modalidad aplicada en esta área aprovecha el hecho de que las células del cáncer de colon utilizan una alta tasa de glucosa comparada con la utilizada con el tejido normal. [16]

El movimiento respiratorio produce fallas en las imágenes provenientes de una exploración PET debido al largo tiempo de adquisición. Otras limitaciones se presentan por la baja resolución espacial y la baja sensibilidad para lesiones menores de 1 cm. Sin embargo, estas imágenes que en principio se desconocía como incorporarlas al sistema de planificación, hoy en día resultan muy utilizadas y se han consolidado como un conjunto de datos secundarios de gran importancia para complementar la información proveniente de las imágenes CT en el proceso de planificación de tratamiento para las metástasis hepáticas.

Registro de imagen

Es el proceso mediante el cual dos imágenes provenientes de distintos métodos de proyección de imagen son alineadas en el mismo marco de referencia, lo que permite la fusión de imágenes. En sistemas de planificación clínica, esto hará posible el uso de herramientas de realce de las estructuras exhibidas, obteniendo así una mejor visualización del tumor y del tejido normal a riesgo, lo que se traduce en una mejor delineación de las estructuras involucradas. Principalmente vamos a complementar la información, de una modalidad de proyección de imagen con otra, que se ha perdido por artefactos en las imágenes obtenidas.

La precisión de este proceso es mayor y más probable si se procura mantener las condiciones de disposición, es decir, usar los mismos dispositivos de inmovilización y posicionamiento del paciente en cada modalidad de proyección de imagen.

2.5 Tratamiento

La resección quirúrgica es el tratamiento estándar. Wilson y Adson analizaron pacientes con metástasis hepáticas limitadas de cáncer colorectal. Cerca del 25% de los pacientes resecados sobrevivieron 5 años mientras que ninguno de los pacientes con metástasis hepáticas no resecables sobrevivió después de 5 años. Observaciones similares fueron hechas por Adson y otros, con 25% de supervivencia en 5 años en el grupo resecado, y 2,5% de supervivencia en 5 años en el grupo no resecado. [5]

Varios acercamientos termo ablativos mínimamente invasivos han sido desarrollados para las metástasis inoperables incluyendo ablación por radiofrecuencia, termoterapia inducida por láser, o crioterapia. Sin embargo, las metástasis hepáticas inoperables solitarias son las más indicadas para el único tratamiento de cáncer no invasivo, la radioterapia estereotaxica extracraneal. Las tasas de control tumoral local de 80-100% han sido publicadas después de la radiación estereotaxica de metástasis hepáticas con baja morbilidad asociada al tratamiento. Los avances potenciales comparados con los procedimientos termoablativos incluyen ser no invasivo, reducir el riesgo de daño de los vasos sanguíneos (especialmente cerca del hilio del hígado), y la falta del transporte mediado por la temperatura del flujo sanguíneo a regiones hepáticas distantes. Una contraindicación, sin embargo, es la proximidad a otros órganos del tracto gastrointestinal. Mientras la mayoría de estudios limitan la elegibilidad para metástasis más pequeñas de 5 a 6 cm de diámetro, otros grupos de estudio han tratado exitosamente tumores grandes. La indicación de SBRT de grandes tumores depende mayormente del volumen de hígado y de la posibilidad de escatimar suficiente tejido funcional hepático del área de alta dosis.

2.5.1 Resección quirúrgica

El objetivo principal es reseca los tumores con los menores márgenes posibles mientras se mantiene o preserva la cantidad de parénquima necesaria que asegura el

funcionamiento del órgano. Teniendo como regla principal que solo un 20%-40% del hígado normal es necesario para mantener la vida. Un remanente de 20% de un hígado normal puede regenerarse a un tamaño cercano al normal entre 4 a 6 semanas. En el caso de padecer cirrosis, puede ser requerido un remanente de hígado de 40% o más para prevenir falla hepática post-operatoria severa. [6]

Los pacientes que presentan enfermedad metastasica en el hígado pueden ser altamente beneficiados con la resección quirúrgica, presentando tasas de supervivencia de 5 años por encima de 20%-40%; sin embargo solo una pequeña proporción de los pacientes (<10%) son candidatos para la resección quirúrgica con finalidad curativa. También es importante señalar que la recurrencia de las lesiones se presenta en más del 60% de los pacientes.

Las tasas de mortalidad operativa son menores de 5%. Después de realizado el procedimiento, la tasa de supervivencia puede ser tan alta como 58 % en los pacientes seleccionados, y este número se eleva cuando se trata de metástasis solitarias, llegando a ser sobre 71%.

Los pacientes contraindicados para resección quirúrgica son aquellos que presentan lesiones abultadas o múltiples, esto se traduce principalmente en tejido hepático residual insuficiente, menos del 20% de la parénquima funcional.

2.5.2 Terapias alternativas para el tratamiento de las metástasis hepáticas

Para los pacientes que en un principio no resultaron candidatos elegibles a la resección quirúrgica, se han desarrollado procedimientos que permiten mejorar su situación y convertirlos en candidatos para el procedimiento. Entre estos procedimientos tenemos: la embolización de la vena porta (PVE), resección en dos tiempos, y los avances en el área de quimioterapia.

Embolización de la vena porta o embolización portal

Esta estrategia induce a un incremento en el volumen y funcionamiento de la parte que quedara como hígado después de la resección. Surgió de la observación que cuando se obstruía la vena porta de un lado del hígado, el lóbulo del lado contrario crecía debido a la desviación de la circulación sanguínea. El lado del hígado no embolizado comienza a regenerarse y el lado embolizado comienza a atrofiarse. En pacientes que presentan hígados sanos el tiempo de regeneración resulta más corto que en aquellos pacientes con cirrosis o diabetes. En pacientes con hígado sano se puede lograr una condición adecuada para ser llevados al quirófano en un tiempo de 2 a 4 semanas, en pacientes con cirrosis o diabetes esto suele tardar más, de 6 a 8 semanas y el aumento del volumen del hígado puede resultar menor.

La embolización portal está asociada a un 42% de aumento del volumen de hígado remanente. Si este procedimiento es seguido de la resección quirúrgica es asociado a disminución de la morbilidad, hospitalización corta, mejora en la función hepática y tasas de mortalidad menores de 5%.

Resección en dos tiempos

Es otra estrategia que ha causado un impacto dramático en el tratamiento de los pacientes con metástasis hepáticas extensas o tumores bilaterales, principalmente procedentes del cáncer colorectal. En su mayoría, los pacientes son tratados con quimioterapia preoperatoria para luego operar un lado del hígado, con la finalidad de reseca los tumores preservando la mayor parte de parénquima. El lado operado será en un futuro el hígado sin cáncer, pero debido a su pequeño tamaño, se procede a realizar una embolización portal para producir hipertrofia. Después de obtener un crecimiento suficiente se reseca la parte cancerosa del lado opuesto del hígado para extirpar lo que quede de las lesiones.

Quimioterapia

El factor limitante para la resección hepática ha sido siempre el volumen de metástasis en el órgano, al respecto, hay un límite en el volumen de hígado que puede ser extirpado sin

alterar el funcionamiento hepático. Cuando se presentan lesiones múltiples o grandes que afectan varios lóbulos del hígado, la resección quirúrgica resulta claramente imposible y la quimioterapia preoperatoria se consolida como una opción de tratamiento que le ofrece al paciente un mejor pronóstico.

Una herramienta fundamental para aumentar el número de pacientes candidatos a la resección es la quimioterapia preoperatoria, esta estrategia reduce el tamaño de las lesiones haciendo posible la resección quirúrgica con márgenes adecuados. Aun cuando un paciente no logra las condiciones necesarias para ser candidato a la cirugía, la quimioterapia mejora la condición general de este.

Los tratamientos sistémicos comúnmente son bien tolerados y la larga supervivencia con estas terapias es asociada con una buena calidad de vida. El paciente recibirá un solo fármaco o la combinación de varios agentes. El agente quimioterapéutico usado mayormente es el 5-fluoruracilo (5-FU), Irinotecan y Oxilaplatin son otras drogas utilizadas.

2.5.3 Terapias ablativas

Las técnicas ablativas están siendo utilizadas principalmente en pacientes que presentan cirrosis, lesiones muy cercanas a estructuras vitales, generalmente los vasos sanguíneos principales, o presentan lesiones consideradas de difícil acceso quirúrgicamente. También son llevadas a cabo cuando el paciente presenta problemas de salud que impiden su entrada al quirófano.

Crioablación

La crioablación es una técnica por medio de la cual se somete el tumor y la parénquima que lo rodea a muy bajas temperaturas. El médico realiza una incisión en el abdomen a través de la cual se inserta una sonda, este procedimiento se monitorea mediante proyección de imagen de ultrasonido. El congelamiento generalmente es alcanzado al hacer circular gas de nitrógeno o argón a $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$, cuando se alcanzan temperaturas más bajas de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en los tejidos que rodean la lesión, se forman cristales de hielo que llevan a la deshidratación celular, la cual destruye al tumor. Generalmente son aplicados dos congelamientos para maximizar la destrucción del tumor.

Una característica importante de esta técnica es la capacidad de tratar lesiones muy cercanas a los vasos intrahepáticos principales, donde la crioterapia es usada para destruir el tumor sin dañar permanentemente a los vasos.

Ablación por radiofrecuencia (RFA)

Esta técnica utiliza el calor generado por la corriente alterna de alta frecuencia para matar las células cancerígenas. Pequeños electrodos parcialmente aislados son guiados mediante tomografía computarizada (CT) o proyección de imagen de resonancia magnética (MRI). Estos electrodos son insertados percutáneamente en el tumor directamente a través de la piel o mediante una pequeña incisión que se realiza en el abdomen generalmente usando anestesia local. Un tratamiento típico de ablación por radiofrecuencia puede producir temperaturas locales que exceden los 100 °C.

Se han presentado limitaciones para el uso de esta técnica. De esta manera, la ablación por radiofrecuencia no intenta reemplazar a la resección quirúrgica como modalidad curativa, solo tiene un papel importante en aquellos pacientes con lesiones pequeñas que no son candidatos para la resección, y aquellos con enfermedad bilobar no resecable. Los pacientes contraindicados o no considerados candidatos para RFA son aquellos que presentan tumores mayores de 4 cm o tumores centrales que estén ubicados muy cerca de los vasos sanguíneos, en estos casos las tasas de recurrencia local son de 50 a 60%. [6]

Ablación por alcohol

Fue una de las primeras técnicas descritas para el tratamiento de los tumores de hígado no resecables. Se consolida como una estrategia mínimamente invasiva y que puede ser muy efectiva para el control de lesiones pequeñas, 2 a 3 cm de diámetro. Algunos estudios han reportado que usando esta técnica se ha conseguido muerte de las células cancerosas en 36-80% de los casos. [5]

Esta técnica no es costosa, resulta simple de realizar y se puede repetir. El paciente recibirá una inyección de alcohol directamente en el hígado utilizando anestesia local y en algunos casos anestesia general. Noventa y cinco por ciento del etanol es inyectado directamente en el tumor bajo la guía de imágenes de ultrasonido o CT. La difusión del

alcohol a través del tumor puede seguirse en tiempo real monitoreando la inyección con la ayuda de las imágenes de ultrasonido. El etanol causa deshidratación citoplasmática llevando a la muerte de las células cancerígenas.

2.5.4 Radioterapia

La radioterapia tiene un rol limitado en el tratamiento de tumores hepáticos debido a la baja tolerancia que presenta el órgano entero a las radiaciones ionizantes, dosis de 30 a 33 Gy llevan a un 5% de riesgo de enfermedad hepática radioinducida (RILD), el riesgo aumenta rápidamente, al entregar dosis de 40 Gy se eleva de manera alarmante a un 50%. Esta condición se hace evidente de 3 a 12 semanas después de terminado el curso de tratamiento, está caracterizada por hepatomegalia anictérica, ascitis y el paciente puede llegar a desarrollar disfunción hepática [7].

La mayoría de los tumores sólidos requieren dosis mayores de los 60 Gy para presentar un cambio razonable en el control local, esta situación hace que la radioterapia, cuando se trata el hígado completo, provea solo beneficios paliativos más que un control tumoral durable. Debido a la ubicación anatómica, la cercanía a órganos como estomago e intestinos limitan la entrega segura de dosis altas de radioterapia a tumores hepáticos. Sin embargo, la tolerancia del hígado depende del volumen irradiado, si bien es cierto que la tolerancia del órgano completo es bastante baja, aquellos tumores que requieran que menos de un tercio del hígado sea irradiado pueden ser tratados con dosis muy altas de manera segura.

Por otra parte, la dificultad de delimitar el blanco de la enfermedad dentro del hígado también limita el rol de la radioterapia en el tratamiento de tumores hepáticos. La exactitud en la localización del tumor se hace difícil debido al movimiento del hígado y los órganos intra-abdominales con la respiración. Datos de estudios de proyección de imagen usando fluoroscopia y ultrasonido sugieren que los órganos y tumores pueden moverse 10-30 mm sobre el curso del ciclo respiratorio normal. [14] Kitamura y otros analizaron 20 tumores hepáticos tratados con un sistema de seguimiento del tumor en tiempo real. La amplitud del movimiento del tumor fue 4 ± 4 mm (rango, 1-12 mm), 9 ± 5 mm (rango, 2-19 mm), y 5

± 3 mm (rango, 2-12 mm); en las direcciones izquierda-derecha (LR), cráneo caudal (CC) y anterior-posterior (AP) respectivamente. La posición del tumor no influenció el movimiento en la dirección CC, siendo este el más amplio entre las tres direcciones. Se encontró que el movimiento en el lóbulo izquierdo fue significativamente más pequeño que en el lóbulo derecho en la dirección LR. El movimiento en pacientes con cirrosis hepática fue significativamente mayor que en pacientes con función hepática normal en las direcciones LR y AP. [8]

Los resultados insatisfactorios de los estudios de radioterapia en hígado llevaron a los investigadores a tratar los tumores con altas dosis de radiación. El advenimiento de planificación con radioterapia conformada 3D y los estudios de escalación de dosis en la Universidad de Michigan mostraron que la irradiación parcial del hígado resulta en mejores tasas de respuesta, que las previamente alcanzadas, con toxicidad aceptable. [7]

La radioterapia 4D surge como alternativa de tratamiento a los pacientes con metástasis hepáticas, debido a la forma precisa y conformada de la dosis de irradiación al blanco en órganos en movimiento, lo cual permite la escalada de las dosis a administrar en busca de un mayor control tumoral sin aumentar la toxicidad.

En un estudio implementado por la Universidad de Colorado y la Universidad de Indiana, los pacientes fueron sometidos a un régimen de tres fracciones comenzando desde 12 Gy, incrementando 2 Gy en cada grupo subsecuente. Siendo el límite, 20 Gy por fracción para una dosis total de 60 Gy en tres fracciones. El resultado de este estudio fue que es posible entregar de manera segura 60 Gy en tres fracciones de 20 Gy. [17]

2.6 Hipofraccionamiento

La radioterapia 4D determina distribuciones de dosis y fraccionamientos que se apartan de los modelos de radioterapia convencional. La alta precisión implica una elevada conformación de la dosis, por lo que las altas dosis se ajustan al volumen tumoral, con una brusca caída de las mismas hacia los tejidos sanos cercanos al tumor. Ello permite:

- Intensificación de la dosis al tumor.
- Dosis bajas a órganos críticos.
- Hipofraccionamiento.

El hipofraccionamiento se refiere a la entrega de dosis de radioterapia en un pequeño número de tratamientos en comparación con el usado para la entrega de un esquema de dosis tradicional. El tamaño de la fracción diaria es más grande que el tamaño de la entregada en fraccionamiento estándar, comúnmente entre 2 y 8 Gy.

Hasta ahora, en la radioterapia convencional la estimación de las complicaciones se basaba en el modelo de Lyman, Kutcher, Burman obtenido de datos clínicos recogidos por Emami. Las dosis recibidas por todo o parte de los órganos a riesgo en cuestión indica la probabilidad de complicación. Las características de los esquemas hipofraccionados modifican sin duda los parámetros estándar con repercusión radiobiológica.

Los estudios realizados de irradiación en animales pueden ser tomados en cuenta para la escogencia de las dosis de radiación en esquemas hipofraccionados, estos muestran que las dosis de tolerancia de los tejidos a riesgo en esquemas hipofraccionados es menor que las documentadas por Emami, ampliamente usadas en radioterapia convencional.

El Grupo de Radioterapia Oncológica (RTOG) está recolectando información dosimétrica 3D para todos los pacientes inscritos en estudios hipofraccionados con la finalidad de eventualmente hacer comparaciones formales para datos resultantes de toxicidad.

Estudios realizados con regímenes hipofraccionados para el tratamiento de metástasis hepáticas, han utilizado como punto de dosis máxima en medula 18 Gy en tres fracciones (6 Gy por fracción), mientras que para estomago el punto de dosis máxima no debe exceder 30 Gy en total en tres fracciones (10 Gy por fracción), mostrando una alta tasa de control tumoral y buena tolerancia de los órganos a riesgo [17,20].

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL: MATERIALES Y METODOS

3.1 Descripción de los dispositivos experimentales

3.1.1 Acelerador lineal CLINAC IX modelo TRILOGY

En el grupo oncológico GURVE ubicado en el Centro Médico Docente La Trinidad, se encuentra instalado un acelerador lineal de uso clínico marca Varian Medical Systems modelo: TRILOGY. El cual dispone de dos potenciales de aceleración para haces de fotones de 6 y 18 MV, y seis potenciales de aceleración para haces de electrones de 4, 6, 9, 12, 15 y 18 MeV.



Figura 13: Acelerador lineal modelo TRILOGY, de Varian Medical Systems.

Los principales componentes operativos de un acelerador lineal de uso médico se agrupan en 5 clases:

1. Sistema de inyección, denominado cañón de electrones, el cual produce electrones y los acelera antes de introducirlos en la estructura aceleradora.

2. Sistema de radiofrecuencia. Se usa para la aceleración de los electrones y a su vez contiene:

a) El amplificador de microondas o klystron, el cual recibe ondas electromagnéticas de alta frecuencia y baja potencia, y genera a la salida microondas de alta potencia.

b) El modulador, el cual genera alta energía y pulsos de corta duración necesarios para el arranque del cañón de electrones y el sistema de generación de radiofrecuencia.

c) Una unidad de control, que mide el tiempo del modulador.

d) Una guía de onda aceleradora.

e) Un circulador que permite la propagación de la energía de radiofrecuencia sólo de la fuente hacia la guía de onda aceleradora pero no en la dirección inversa.

3. Sistema auxiliar. Abarca un sistema de bombeo del vacío, un sistema de la refrigeración de agua, un sistema de la presión de aire, un sistema dieléctrico de gas proveniente del generador de radiofrecuencia hacia la guía de onda aceleradora y protección contra la radiación de fuga.

4. Sistema de transporte del haz. Se refiere al transporte del haz de electrones al vacío desde la guía de onda aceleradora hasta el blanco o la hoja dispersora, y también incorpora dispositivos magnéticos de manejo y enfoque.

5. Sistema de monitoreo y colimación del haz. La colimación y el sistema de vigilancia se encuentran en el cabezal de la unidad del tratamiento y proporciona la forma, la manipulación, y la supervisión del haz de rayos X o de electrones.

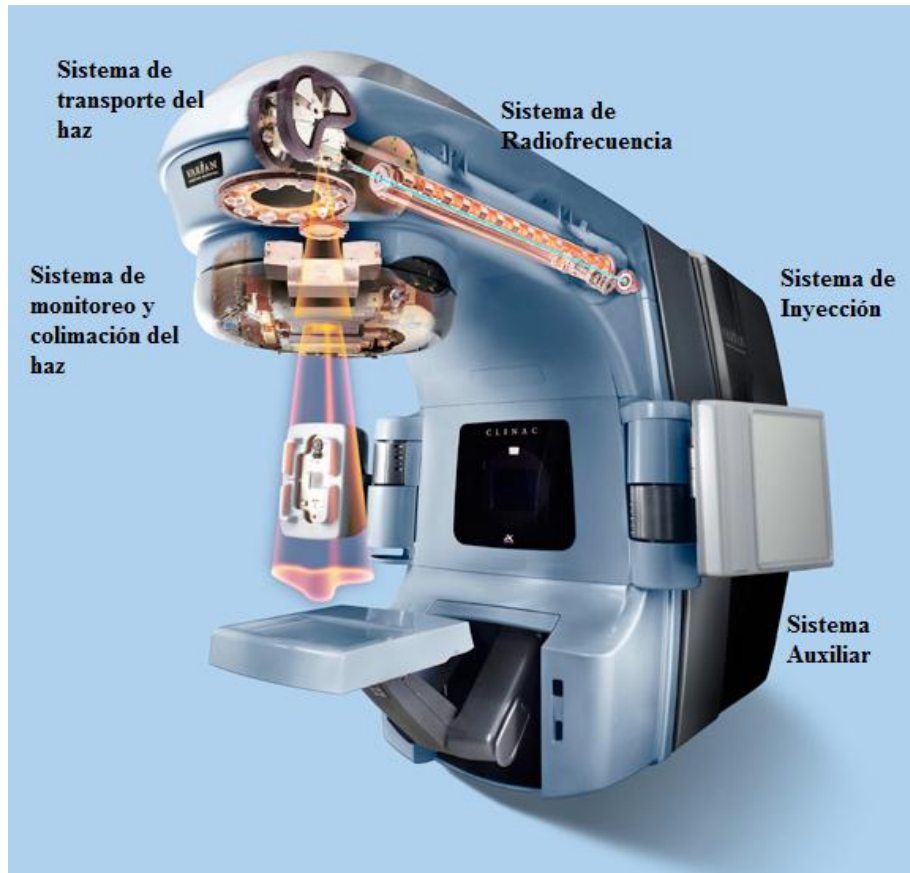


Figura 14: Principales componentes operativos de un acelerador lineal.

Funcionamiento

Los electrones producidos por efecto termoiónico en el cátodo caliente, son acelerados hacia el ánodo perforado, a través del cual, se desvían y entran en la estructura aceleradora, que consiste en una guía de ondas dividida en una serie de cavidades cilíndricas. En dichas cavidades es introducida una microonda amplificada por el klystron.

Las cavidades tienen dos propósitos fundamentales: juntan y distribuyen la energía de la microonda entre las cavidades adyacentes; y proporcionan un patrón conveniente de campo eléctrico para la aceleración de electrones.

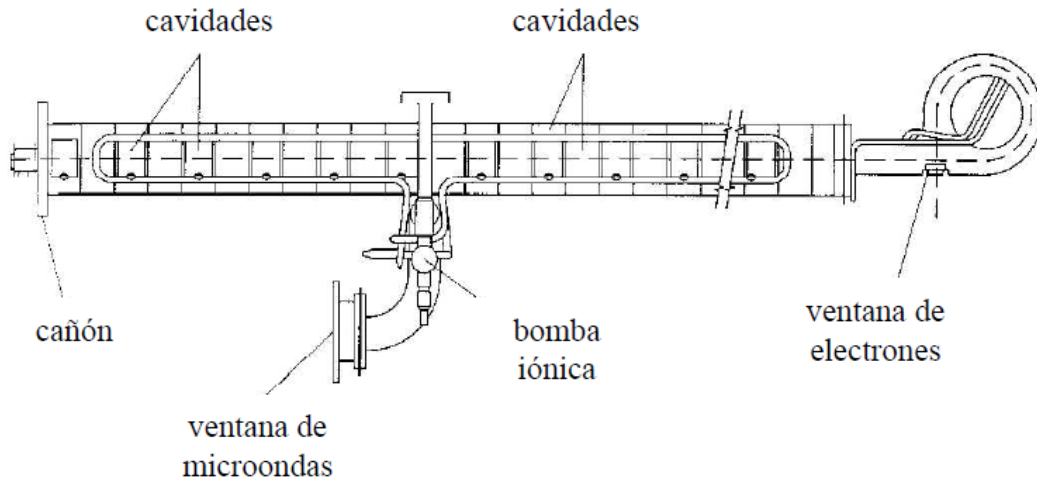


Figura 15: Estructura aceleradora.

La microonda amplificada genera un campo electromagnético, que oscila en cada cavidad con la frecuencia de las microondas producidas por el klystron, esto tiene como consecuencia que, durante el tránsito por la guía de ondas, los electrones ganen energía y sean acelerados, repitiéndose este proceso en cada cavidad resonante. En el espacio entre dos cavidades, el campo electromagnético generado por la microonda, resulta nulo, por lo que los electrones atraviesan este espacio sin variar su energía cinética, ver figura 17.

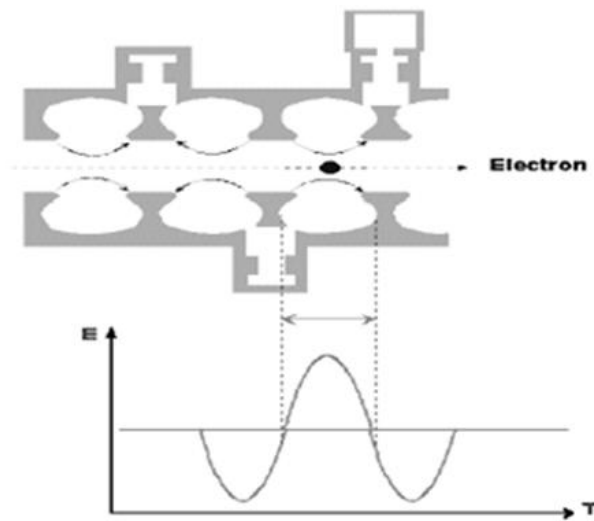


Figura 16: Sección longitudinal de la guía aceleradora: se observa la trayectoria del electrón, este será acelerado en la cavidad resonante, mientras que al atravesar el espacio entre las cavidades su energía no varía.

Los electrones se van agrupando formando pequeños paquetes en fase, de esta forma, la mitad de los electrones que entran en la primera cavidad encuentran fase favorable para avanzar, y la otra mitad serán descartados. Los electrones que avanzan dentro de la guía de onda, serán acelerados según la fase que encuentren dentro de la primera cavidad, unos más acelerados que otros. Los menos acelerados se perderán y los que avancen se seguirán agrupando con respecto a los máximos del campo eléctrico.

Para conseguir rayos X de alta energía son necesarias guías de ondas de uno a dos metros de longitud, esto presentaría una limitación para realizar un montaje continuo, por lo que es necesario girar el haz 90° (o 270°) antes de enviarlo a la ventana de salida. Este dispositivo de curvatura de electrones es denominado magneto deflector, se encuentra ubicado al final de la estructura aceleradora y se usa en el transporte del haz hacia el blanco de rayos X o a la ventana de salida para terapia con haz de electrones. Está compuesto por tres electroimanes y su función principal es proveer a los electrones una exposición más prolongada al campo magnético, de esta manera, son seleccionados solo los electrones cuyas energías se encuentran en el rango deseado para impactar con el blanco. Se utiliza una rendija para reducir el espectro de energía de los electrones (los que tengan mucha o poca energía no pasarán por la rendija).

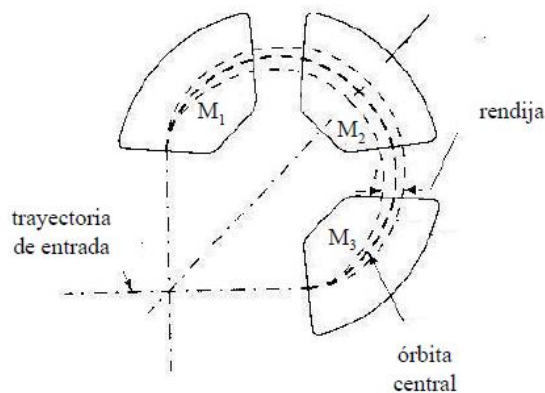


Figura 17: Magneto deflector.

En el cabezal del acelerador, son producidos electrones y fotones para tratamiento y en este se incluyen los sistemas de colimación, estabilización y monitoreo del haz. Cada

energía de haz de fotones y electrones clínico tiene su propia combinación de blanco/filtro aplanador y su única o doble hoja dispersora.

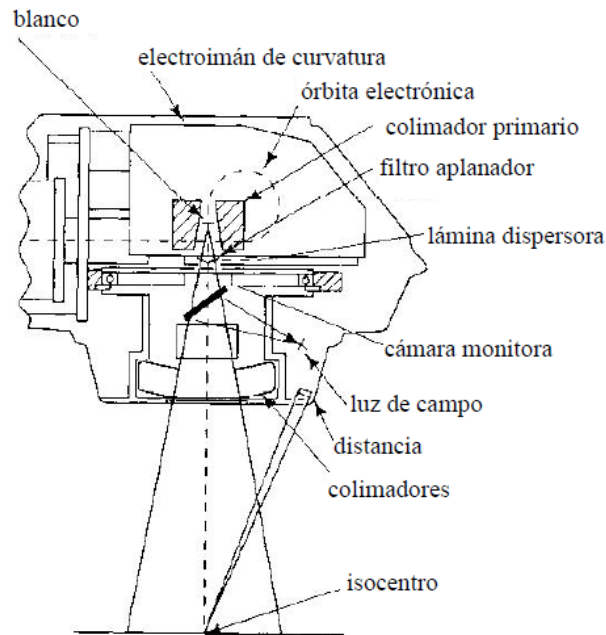


Figura 18: Cabezal del acelerador.

A la salida de los electrones del magneto deflector, se encuentra el blanco retráctil para la producción de rayos X. Después se encuentran la lámina dispersora y el filtro aplanador, ambos dispuestos sobre un carrusel que permite alternar entre uno y otro según se requiera un haz de tratamiento de electrones o de fotones. La cámara de ionización monitora que se encuentra luego, muestrea la salida permitiendo estabilizar el haz. Por último se encuentran los colimadores y los dispositivos ópticos de distancia y simulación de campo.

Los haces de fotones son producidos por la combinación de un blanco de rayos X y un filtro aplanador, el proceso es el siguiente: los electrones chocan en el blanco produciendo un haz de rayos X, dicho haz presenta un pico pronunciado en la dirección de los electrones incidentes, y para transformarlo en un haz útil se utiliza un filtro aplanador. Finalmente los colimadores secundarios se pueden mover a voluntad para conformar el campo de tratamiento deseado.

Para el caso de los haces de electrones, estos son producidos por la retracción del blanco y el filtro aplanador, de manera que los electrones salen sin impedimento de la guía, y el carrusel se coloca de tal forma que la lámina dispersora queda en el camino del haz. En última instancia, los colimadores secundarios se colocan en una posición fija que dependerá de la energía y el aplicador (conos especiales) escogidos para tratamiento.

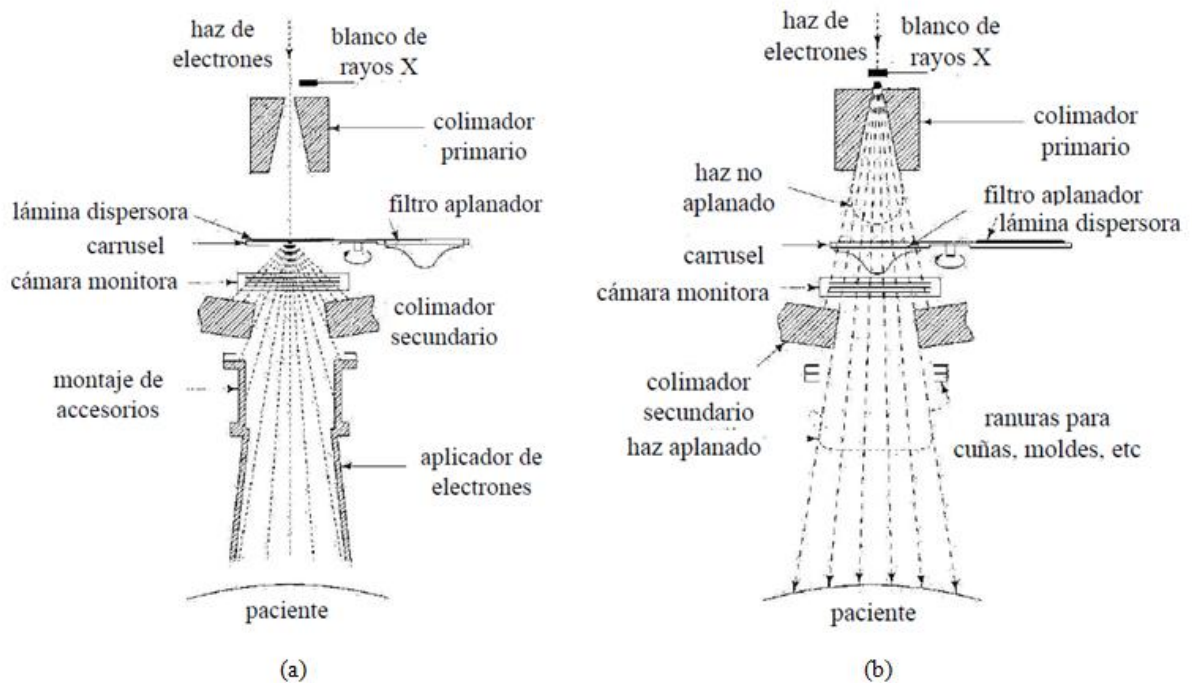


Figura 19: Producción de un haz de electrones (a) y un haz de fotones (b).

En un típico acelerador médico, la colimación del haz de fotones se logra con dos dispositivos colimadores: un colimador primario, que define un campo máximo circular; y un colimador secundario ajustable, que consiste en dos mandíbulas independientes superiores y dos inferiores, que define el haz, produciendo campos cuadrados rectangulares con una dimensión máxima de 40x40cm² en el isocentro del acelerador lineal de uso clínico. En los aceleradores modernos tenemos, un sistema de colimación terciaria que consiste en un grupo de multiláminas que se desplazan para formar contornos irregulares, con lo que se logra una mayor precisión en el campo de tratamiento.

Un sistema de cámaras de ionización permite monitorear la dosis entregada al paciente, este sistema muestrea a cada momento el haz y realimenta la salida aumentando la

estabilidad. Tendremos que, si la señal aumenta por encima de un valor establecido, el sistema de cámaras lo detecta y hace que el acelerador disminuya la salida, es decir, la intensidad de electrones que circulan por la guía disminuye. De igual manera, si la salida se reduce por debajo de otro valor determinado, el sistema de cámaras envía el mensaje para que se aumente la salida.

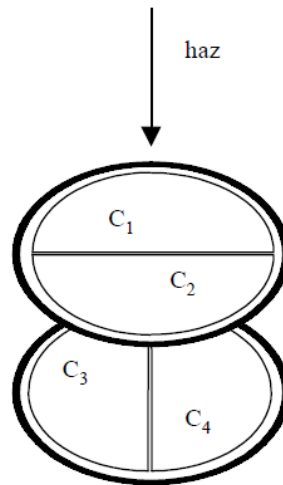


Figura 20: Sistema de monitoreo de dosis.

El sistema de monitoreo de dosis está formado por cuatro cámaras de ionización planas agrupadas por parejas. Las cuatro cámaras cumplen diferentes funciones: el monitor primario (C1) detiene la irradiación cuando se entregan una cantidad diferente a la especificada de unidades monitor; el monitor secundario (C2) detiene la irradiación en caso de fallar el primario; las dos restantes (C3 y C4) controlan la tasa de dosis y la planitud, si los parámetros controlados superan los límites preestablecidos, la irradiación es interrumpida.

3.1.2 Maniquí

Para la realización del presente trabajo, fue necesaria la construcción de un maniquí abdominal, cuya función principal es servir de sustituto del tejido. De esta manera, el

maniquí debe estar constituido por un material que se comporte de manera similar al tejido humano al estar en presencia de la radiación ionizante.

Los principales requerimientos para los materiales usados en maniqués son [19]:

1. Deben evitarse porosidades y zonas de diferentes composiciones o densidades.
2. La composición fundamental debe evitar contaminantes, especialmente aquellos con alto número atómico ($Z > 20$).
3. Deben ser inertes y estables, y no presentar degradación por repetidas irradiaciones.
4. No debe ser tóxico, cancerígeno, o alérgico.
5. Debe tener una composición química deseable de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno.

El material escogido para el maniquí es gelatina doméstica, la cual es un polímero derivado de la proteína colágena. Las proteínas cumplen con la condición (5) ya que están compuestas por carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y frecuentemente azufre y fósforo. La proteína colágena, es el principal constituyente del tejido conectivo, piel, hueso y tendones.

Trabajos realizados con esta gelatina, permitieron identificar su densidad másica a través de los números CT en las imágenes de Tomografía Computarizada. Se pudo obtener mediante comparación con las curvas de calibración de densidad electrónica relativa y curva de densidad másica, el promedio de densidad del material. Estas curvas de calibración son hechas eligiendo tejidos cuyas densidades másicas y electrónicas son conocidas y asignándole su correspondiente número CT. Por lo tanto, con un promedio del número CT de la gelatina para diferentes cortes tomográficos, se puede conocer de la densidad de este y finalmente si el material es equivalente a algún tipo de tejido. Los resultados mostraron un valor de densidad másica entre 1,000 y 1,100, indicando que la gelatina es equivalente al tejido blando (densidad másica de 1,03 - 1,04). Además, se demostró una ventaja importante de este material; debido a la forma en que es preparada la mezcla, se tiene la posibilidad de fabricar volúmenes de cualquier geometría y formas

irregulares, pudiendo usarla en la construcción de maniqués de cualquier parte de la anatomía del cuerpo [19].

Todas las condiciones antes descritas, consolidan a la gelatina domestica como un material atrayente para la construcción del maniquí requerido para la realización de este trabajo.



Figura 21: Maniquí abdominal.

Finalmente, una vez construido el maniquí, se utilizó un colchón inmovilizador para mejorar su estabilidad en los montajes experimentales. De esta manera, cuando el sistema de movimiento se encontraba en funcionamiento, es decir, durante la entrega de tratamiento, la posición del maniquí no variaba más allá de lo establecido por el movimiento de la tabla.

3.1.3 Detectores de estado solido

La verificación de dosis es importante para el control de calidad en la aplicación de tratamientos en radioterapia, para esto utilizamos los dosímetros semiconductores tipo MOSFET TN-RD-50 de Thomson & Nielsen Electronics Ltd.

Estos detectores tienen un área activa de detección de $0,1 \text{ mm}^2$, y el sistema de detección está formado por tres partes:

- Los dosímetros colocados sobre un cable flexible de 1,4 cm de largo por 3 mm de ancho, se distingue un lado plano y otro abultado.
- Una caja de voltaje de polarización con cinco canales donde se conectan los dosímetros a la hora de realizar la lectura.
- Un lector donde se visualizan los valores de voltaje medidos.



Figura 22: Detectores de estado sólido. Arriba: lector donde se visualizan los valores de voltaje medidos. Abajo: caja de voltaje de polarización de cinco canales donde se conectan los dosímetros al realizar la lectura (izquierda), y dosímetros (derecha).

El tipo de detector usado presenta la característica de no tener dependencia angular, de esta manera, pueden ser irradiados por ambas caras (plana y abultada) sin obtenerse cambios en las dosis medidas con los mismos [18].

Antes de la realización de las medidas con el maniquí, estos dispositivos deben ser caracterizados, es decir, todos aquellos factores que afectan la lectura de la medida dosimétrica serán corregidos mediante el cálculo del factor de calibración de cada detector [21].

3.1.4 Base para simulación de tratamiento con movimiento horizontal

Para implementar técnicas de radioterapia 4D es necesario recrear el movimiento respiratorio del paciente, de esta manera se procedió a la construcción de una mesa con desplazamiento horizontal, sobre la cual estará colocado el maniquí abdominal durante el proceso de irradiación.

La mesa con desplazamiento horizontal cuenta con 9 posiciones que definen 9 posibles desplazamientos, cuyos valores son: (0,4; 1,4; 2,2; 2,8; 4,3; 5,4; 5,6; 5,7 y 5,8) cm. Uno de estos valores será escogido para definir el movimiento respiratorio característico del paciente, y este desplazamiento se mantendrá durante el proceso de adquisición de imágenes. Mientras que, para el proceso de entrega de tratamiento el desplazamiento podría mantenerse o variar, este último caso principalmente se haría con el fin de representar patrones respiratorios irregulares y estudiar de qué manera la dosis planificada difiere de la medida con los dosímetros.

Para definir los valores de los desplazamientos se colocó en funcionamiento el sistema en movimiento, en cada una de las nueve posiciones posibles. Se realizaron marcas de los límites de movimiento para cada posición y se procedió a medir, obteniéndose los valores de desplazamiento antes mencionados. Estos valores reportan un error de $\pm 0,1$ cm, relacionado con el instrumento utilizado para la medición, en este caso una regla común.

Para alimentar el sistema de movimiento, se utilizó una fuente de voltaje variable cuyo rango de trabajo es de 0 a 30 V.

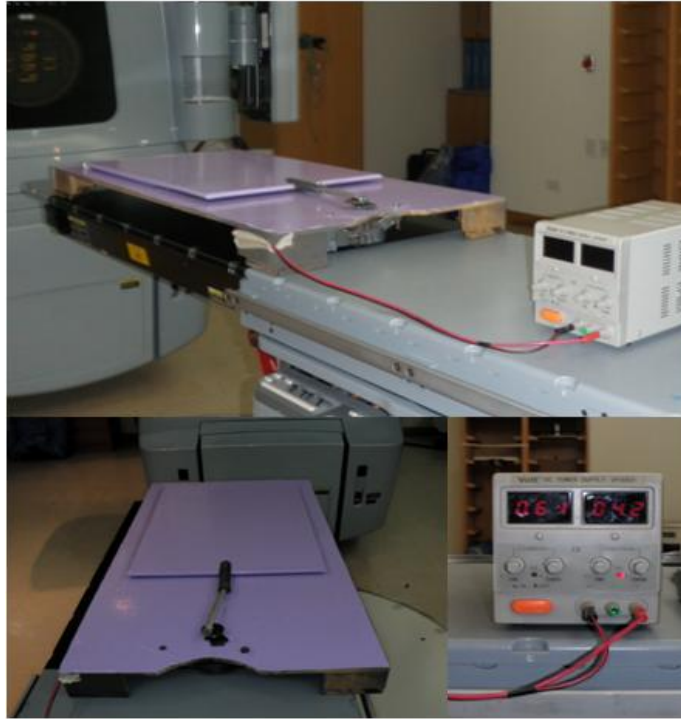


Figura 23: Mesa con desplazamiento horizontal.

3.2 Montaje experimental

3.2.1 Caracterización de los dispositivos de radiación

3.2.1.1 Factores de calibración de los MOSFET

Para calibrar los MOSFET es necesario determinar antes la dosis absorbida en agua en haces de fotones de altas energías usando una cámara de ionización y empleando las recomendaciones del Protocolo de la OIEA TRS-398. En este caso se determinó la dosis absorbida para una energía de 6MV.

Para determinar el factor de calibración de cada dosímetro, se establecieron las siguientes condiciones de referencia: los detectores fueron colocados a la profundidad del máximo de dosis para una energía de 6 MV, utilizando para ello un bolus de 1,5 cm de espesor; y situados en un campo 10 X 10 a una distancia de 100 cm; luego fueron irradiados con 100 UM.

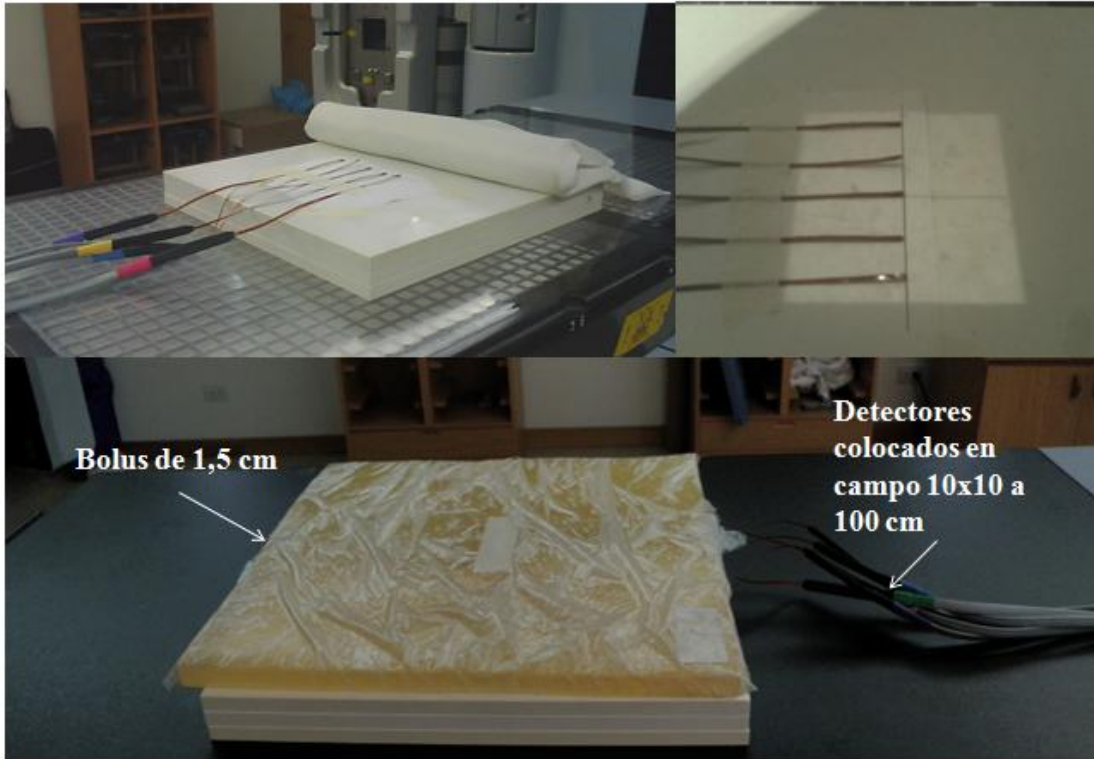


Figura 24: Condiciones de referencia para determinar el factor de calibración de los dosímetros.

El factor de calibración para cada dosímetro se determina a través de la siguiente expresión;

$$F_c = \frac{\text{Lectura (mV)}}{\text{Dosis absorbida de referencia (cGy)}}$$



Figura 25: Montaje experimental para realizar la calibración de los mosfet.

3.2.2 Primer montaje

3.2.2.1 Preparación del maniquí

Para simular las estructuras de interés en el maniquí, volumen tumoral y órganos a riesgo, en nuestro caso medula y estómago, se utilizaron marcadores radiopacos. Estos marcadores fueron localizados en el espacio anatómico propio de cada estructura.

Estos marcadores son fácilmente observables en el proceso de simulación, y permiten la construcción del volumen tumoral y los órganos a riesgo. También son de utilidad para la puesta en práctica de técnicas de radioterapia guiada por imágenes, que son necesarias para el posicionamiento del maniquí antes de la entrega de tratamiento.

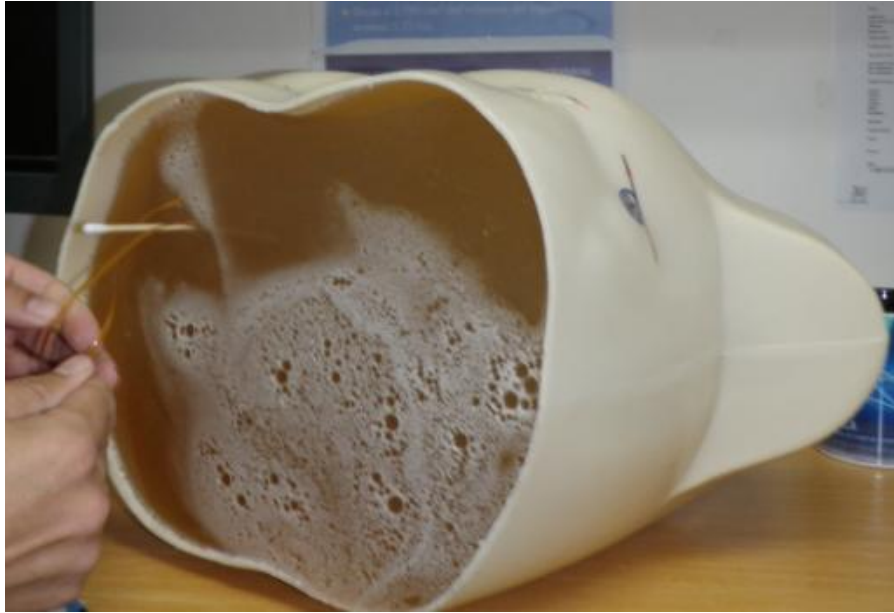


Figura 26: Colocación de marcadores radiopacos.

3.2.2.2 Simulación de tratamiento

En esta parte del trabajo, se realizó la adquisición de las imágenes necesarias para la planificación de tratamiento. Se escogió un desplazamiento de 1,4 cm y se mantuvo durante todo el proceso.



Figura 27: Simulación de tratamiento para el primer montaje.

El movimiento del maniquí fue monitoreado con el sistema RPM de Varian, de esta manera se obtiene un conjunto de datos volumétricos correlacionados con las fases respiratorias.

3.2.2.3 Planificación de tratamiento

Para realizar la planificación de tratamiento se utilizó el Sistema de Planificación Eclipse (versión 6.5). Una vez recibidas las imágenes de tomografía, obtenidas de la exploración del maniquí, se realiza la reconstrucción y se procede a la delimitación de las estructuras de interés, tanto el volumen tumoral como los órganos a riesgo, utilizando como guía para ello, los marcadores radiopacos colocados dentro del maniquí.

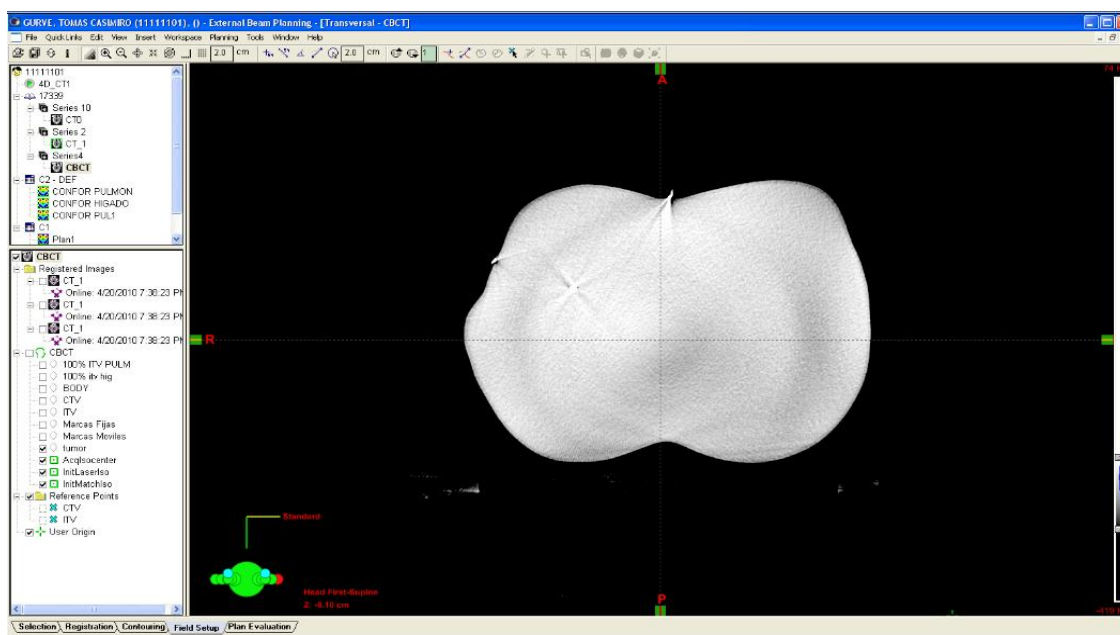


Figura 28: Vista axial de los marcadores radiopacos colocados dentro del maniquí para servir de guía en la colocación de los detectores.

Se crea el GTV y el CTV, para luego, tomando en cuenta el movimiento establecer el ITV. En este momento, tendremos definido un volumen donde el tumor estará contenido durante el ciclo respiratorio. A este volumen se le agrega un margen adicional, a menudo 5 mm, para finalmente crear el PTV.

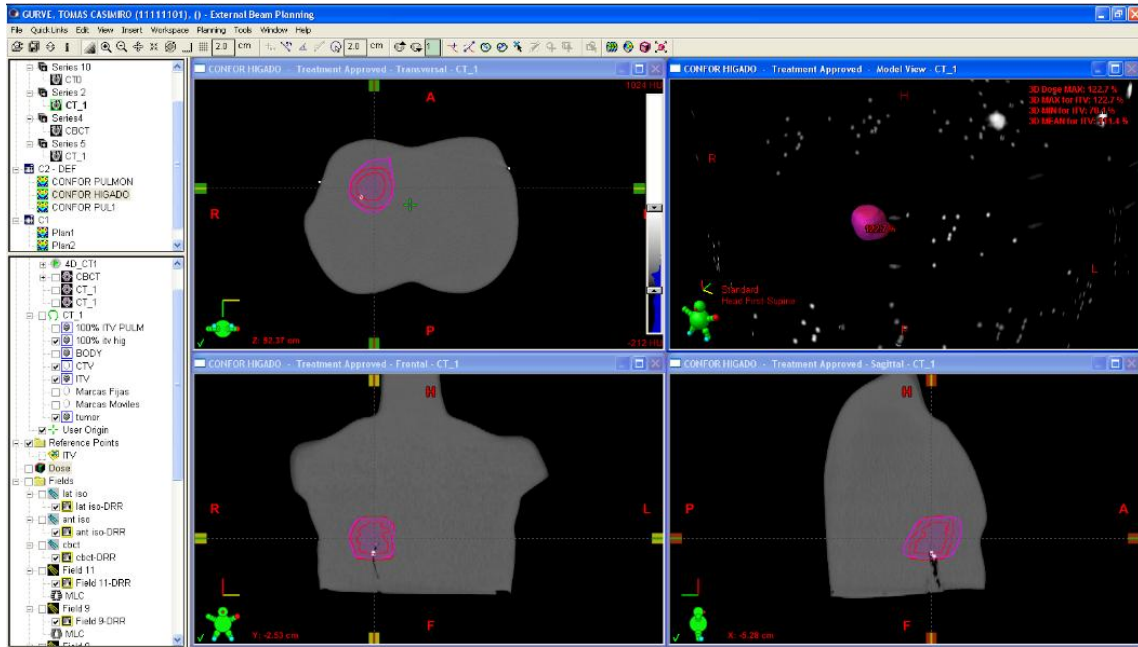


Figura 29: Delimitación de volúmenes de interés en el sistema de planificación.

Se diseñó un plan isocentrico con un arreglo de 10 campos de tratamiento no coplanares, y una dosis fracción diaria de 2000 cGy para un total de 6000 cGy en tres sesiones de tratamiento.

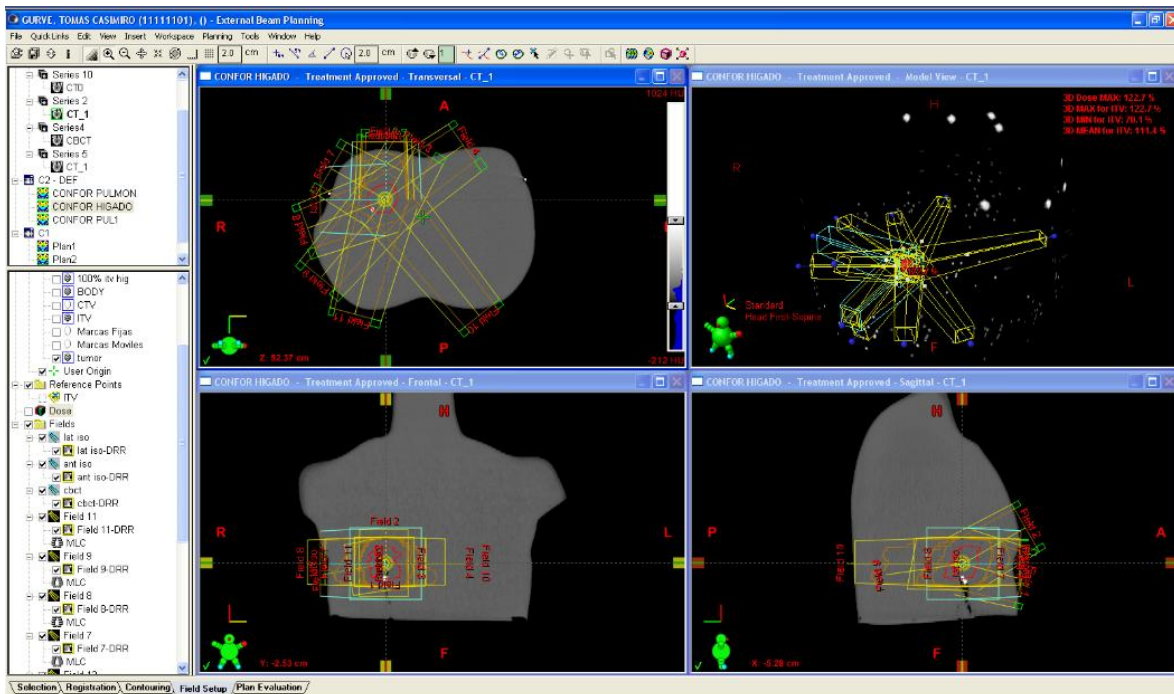


Figura 30: Arreglo virtual de 10 campos de tratamiento.

Campo	UM	DFS (cm)	Angulo de Gantry	Angulo de Camilla	Tamaño de Campo (cm)
1	267	92,5	15°	270°	9,4 x 6,9
2	283	90,9	30°	90°	8,9 x 6,9
3	264	92,7	30°	0°	9,1 x 6,9
4	320	87,8	55°	0°	9,3 x 6,9
5	269	92,3	300°	0°	9,2 x 6,9
6	299	89,4	250°	0°	9,0 x 6,9
7	332	86,9	220°	0°	9,0 x 7,4
8	443	80,2	141°	0°	9,1 x 6,9
9	371	84,1	195°	0°	8,9 x 6,9
10	263	92,9	0°	0°	8,3 x 6,9

Tabla 1: Información de los 10 campos de tratamiento.

3.2.2.4 Entrega de tratamiento

Utilizando como guía los marcadores radiopacos insertados en el maniquí, los dosímetros fueron colocados de tal manera que, tendremos dos en el volumen tumoral, uno en las cercanías de este, y los dos restantes en las estructuras a riesgo (medula y estomago).



Figura 31: Colocación de mosfet en maniquí.

Se posiciona el sistema maniquí - mesa de movimiento horizontal con respecto al isocentro, para luego realizar una tomografía en la sala de tratamiento con el sistema Cone Beam CT que está incorporado en el acelerador. Esta estrategia de imagen guiada permite tomar en cuenta cualquier cambio en la posición antes de comenzar la sesión y así mejorar la precisión y exactitud de la entrega de tratamiento. Después de hacer las correcciones necesarias en la posición del sistema maniquí-mesa de movimiento horizontal, se realiza la entrega de tratamiento, midiendo con los MOSFET posterior a cada irradiación.

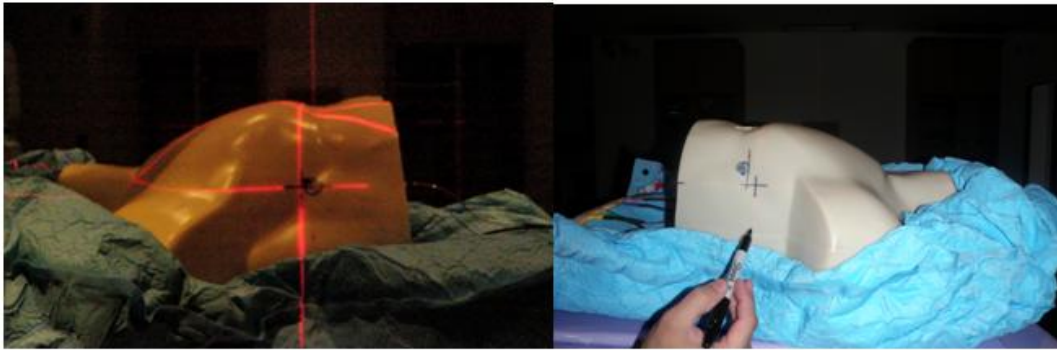


Figura 32: Posicionamiento del maniquí con respecto al isocentro, y colocación de marcas que servirán de guía para asegurar la reproducibilidad del tratamiento radiante.



Figura 33: Tomografía realizada en sala de tratamiento con el sistema Cone Beam CT incorporado al acelerador.

Al momento de la irradiación el sistema de movimiento sobre el cual esta posicionado el maniquí, se encuentra encendido con un desplazamiento de 1,4 cm, y esta condición se mantiene durante las tres sesiones de tratamiento.



Figura 34: Entrega de tratamiento para el primer montaje.

3.2.2.5 Comparación entre las dosis medidas y las planificadas

La distribución de los dosímetros puede ser apreciada en el cone beam CT realizado en la sala de tratamiento, estos se encuentran colocados de la siguiente manera;

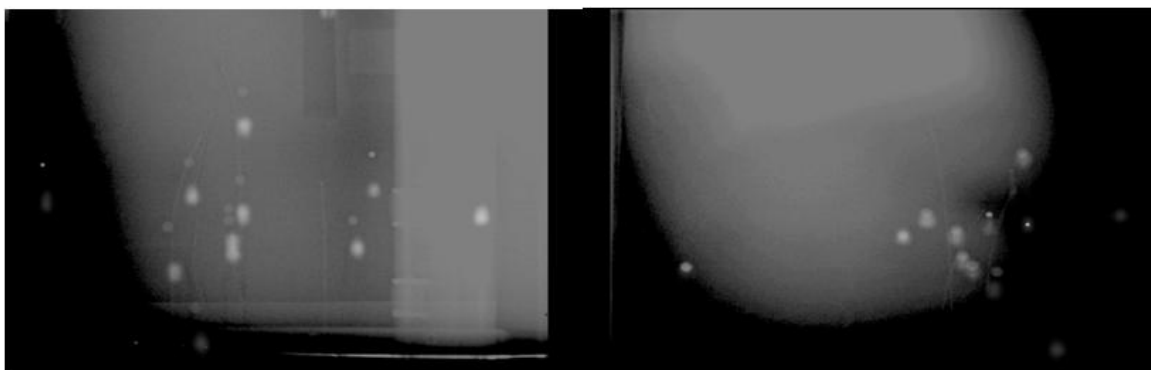


Figura 35: Vista anterior (izquierda) y lateral (derecha) de la ubicación de los mosfet en el maniquí abdominal.

Las imágenes obtenidas del cone beam CT nos permiten relacionar las posiciones de los detectores y de los marcadores radiopacos, de esta manera podemos localizar los mosfet en las imágenes del sistema de planificación y así estimar la dosis que recibe cada uno, para luego comparar este valor con la medida experimental.

Utilizando las herramientas del sistema de adquisición de imágenes del cone beam CT podemos medir la distancia entre el detector y el marcador radiopaco, así como establecer coordenadas de posición del mosfet con respecto al marcador más cercano.

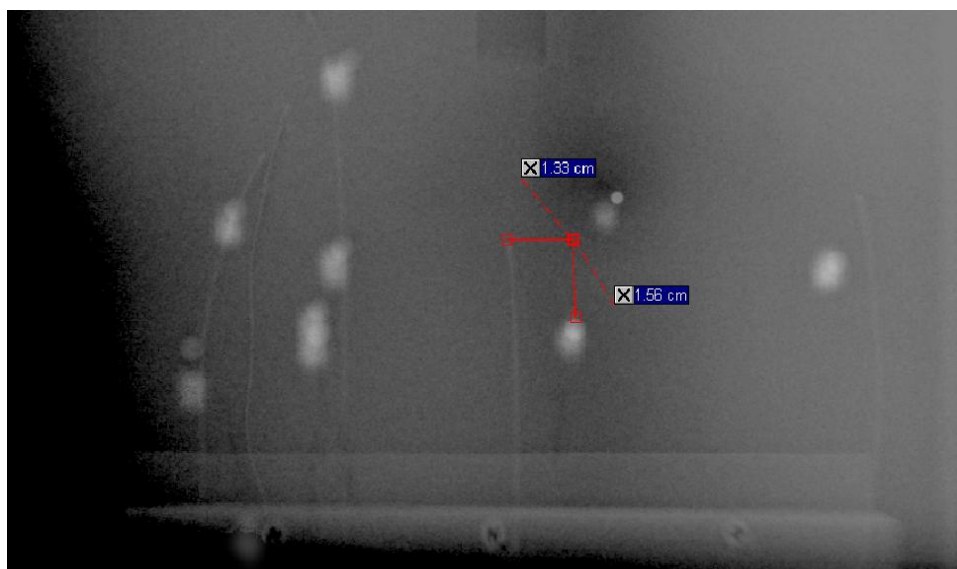


Figura 36: Coordenadas del Mosfet utilizado para medir dosis en medula, con respecto al marcador radiopaco más próximo en el sistema de adquisición de imágenes del Cone Beam CT.

En principio, debemos identificar en las imágenes del cone beam CT el marcador radiopaco más próximo a cada detector. Luego, examinamos los cortes axiales en busca del marcador radiopaco de interés. Una vez ubicado, se centra el retículo de la ventana de corte en este, con el fin de tener situado el punto donde se encuentra el marcador en los otros cortes, sagital y coronal. Centrados en el punto y pasando del corte axial al coronal podemos ubicar el detector, utilizando para ello las coordenadas determinadas a través de las imágenes del cone beam CT.

Para visualizar mejor el proceso, veamos por ejemplo el mosfet utilizado para medir dosis en medula. En las imágenes del Cone Beam CT (ver figura 36) podemos notar que, el

marcador radiopaco más próximo a este detector es el primero que conseguimos en la posición central inferior al realizar un barrido en los cortes axiales de las imágenes del sistema de planificación, en sentido caudal-craneal (ver figura 37).

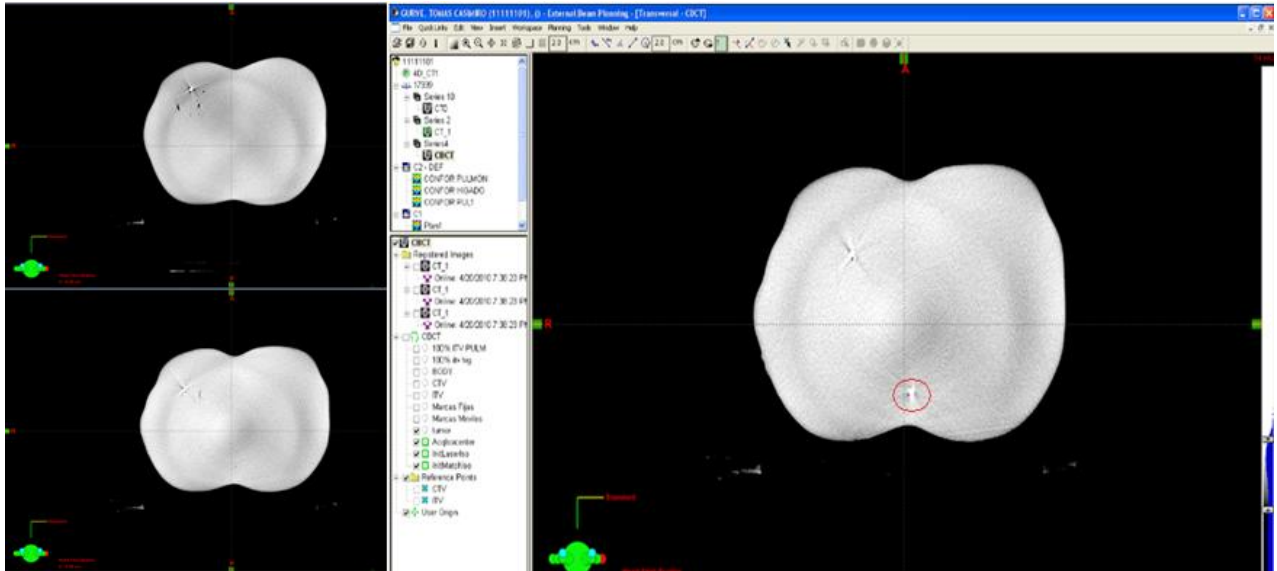


Figura 37: Barrido en cortes axiales comenzando desde el corte más caudal del maniquí (esquina superior izquierda), pasando al siguiente (esquina inferior izquierda), hasta conseguir el marcador de interés (derecha).

Al localizar el marcador de interés en el corte axial, podemos centrar el retículo de la ventana en este punto y así fijar la posición del marcador, esto nos permite pasar del corte axial al corte coronal sin perder la posición del marcador.

Una vez ubicados en el corte coronal, podemos usar las coordenadas obtenidas de las imágenes del Cone Beam CT, para localizar el detector en el cual queremos estimar la dosis según el sistema de planificación.

El procedimiento descrito anteriormente será realizado para cada detector, obteniendo así valores comparables con los medidos en la sala de tratamiento mediante el uso de los mosfet.

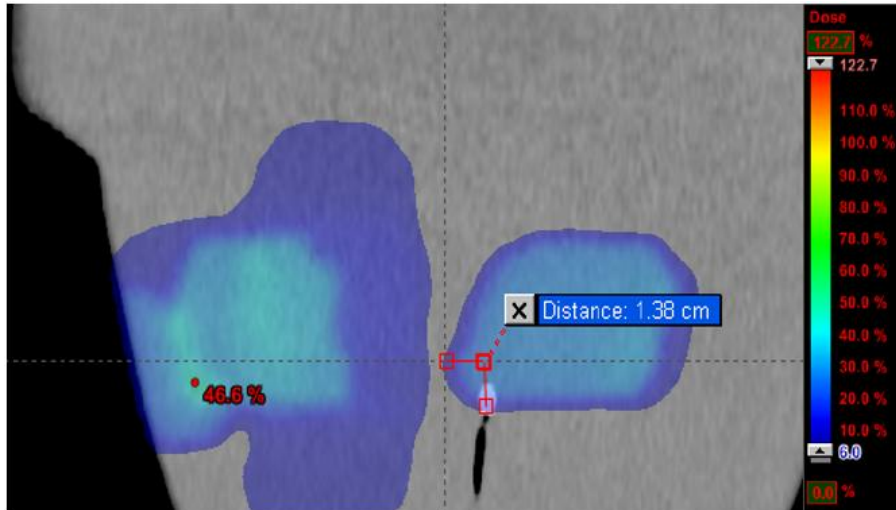


Figura 38: Dosis estimada en el detector según sistema de planificación para el primer montaje.

3.2.3 Segundo montaje

3.2.3.1 Preparación del maniquí

Este montaje difiere del primero en lo siguiente, no se colocaron marcadores radiopacos dentro del maniquí para la identificación de las estructuras. De hecho, los dosímetros fueron colocados directamente en el maniquí en los espacios anatómicos propios de cada estructura.



Figura 39: Dosímetros colocados dentro del maniquí.

Los dosímetros son fácilmente observables en el proceso de simulación de tratamiento, y ésta característica nos permitirá la definición de los volúmenes de interés durante el proceso de planificación, además de asegurar que los dosímetros queden dentro de las estructuras definidas.

3.2.3.2 Simulación de tratamiento

Durante la adquisición de las imágenes necesarias para la planificación de tratamiento, se escogió un desplazamiento de 1,4 cm, que se mantuvo en todo el proceso.

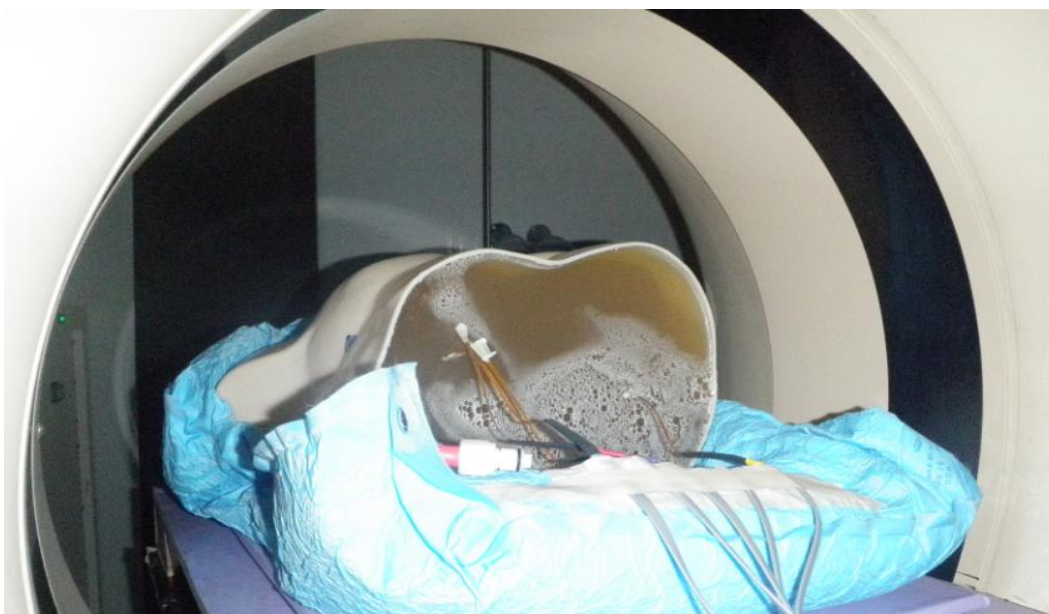


Figura 40: Simulación de tratamiento para el segundo montaje.

3.2.3.3 Planificación de tratamiento

Al igual que en el primer montaje, una vez recibidas las imágenes tomográficas, se procede a la delimitación de las estructuras de interés, es decir, lesión y órganos a riesgo. La delimitación se hará de tal forma que los mosfet queden incluidos en las estructuras mencionadas.

Después de tener las estructuras delimitadas, se procede a la creación de los volúmenes de planificación: GTV, CTV, e ITV. Finalmente, se agrega un margen más para crear el PTV.

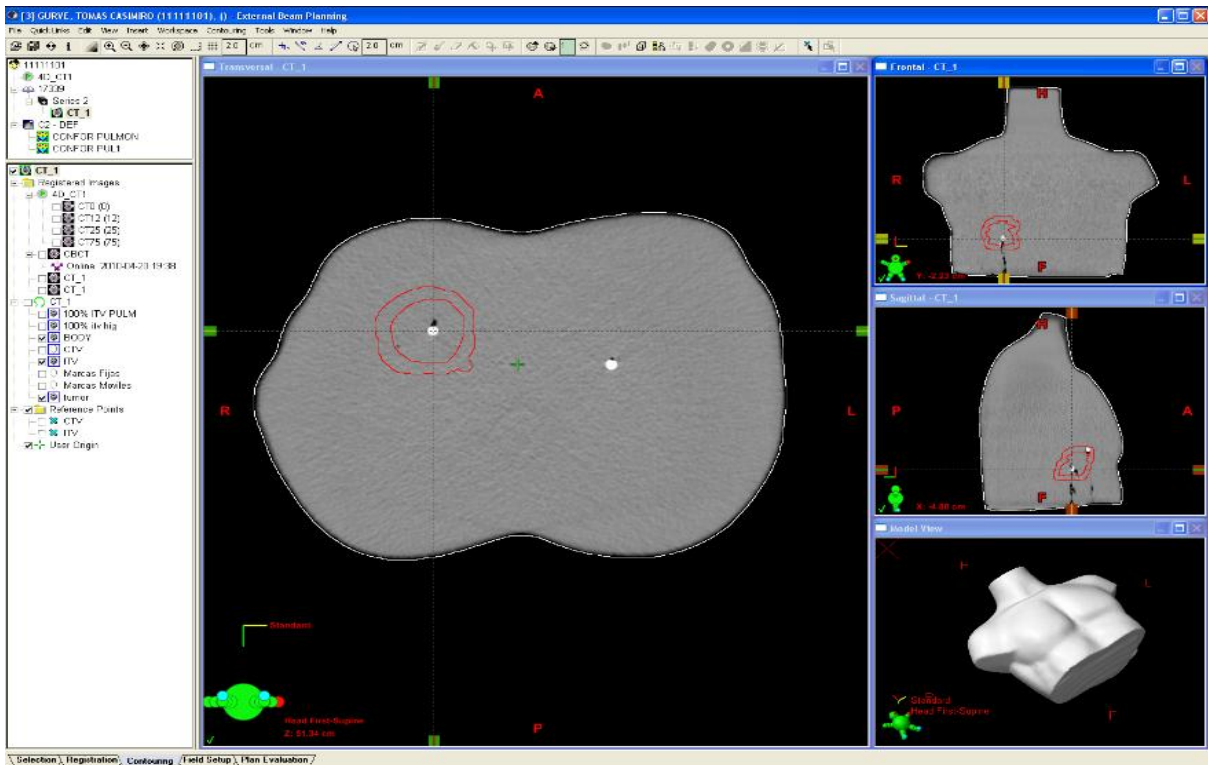


Figura 41: Delimitación de las estructuras de interés en el sistema de planificación para el segundo montaje.

Se diseñó un plan isocentrico con un arreglo de 12 campos de tratamiento no coplanares, y una dosis fracción diaria de 2000 cGy para un total de 6000 cGy en tres sesiones de tratamiento.

Durante el proceso de planificación se verifica que los órganos a riesgo, medula y estómago, reciban menos de 1800 cGy y 3000 cGy respectivamente, en total de las tres sesiones de tratamiento.

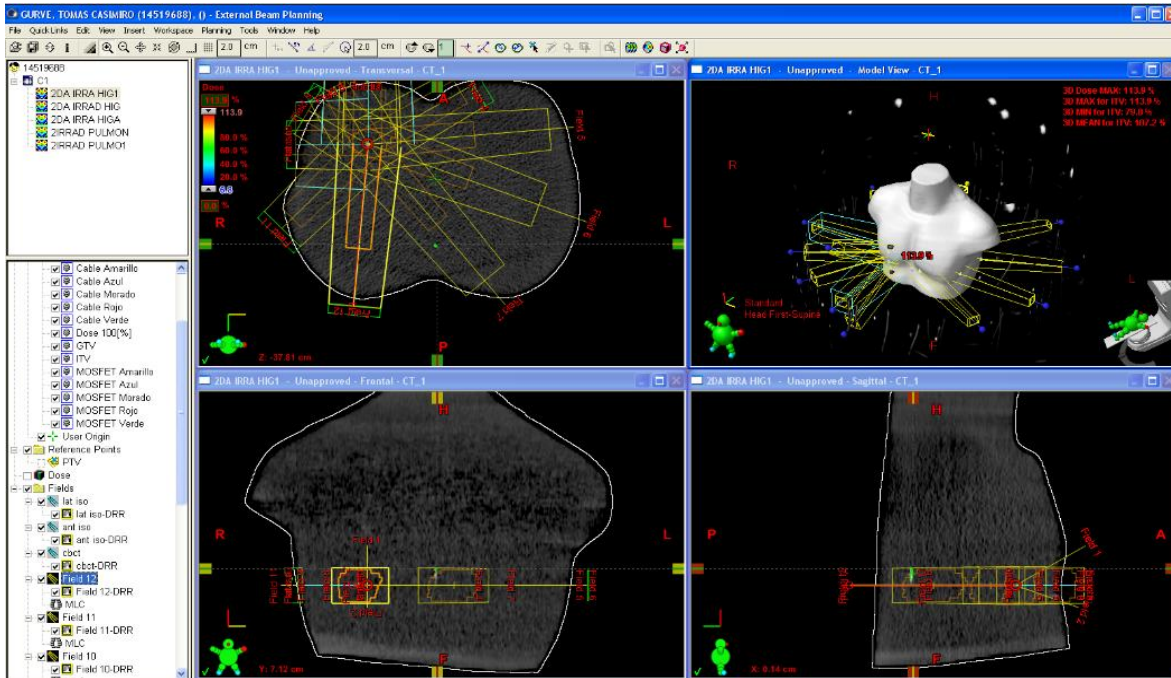


Figura 42: Arreglo virtual de 12 campos de tratamiento.

Campo	UM	DFS (cm)	Angulo de Gantry	Angulo de Camilla	Tamaño de Campo (cm)
1	216	92,4	30°	90°	6,2 x 5,9
2	205	93,8	20°	270°	6,1 x 5,9
3	204	93,7	0°	0°	6,8 x 4,4
4	257	87,9	60°	0°	6,0 x 4,4
5	389	78,9	85°	0°	5,7 x 4,4
6	443	76,0	110°	0°	6,2 x 4,4
7	400	78,1	140°	0°	6,7 x 4,4
8	204	93,8	330°	0°	6,8 x 4,4
9	203	93,6	300°	0°	6,4 x 4,4
10	207	93,3	270°	0°	5,7 x 4,4
11	260	87,9	225°	0°	6,3 x 4,4
12	321	83,2	185°	0°	6,8 x 4,4

Tabla 2: Información de los 12 campos de tratamiento.

3.2.3.4 Entrega de tratamiento

Se posiciona el sistema maniquí-mesa de movimiento horizontal con respecto al isocentro, para luego realizar una tomografía en la sala de tratamiento con el sistema Cone Beam CT. Después de hacer las correcciones necesarias en la posición del sistema maniquí-mesa de movimiento horizontal, se entrega tratamiento, realizando medición con los MOSFET luego de completar cada sesión.

En este segundo montaje, se varía el desplazamiento del sistema de movimiento. Para la entrega de la primera sesión de tratamiento, el sistema de movimiento se encuentra apagado, el desplazamiento es 0 cm. Para la segunda y tercera sesión de tratamiento, el sistema de movimiento se encuentra funcionando, en 0,4 cm y 2,8 cm respectivamente.

Las condiciones impuestas para la entrega de tratamiento, en cuanto al desplazamiento de la mesa horizontal para este segundo montaje, están orientadas a evaluar las consecuencias de patrones respiratorios irregulares en la dosis planificada.

3.2.3.5 Comparación entre las dosis medidas y las planificadas

En este segundo montaje, debido a que incluimos los mosfet en la simulación de tratamiento, podemos ubicarlos directamente en las imágenes de planificación, resultando un proceso más sencillo la evaluación de la dosis planificada y su posterior comparación con la dosis medida en la sala después de la entrega de cada sesión de tratamiento.

De esta forma, por ejemplo en el caso del mosfet verde, al observar las imágenes del sistema de planificación podemos ubicarlo fácilmente, para luego centrar el retículo de la ventana de corte en la punta del mosfet. Nos interesa la punta del mosfet debido a que es en ella donde se encuentra situado el detector. Una vez ubicados en este punto y utilizando las herramientas del sistema de planificación, podemos estimar la dosis y realizar la comparación.

Este procedimiento fue realizado para cada uno de los detectores, obteniendo valores que serán comparables con los medidos en la sala de tratamiento, y los resultados serán presentados en el siguiente capítulo.

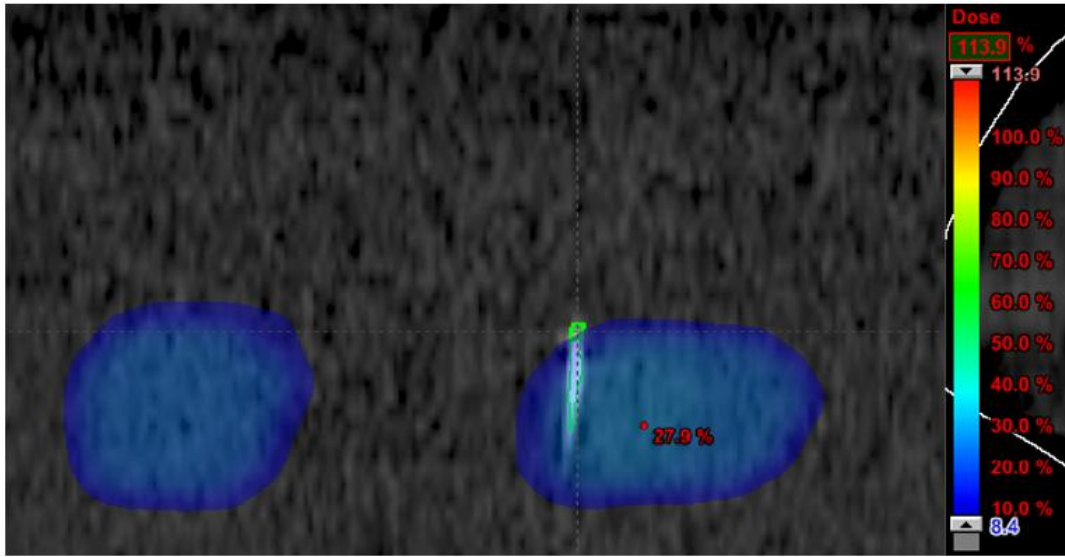


Figura 43: Dosis estimada en el detector según sistema de planificación para el segundo montaje.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIONES

4.1 Montaje experimental

4.1.1 Primer montaje

4.1.1.1 Factor de calibración de los mosfet

Una vez determinada la dosis absorbida utilizando el protocolo de calibración TRS-398, se obtuvo un factor de calibración de referencia de 1,0022 Gy/UM.

Se verificó la lectura de los dosímetros para luego irradiar cinco veces seguidas con las condiciones de referencia descritas anteriormente, se tomó nota de los valores medidos después de cada irradiación obteniéndose la siguiente tabla;

Dosímetros		Medidas (mV \pm 1)					
Canal	Color	Sin irradiar	Al irradiar				
1	Morado	10359	10650	10763	10878	10990	11101
2	Verde	15306	15419	15535	15653	15767	15880
3	Azul	7591	7691	7800	7909	8018	8123
4	Rojo	3148	3255	3365	3471	3580	3687
5	Amarillo	13699	13810	13916	14029	14137	14249

Tabla 3: Calibración de los MOSFET.

Se realizó la resta de las lecturas para obtener el valor medido en mV para cada irradiación, realizando luego el promedio de estos valores y dividiendo este promedio entre

la dosis absorbida determinada con el protocolo TRS-398. Los resultados son presentados a continuación;

Dosímetros		Resta de lecturas (mV \pm 1)					Promedio de Restas (mV \pm 1)	Factor de calibración (mV/cGy)
Canal	Color	1	2	3	4	5		
1	Morado	111	113	115	112	111	112	1,122
2	Verde	113	116	118	114	113	115	1,145
3	Azul	100	109	109	109	105	106	1,062
4	Rojo	107	110	106	109	107	108	1,076
5	Amarillo	111	106	113	108	112	110	1,098

Tabla 4: Calculo del factor de calibración para cada dosímetro.

Este factor de calibración será calculado para cada dosímetro, y nos permitirá traducir las medidas en mV a valores en cGy, que podrán ser comparados con los derivados del sistema de planificación.

4.1.1.2 Medidas con el maniquí

Al aplicar el plan de tratamiento al maniquí, midiendo después de cada fracción. Se obtiene entonces la siguiente tabla.

Dosímetros		Medidas (mV ± 1)			
Canal	Color	Sin irradiar	Fracción 1	Fracción 2	Fracción 3
1	Morado	12447	12808	13178	13549
2	Verde	16314	16386	16460	16534
3	Azul	15071	17474	19877	Saturado
4	Rojo	10473	12907	15358	17801
5	Amarillo	15790	15896	16013	16143

Tabla 5: Medidas de irradiación del maniquí con el arreglo planificado

Cuando realizamos la resta de las lecturas y dividimos entre el factor de calibración para cada dosímetro se obtiene la dosis recibida en cada estructura.

Dosímetros			Resta de lecturas (mV ± 1)			Dosis (cGy)		
Canal	Color	F_c (mV/cGy)	Fracción 1	Fracción 2	Fracción 3	Fracción 1	Fracción 2	Fracción 3
1	Morado	1,122	361	370	371	321,75	329,77	330,66
2	Verde	1,145	72	74	74	62,88	64,63	64,63
3	Azul	1,062	2403	2403	----	2262,71	2262,71	----
4	Rojo	1,076	2434	2451	2443	2262,08	2277,88	2270,45
5	Amarillo	1,098	106	117	130	96,54	106,56	118,40

Tabla 6: Dosis entregadas a maniquí en cada sesión de tratamiento.

Observamos en la tabla 6 que, en el caso del mosfet azul, al encontrarse saturado, fue imposible estimar la dosis recibida en la última sesión de tratamiento. Esto ocurre debido a la dependencia con la energía y con la tasa de dosis que caracteriza a estos detectores semiconductores, y que provoca que la acumulación de cargas sature al detector, teniendo una vida útil limitada.

Para cada detector, las dosis registradas en las tres sesiones de tratamiento son similares, esto se debe a que se mantuvo fijo el valor de desplazamiento de la mesa de movimiento, en 1,4 cm. Esta situación se ajusta a un paciente que mantiene un patrón respiratorio regular durante los procesos de simulación y entrega de tratamiento.

Estos resultados evidencian la importancia de un sistema de inmovilización eficiente que permita conservar, durante la entrega de tratamiento, las condiciones presentadas en la simulación, en cuanto al patrón respiratorio particular descrito por el paciente, que fue tomado en cuenta en el proceso de planificación, permitiendo de esta manera, la entrega eficaz de la dosis en cada sesión.

Sin embargo, al tratar con pacientes reales, estos pueden presentar patrones respiratorios irregulares al momento de la entrega de tratamiento, por lo que es importante representar estos casos y poner a prueba el protocolo de tratamiento utilizado, en cuanto a la precisión de la dosis administrada.

4.1.1.3 Comparación entre las dosis medidas y las planificadas

Para realizar la comparación entre la dosis medida y la planificada, lo hacemos con respecto a la dosis fracción diaria y no a la dosis total recibida, esto se debe a que no contamos con la medida de la última sesión de tratamiento del mosfet azul.

Dosímetros			Dosis Medida Promedio (cGy)	Dosis Sistema de Planificación (cGy)	Diferencia (%)
Canal	Color	F_c (mV/cGy)			
1	Morado	1,122	327,39	354	1,33
2	Verde	1,145	64,05	120	2,80
3	Azul	1,062	2262,71	2188	3,73
4	Rojo	1,076	2270,14	2256	0,71
5	Amarillo	1,098	107,17	120	0,64

Tabla 7: Comparación entre la dosis medida y la estimada por el sistema de planificación.

Las diferencias obtenidas entre la dosis medida y la planificada se encuentran dentro de tolerancia e indican la importancia de las referencias del isocentro marcadas en el maniquí, sin embargo, en un paciente real, inmovilizado mediante el uso del sistema Body Fix, la colocación de las marcas de referencia no es posible debido a que el paciente está cubierto por un embalaje plástico transparente, sobre el cual resulta imposible colocar y mantener las marcas para utilizarlas como referencia durante las sesiones de tratamiento. En consecuencia, para un paciente real, la utilización de una estrategia de imagen guiada en la sala de tratamiento es de gran importancia, ya permite la corrección de cualquier variación antes de la entrega del tratamiento radiante, asegurando la reproducibilidad del tratamiento y manteniendo la zona de irradiación dentro del campo.

4.1.2 Segundo montaje

4.1.2.1 Factor de calibración de los mosfet

Se verifico la lectura de los dosímetros para luego irradiar cinco veces seguidas con las condiciones de referencia descritas anteriormente, se tomó nota de los valores medidos después de cada irradiación obteniéndose la siguiente tabla;

Dosímetros		Medidas (mV ± 1)					
Canal	Color	Sin irradiar	Al irradiar				
1	Morado	3189	3295	3403	3508	3615	3721
2	Verde	3862	3970	4084	4192	4301	4407
3	Azul	3728	3837	3941	4050	4155	4262
4	Rojo	3140	3248	3355	3464	3573	3678
5	Amarillo	2980	3081	3190	3299	3404	3510

Tabla 8: Calibración de los MOSFET.

Se realizó la resta de las lecturas para obtener el valor medido en mV para cada irradiación, realizando luego el promedio de estos valores y dividiendo este promedio entre la dosis absorbida determinada con el protocolo TRS-398. Los resultados son presentados a continuación;

Dosímetros		Resta de lecturas (mV ± 1)					Promedio de Restas (mV ± 1)	Factor de calibración (mV/cGy)
Canal	Color	1	2	3	4	5		
1	Morado	106	108	105	107	106	106,4	1,061
2	Verde	108	114	108	109	106	109,0	1,087
3	Azul	109	104	109	105	107	106,8	1,065
4	Rojo	108	107	109	109	105	107,6	1,073
5	Amarillo	101	109	109	105	106	106,0	1,057

Tabla 9: Calculo del factor de calibración para cada dosímetro.

El factor de calibración fue calculado para cada dosímetro, permitiendo traducir las medidas en mV a valores en cGy, que podrán ser comparados con los derivados del sistema de planificación.

4.1.2.2 Medidas con el maniquí

Durante el proceso de irradiación se varía el desplazamiento de la mesa de movimiento de la siguiente forma: en la primera sesión el desplazamiento fue 0 cm, en la segunda sesión 0,4 cm y en la tercera sesión 2,8 cm. midiendo inmediatamente después de completar cada sesión, se obtiene la siguiente tabla.

Dosímetros		Medidas (mV \pm 1)			
Canal	Color	Sin irradiar	S/M	Mov. 0,4	Mov. 2,8
1	Morado	3879	5804	7725	9498
2	Verde	4434	4782	5238	5567
3	Azul	4429	6387	8003	9206
4	Rojo	3823	5943	8103	10208
5	Amarillo	3519	4087	4652	5075

Tabla 10: Medidas de irradiación del maniquí con el arreglo planificado.

Cuando realizamos la resta de las lecturas y dividimos entre el factor de calibración para cada dosímetro se obtiene la dosis recibida en cada estructura durante cada sesión de tratamiento.

Dosímetros			Resta de lecturas (mV ± 1)			Dosis (cGy)		
Canal	Color	<i>F_c</i> (mV/cGy)	S/M	Mov. 0,4	Mov. 2,8	S/M	Mov. 0,4	Mov. 2,8
1	Morado	1,061	1925	1921	1773	1814,33	1810,56	1671,07
2	Verde	1,087	348	456	329	320,14	419,50	302,67
3	Azul	1,065	1958	1616	1203	1838,50	1517,37	1129,58
4	Rojo	1,073	2120	2160	2150	1975,77	2013,05	1962,72
5	Amarillo	1,057	568	565	423	537,37	534,53	400,19

Tabla 11: Dosis entregadas a maniquí en cada sesión de tratamiento.

Al observar la tabla 11, podemos notar que en las dos primeras fracciones correspondientes a los casos de desplazamiento 0 cm (Fracción 1) y 0,4 cm (Fracción 2), se registraron valores de dosis fracción similares, con la excepción del mosfet azul donde se registra una diferencia marcada entre la primera y la segunda fracción de tratamiento. La similitud entre los valores de las dosis fracción 1 y 2, está relacionada con los valores de los desplazamientos, los cuales son cercanos. De hecho podemos afirmar que para desplazamientos muy pequeños el sistema se comporta similar al caso en que está detenido.

Para la tercera fracción, podemos notar que los valores de las dosis disminuyen con respecto a los medidos en la primera y segunda fracción, debido a que al ser mayor el desplazamiento, el detector se encuentra fuera del campo de tratamiento en algunos intervalos tiempo durante el proceso de irradiación.

4.1.2.3 Comparación entre las dosis medidas y las planificadas

En este segundo montaje, podemos comparar las dosis medidas con las esperadas del sistema de planificación.

Dosímetros			Dosis medidas (%)			Dosis SP (%)	Diferencias (%)		
Canal	Color	Fc (mV/cGy)	S/M	Mov. 0,4	Mov. 2,8		S/M	Mov. 0,4	Mov. 2,8
1	Morado	1,061	90,72	90,53	83,55	85,10	5,61	5,42	1,55
2	Verde	1,087	16,01	20,98	15,13	8,40	7,61	12,58	6,73
3	Azul	1,065	91,93	75,87	56,48	76,70	15,23	0,83	20,22
4	Rojo	1,073	98,79	100,65	98,14	94,30	4,49	6,35	3,84
5	Amarillo	1,057	26,87	26,73	20,01	28,80	1,93	2,07	8,79

Tabla 12: Comparación entre la dosis medida y la estimada por el sistema de planificación.

Las dosis medidas para las fracciones 1 y 2, deberían resultar más cercanas a la dosis calculada por el sistema de planificación, debido a que los valores de desplazamientos son menores al utilizado en el proceso de simulación, de esta manera, los mosfet se encuentran dentro del volumen planificado, manteniéndose siempre dentro del campo de tratamiento durante la irradiación; a diferencia del caso en que se usa un desplazamiento de 2,8 cm. Sin embargo, los valores medidos para las dos primeras sesiones se encuentran fuera de tolerancia, esto puede ser resultado del desplazamiento de los detectores dentro del maniquí, ya que al ser el área de detección tan pequeña, cualquier variación de la posición del mismo afectara en gran medida los valores registrados. Recordemos que en este montaje los detectores estuvieron presentes antes de la simulación, estando expuestos a muchos factores que podían provocar el desplazamiento de los mismos dentro del maniquí.

Es importante que para ninguno de los dos planes de tratamiento realizados, las dosis en medula y estomago superan el valor establecido como punto de dosis máxima, es decir, 1800 y 3000 cGy respectivamente, como dosis total de las tres sesiones de tratamiento.

Para un paciente real, la dosis en medula será calculada por el sistema de planificación tomando en consideración que ésta se encuentra dentro del cuerpo vertebral (óseo). Sabemos la atenuación de la radiación está directamente relacionada con las unidades de Hounsfield (HU), y en el caso de los huesos, según su estado de calcificación, los valores se encuentran entre 100 HU y 500 HU, presentando valores de atenuación positivos que se traducen en una variación en la dosis depositada en la región anatómica (medula) al comparar con un escenario en el que estas estructuras no estuviesen presentes, como es el caso del maniquí abdominal utilizado. De esta manera, en el maniquí que se utilizó para este trabajo, la dosis en medula está siendo sobrestimada debido a la ausencia de los cuerpos vertebrales, por lo que en un paciente real la dosis depositada en medula debe ser menor a la registrada por el detector.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

- La determinación de la dosis absorbida en agua para haces de fotones de 6 MV, usando una cámara de ionización y empleando las recomendaciones del protocolo de la OIEA TRS-398, previa a la caracterización de los mosfet, permite reducir la incertidumbre en la dosimetría, disminuyendo las desviaciones entre la dosis prescrita y la dosis administrada al volumen blanco. Esto es absolutamente necesario cuando se aplican nuevas técnicas, como la radioterapia 4D e hipofraccionamiento, las cuales exigen una elevada exactitud en el suministro de la dosis.
- Las medidas obtenidas en los dos montajes realizados demostraron la eficiencia del maniquí construido, esto se debe principalmente a que el material usado para su construcción se caracteriza por tener una densidad másica equivalente al tejido humano. Una ventaja importante del material es que, debido a la forma en que la mezcla es preparada, se pueden fabricar volúmenes de geometrías irregulares, pudiendo utilizarse en la construcción de maniqués de cualquier parte de la anatomía humana.
- La base para simulación de tratamiento con movimiento horizontal construida permite la implementación de técnicas de radioterapia 4D, en cuanto a la recreación del movimiento respiratorio del paciente durante los procesos de simulación y entrega de tratamiento radiante. Esta base cuenta con 9 posiciones que definen 9 posibles desplazamientos, de esta manera, podemos mantener un valor de desplazamiento con el fin de representar el caso de un paciente con un patrón respiratorio regular que se conserva durante la simulación y entrega de tratamiento. El caso contrario, un paciente con un patrón respiratorio irregular, puede ser representado al variar las posiciones de desplazamiento durante la entrega de tratamiento, permitiendo estudiar el efecto de estas variaciones en la dosis planificada.

- Con la aplicación del protocolo utilizado, altas dosis son concentradas en el volumen tumoral, mientras que la dosis en órganos a riesgo, como medula y estomago se mantienen por debajo del punto de dosis máxima. En el caso de medula, para ambos planes de tratamiento la dosis total en las tres sesiones estuvo por debajo de los 1800 cGy, mientras que para estomago la dosis total en las tres sesiones de tratamiento fue menor a 3000 cGy.
- Al mantener el sistema de movimiento en una posición fija, se obtienen valores de dosis fracción similares en las tres sesiones de tratamiento, evidenciándose la importancia de un sistema de inmovilización eficiente que permita conservar, durante la entrega de tratamiento, las condiciones presentadas en la simulación, y que fueron tomadas en cuenta durante la planificación, permitiendo de esta manera, la entrega eficaz de la dosis planificada en cada sesión de tratamiento.
- Cuando se varían las posiciones del sistema de desplazamiento para cada sesión de tratamiento, con el fin de recrear el caso de un paciente con un patrón respiratorio irregular, se observa que cuando el desplazamiento es menor al usado durante la simulación, el valor de la dosis medida es mayor al valor de dosis medido obtenido al utilizar un desplazamiento mayor que el usado durante la simulación. Esto se debe a que, al ser mayor el desplazamiento, el detector se encontrara fuera del campo de tratamiento en algunos intervalos tiempo durante el proceso de irradiación, contrario a lo que ocurre cuando el desplazamiento es menor al usado en la simulación, en donde el detector se mantiene dentro del campo durante la entrega de tratamiento.
- La colaboración del paciente es indispensable, en cuanto a conservar una respiración constante y pausada, permitiendo la reproducción de las condiciones tomadas en cuenta durante el proceso de planificación, y de esta manera mantener las restricciones impuestas por el volumen de blanco interno (ITV).
- La inmovilización del paciente juega un papel fundamental en la entrega de tratamiento, por lo que debe ser lo más confortable posible. En este sentido, el paciente debe adecuarse en el dispositivo inmovilizador (colchón) de la forma más cómoda permitida, esto disminuye la introducción de variaciones en el posicionamiento durante el proceso de irradiación.

- Las diferencias obtenidas entre la dosis medida y la planificada se encuentran dentro de tolerancia e indican la importancia de las referencias del isocentro marcadas en el maniquí, sin embargo, en un paciente real, debido al sistema de inmovilización utilizado, la colocación de marcas no es posible, por lo que, el uso de una estrategia de imagen guiada en la sala de tratamiento es de gran importancia, ya permite la corrección de cualquier variación antes de la entrega del tratamiento radiante, asegurando la reproducibilidad del tratamiento y manteniendo la zona de irradiación dentro del campo.
- Los valores que resultaron fuera de tolerancia pueden ser consecuencia del desplazamiento del detector dentro del maniquí, ya que al ser su área de detección tan pequeña, cualquier variación en la posición del mismo afectara en gran medida los valores registrados.

CAPITULO VI

RECOMENDACIONES

El maniquí utilizado puede ser perfeccionado, de esta manera, es recomendable;

- La introducción de estructuras, como por ejemplo los cuerpos vertebrales, para estimar de una forma más realista la dosis depositada en medula.
- Seccionarlo, con el fin de optimizar el proceso de colocación de los detectores dentro del mismo, y de esta manera evitar cualquier variación en la posición de los mismos durante la irradiación, que afecta en gran medida los valores de dosis registrados, traduciéndose en una gran discrepancia entre la dosis medida y la planificada.

Por otro lado, la base para simulación de tratamiento con movimiento horizontal puede ser mejorada;

- Mediante la construcción de un sistema remoto que permita variar los desplazamientos dentro de una sesión de tratamiento, permitiéndonos estudiar el efecto en la dosis planificada en aquellos casos donde el paciente mantiene un patrón respiratorio regular durante la sesión pero este es interrumpido por intervalos de tiempo donde se presentan patrones irregulares, por ejemplo, que el paciente realice una breve inspiración profunda.
- Incluyendo un desplazamiento en otra dirección, con el fin de que pueda ser utilizada para evaluar las técnicas de radioterapia 4D e hipofraccionamiento en otros sitios anatómicos por ejemplo, pulmón, donde el desplazamiento no es solo en la dirección cráneo-caudal (desplazamiento horizontal) sino en la dirección superior-inferior (desplazamiento vertical).

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Jiang Steve, RADIOTHERAPY OF MOBILE TUMORS. Seminars in Radiation Oncology 16: 239-248, 2006.
- [2] Rietzel Eike, Chen George y otros, FOUR DIMENSIONAL IMAGE-BASED TREATMENT PLANNING: TARGET VOLUME SEGMENTATION AND DOSE CALCULATION IN PRESENCE OF RESPIRATORY MOTION. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 61, No. 5, pp. 1535-1550,2005.
- [3] Balter James, Ten Randall, y otros, UNCERTAINTIES IN CT- BASED RADIATION THERAPY TREATMENT PLANNING ASSOCIATED WITH PATIENT BREATHING. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol. 36, No. 1, pp. 167-174,1996.
- [4] Castellanos M., Lacorneire T. y otros, SISTEMAS DE CONTENCIÓN DE ÓRGANOS EN MOVIMIENTO: RADIOTERAPIA ADAPTADA A LA RESPIRACIÓN. Trabajo presentado en las Terceras Jornadas Oncológicas Internacionales, Madrid 17-19 de junio 2004.
- [5] Vauthey Jean-Nicolas, Hoff Paulo, Audisio Riccardo and Poston Graeme. LIVER METASTASES. Springer Science, 2008.
- [6] Kuvshinoff Boris and Fong Yuman. SURGICAL THERAPY OF LIVER METASTASES. Seminars in Oncology, Vol. 34, pp. 177-185, 2007.
- [7] Topkan Erkan, Onal Huseyin Cem, and Yavuz Melek Nur. MANAGING LIVER METASTASES WITH CONFORMAL RADIATION THERAPY. J. Support Oncology, Vol. 6, pp. 9-13, 2008.
- [8] Shirato Hiroki, Seppenwoolde Yvette, Kitamura Kei, Onimura Rikiya, and Shimizu Shinichi. INTRAFRACTIONAL TUMOR MOTION: LUNG AND LIVER. Seminars in Radiation Oncology, Vol. 14, N° 1, pp. 10-18, 2004.

[9] Chen George, Kung Jong, and Beaudette Kevin. ARTIFACTS IN COMPUTED TOMOGRAPHY SCANNING OF MOVING OBJECTS. *Seminars in Radiation Oncology*, Vol. 14, N° 1, pp. 19-26, 2004.

[10] Purdy James. CURRENT ICRU DEFINITIONS OF VOLUMES: LIMITATIONS AND FUTURE DIRECTIONS. *Seminars in Radiation Oncology*. Vol. 14, N° 1, pp. 27-40, 2004.

[11] Bortfeld, Thomas; Jiang Steve, and Rietzel Eike. EFFECTS OF MOTION ON THE TOTAL DOSE DISTRIBUTION. *Seminars in Radiation Oncology*, Vol. 14, N° 1, pp. 41-51, 2004.

[12] Keall Paul. 4-DIMENSIONAL COMPUTED TOMOGRAPHY IMAGING AND TREATMENT PLANNING. *Seminars in Radiation Oncology*, Vol. 14, N° 1, pp. 81-90, 2004.

[13] AN OVERVIEW OF HYPOFRACTIONATION AND INTRODUCTION TO THIS ISSUE OF SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY. *Seminars in Radiation Oncology*, Vol. 18, N° 4, pp. 215-222, 2008.

[14] Wagman Raquel, Yorke Ellen, Ford Eric, Giraud Philippe, Mageras Gikas, Minsky Bruce and Rosenzweig Kenneth. RESPIRATORY GATING FOR LIVER TUMORS: USE IN DOSE ESCALATION. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 55, N° 3, pp. 659-668, 2003.

[15] Debois J. M., Tx Nx M1 THE ANATOMY AND CLINICS OF METASTATIC CANCER. Chapter 2, pp. 54-66, Kluwer Academic Publisher, 2002.

[16] M. T. Lee, K. K. Brock, L. A. Dawson. MULTIMODALITY IMAGED-GUIDED RADIOTHERAPY OF THE LIVER. Princess Margaret Hospital, University of Toronto. *Imaging decisions*, 1/2008.

[17] Schefter Tracey; Kavanagh Brian; Timmerman Robert. A PHASE I TRIAL OF STEREOTACTIC BODY IRRADIATION THERAPY (SBRT) FOR LIVER

METASTASES. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 62, N° 5, pp. 1371-1378, 2005.

[18] Zambrano Yulmaris. IMPLEMENTACION DE LA TECNICA DECUBITO PRONO PARA TRATAMIENTO DE MAMA TIPO PENDULO. MEDICIONES CON ARREGLO PLANAR Y DOSIMETRIA IN VIVO CON DETECTORES TIPO MOSFET. Trabajo de Grado de la Universidad Central de Venezuela para optar al Grado de Magister Scientiarum en Ciencias, Mayo 2009.

[19] Aguirre Laura. UTILIZACION DE MANQUI Y DETECTOR DE DIAMANTE PARA LA COMPROBACION DE DOSIS EN TRATAMIENTO DE RADIOCIRUGIA CON CONOS. PRUEBAS AL SISTEMA DE PLANIFICACION Y CALCULO DE DOSIS. Trabajo Especial de Grado de la Universidad de Los Andes para optar al título de Licenciado en Física, Marzo 2008.

[20] Baisden Joseph, Reish Andrew, Sheng Ke, Larner James, Kavanagh Brian, and Read Paul. DOSE AS A FUNTION OF LIVER VOLUME AND PLANNING TARGET VOLUME IN HELICAL TOMOTHERAPY, INTENSITY-MODULATED RADIATION THERAPY-BASED STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY FOR HEPATIC METASTASES. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 66, N° 2, pp. 620-625, 2006.

[21] Núria Jornet I Sala. CALIBRACION Y APLICACIONES A LA DOSIMETRIA IN VIVO EN PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTOS CON RADIOTERAPIA EXTERNA. Tesis Doctoral en Física, Universidad de Barcelona, Mayo 2001.