



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO OD

**RADIOTERAPIA ESTEREOTAXICA Y CONFORMAL
HIPOFRACCIONADA EN TUMORES DEL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

T E S I S D E P O S T G R A D O

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN

RADIO-ONCOLOGIA PRESENTA EL DR. GABRIEL ALEJANDRO

SANCHEZ MARIN

ASESORES DE TESIS:

DR. POMPONIO JOSE LUJAN CASTILLA

DR. LUIS GARCIA MUÑOZ

MÉXICO DF, NOVIEMBRE DE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RADIOTERAPIA ESTEREOTAXICA Y CONFORMAL HIPOFRACCIONADA EN TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

ASESORES DE TESIS

Dr. Pomponio J. Luján Castilla

**Jefe del Curso Universitario de Especialidad en Radio-Oncología HGM OD-UNAM
Jefe del Servicio de Radio-Oncología del HGM OD**

Dr. Luis García Muñoz

**Neurocirujano adscrito al Servicio de Neurocirugía Funcional, Estereotaxia y
Radiocirugía del HGM OD**

AGRADECIMIENTOS

A MEXICO Y SU SISTEMA NACIONAL DE SALUD. Por su infraestructura.

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO. Por ser la base de mi formación..

A MIS PADRES. Por su amor incondicional.

A LOS PACIENTES. Por ser el sustrato del conocimiento.

A MIS PROFESORES. Por su conocimiento y experiencia compartidos.

A TODOS LOS QUE HAN CONTRIBUIDO AL DESARROLLO DE LA RADIO-ONCOLOGIA EN EL MUNDO Y A TRAVEZ DE LA HISTORIA. Por generar el conocimiento.

DEDICATORIA

TABLA DE CONTENIDO

<i>APARTADO</i>	<i>PAGINA (S)</i>
TITULO Y ASESORES	2
AGRADECIMIENTOS	3
DEDICATORIA	4
TABLA DE CONTENIDO	5
INTRODUCCION	6-7
MARCO TEORICO	8-38
OBJETIVOS	39
DISEÑO DEL ESTUDIO	39
MATERIAL Y METODOS	40-48
RESULTADOS	49-52
DISCUSION	53-56
CONCLUSIONES	57-58
BIBLIOGRAFIA	59-62
AGRADECIMIENTOS FINALES	63

INTRODUCCION

Los tumores cerebrales constituyen una causa importante de morbimortalidad a nivel mundial, representando del 2-3% de las muertes por cáncer en países como Estados Unidos y Europa occidental. En México, de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de 2002, representan el 1.5% de la morbilidad y el 2.7% de la mortalidad del total de las neoplasias. Los estudios epidemiológicos a nivel mundial, reportan un aumento de la incidencia de los tumores cerebrales a partir de la década de los 90's, principalmente en la población mayor. Sin hasta ahora conocerse la causa específica, se piensa que puede atribuirse a cambios en la incidencia natural de los tumores, una mayor investigación de los mismos o bien al desarrollo de mejores técnicas de neuroimagen.

La biología tumoral de las neoplasias cerebrales, aunada a la compleja neuroanatomía y las características intrínsecas del tejido, plantean un marco de alta complejidad y constituyen un enorme reto terapéutico para las modernas técnicas de neurocirugía, por lo que ha sido necesaria la incorporación de nuevas modalidades de tratamiento como la radiocirugía, radioterapia estereotáxica y quimioterapia, en un intento de mejorar el control local y la sobrevida.

La radioterapia en el contexto de los tumores cerebrales, constituye una modalidad de creciente incorporación en los protocolos actuales de tratamiento. La utilidad demostrada se resume en 3 aspectos principales: primero, empleada como terapia primaria en lesiones pequeñas inaccesibles a cirugía ha demostrado un alto porcentaje de efectividad; segundo, como terapia adyuvante tanto en tumores benignos como malignos favorece de manera decisiva la posibilidad de control local y curación; y tercero, en el terreno paliativo constituye una modalidad altamente eficaz.

El continuo avance científico ha permitido una mayor comprensión de los aspectos moleculares y radiobiológicos de las neoplasias cerebrales, aspectos fundamentales que explican de forma más precisa el comportamiento del tejido tumoral y del tejido cerebral sano ante la radiación, permitiendo el desarrollo y experimentación,

sobre una base científica sólida, de nuevos esquemas de tratamiento abreviados o hipofraccionados planteados específicamente en base a la caracterización radiobiológica de los diferentes tejidos cerebrales blanco y el contexto particular de cada paciente. Aún más, en favor del conocimiento científico, el avance tecnológico en el campo de la irradiación terapéutica, ha impulsado la creación de las más actuales técnicas de tratamiento como la radioterapia conformacional en tercera dimensión y la radioterapia de intensidad modulada, basadas en modernos equipos de imagen y de tratamiento, que permiten un alto grado de precisión para conformar o modular la dosis de radiación en el tejido tumoral, respetando en el mayor grado posible el tejido sano y reduciendo de manera importante las complicaciones.

Con base en el marco anterior, el presente estudio fue trazado en un intento de reproducir en nuestros pacientes, una modalidad actual de tratamiento que ha tenido buenos resultados, y que se encuentra en fase experimental en varios centros oncológicos del mundo como es la radioterapia estereotáxica hipofraccionada, en un intento de mejorar la calidad de vida y/o curación de nuestros enfermos y a su vez generar la primera experiencia en la unidad de radioterapia del Hospital General de México. Los resultados obtenidos en este estudio inicial fueron satisfactorios y reproducen fielmente aquellos reportados en la literatura mundial.

MARCO TEORICO

LA DISCIPLINA DE LA RADIO-ONCOLOGIA

La Radio-Oncología, es la disciplina de la medicina humana interesada en la generación, conservación y aplicación del conocimiento de la etio-patogenia y tratamiento del cáncer y otras enfermedades, con especial interés en la aplicación terapéutica de la radiación ionizante. Es una disciplina que coexiste con áreas como la Física Médica y la Biología, y se encarga de la estimación del uso terapéutico de la radiación ionizante sola, o en combinación con modalidades terapéuticas como los fármacos, oxígeno o calor. Además está interesada en la investigación de los principios fundamentales de la biología del cáncer, la interacción biológica de la radiación con los tejidos sanos y malignos, y las bases físicas de la radiación terapéutica. Al ser un área en desarrollo, está interesada en la atención clínica, la investigación científica y la educación de profesionales en la disciplina.

La Radio-Oncología, es una modalidad clínica que aplica la radiación ionizante en el tratamiento de pacientes con neoplasias malignas y ocasionalmente también en enfermedades benignas. El principal objetivo consiste en administrar una dosis precisa de irradiación a un volumen tumoral definido, con el menor daño en lo posible al tejido sano que lo rodea, resultando en la erradicación del tumor, mayor calidad de vida y prolongación de la sobrevida. En adición al intento curativo, la radioterapia tiene un papel principal en situaciones como paliación o prevención de síntomas, alivio del dolor, preservación de la integridad esquelética y restauración de la función orgánica con mínima morbilidad.

Resulta de gran importancia para la Radio-Oncología, la integración con especialistas de otras disciplinas, en un intento de proporcionar la mejor atención y tratamiento posible en cada paciente. Los avances en el tratamiento del cáncer generados en las últimas décadas ponen de manifiesto cada vez más el concepto de la terapia multimodal, de la cual la radio-oncología es componente fundamental. Estos

avances han hecho posible que la curación sea ya una opción real en varios pacientes con cáncer. El avance científico y tecnológico han impulsado un gran desarrollo de la Radio-Oncología en las últimas 2 décadas, quizá más que cualquier otra área relacionada con la oncología, situándola en la actualidad como una disciplina en esplendor (1).

UNA PERSPECTIVA HISTORICA DE LA RADIOTERAPIA

La historia de la Radioterapia, al igual que ha sucedido con importantes descubrimientos de la humanidad, no se encuentra exenta del fenómeno de la casualidad. Su origen derivó a partir del hallazgo incidental de una nueva forma de energía desconocida hasta entonces, y generada a partir del estudio de un fenómeno físico sin relación alguna con el descubrimiento: los rayos “x”.

Fue Wilhelm Conrad von Rontgen nacido en Lenep, Alemania en 1845 , profesor de Física en Giessen en 1879 y en Würzburg en 1888, quien el viernes 8 de noviembre de 1895, mientras realizaba una investigación sobre los rayos catódicos, y haciendo pasar una corriente eléctrica a través de un tubo de Hittorf-Crookes al alto vacío, notó la presencia de un nuevo tipo de rayos con gran poder de penetración, que denominó entonces como rayos “x”, y a los cuales posteriormente se les daría su nombre: rayos rontgen (en inglés roentgen). Rontgen anunció su descubrimiento en diciembre de 1895 a la Sociedad de Würzburg, y su reporte apareció en *McClure's Magazine* en abril 1896, titulado como “ *Una nueva clase de rayos*”. Como resultado de lo anterior, recibió el Premio Nobel de Física en 1901 por el Presidente de la Real Academia de Ciencias de Suecia, C.T. Odner que en su discurso comentó el enorme potencial diagnóstico y terapéutico de esta nueva forma de energía:

“ La Academia condecora con el Premio Nobel de Física a Wilhelm Conrad Rontgen por su descubrimiento de los rayos x. Constituyen una nueva forma de energía hasta ahora desconocida, y han recibido el nombre de “rayos” por su característica de propagarse en línea recta al igual que la luz. No hay duda que traerá muchos

beneficios a la ciencia física, cuando esta extraña forma de energía sea lo suficientemente investigada. Recordando una de sus propiedades principales, es que muchos cuerpos permiten el paso de luz a través de ellos en grado variable, lo mismo que ocurre con los rayos x, pero con la diferencia de que algunos que son totalmente impenetrables a la luz, pueden ser penetrados fácilmente por los rayos x, mientras que otros cuerpos los detienen. Así por ejemplo, los metales son impenetrables; mientras que la madera, piel y otros materiales son penetrables, al igual que el tejido muscular de los organismos animales. Con estas características, es que han podido localizarse cuerpos extraños en el organismo, como balas o agujas, facilitando la práctica de la cirugía y además muchos casos de enfermedades de la piel como el lupus han sido tratadas exitosamente. Por todo lo anterior creemos que el descubrimiento de Rontgen traerá muchos beneficios a la humanidad”

Posterior al descubrimiento de Rontgen, Henri Becquerel en sus estudios comprobó que esa misma clase de rayos eran emitidos espontáneamente y de forma continua por el uranio, con lo cual fue descubierta la radioactividad. Al mismo tiempo en Paris, Marie Curie en su estudio de los minerales y su esposo Pierre Curie, descubrieron el polonio en julio de 1898 y en diciembre del mismo año el radio.

Posterior a estos descubrimientos, varios avances clínicos y tecnológicos se desarrollaron rápidamente, incluso más aún que las bases biológicas del conocimiento. El primer reporte del uso terapéutico de los rayos x, tuvo lugar el 29 de enero de 1886, en un paciente con carcinoma de mama y posteriormente en 1899 se reporta el primer caso de curación que consistió en un epiteloma de células basales. Sin embargo la radioterapia como disciplina médica, trazo sus inicios en el Congreso Internacional de Oncología en Paris en 1922, cuando Coutard y Hautant presentaron la evidencia de la curación de un cáncer avanzado de laringe.

La dramática respuesta inicial observada en los tumores superficiales hizo creer que se había encontrado la cura del cáncer, sin embargo surgió el pesimismo cuando ocurrieron recaídas tempranas y aparecieron las secuelas en tejidos normales. Los tratamientos a menudo implicaban exposiciones únicas y masivas a la radiación, y los pacientes que sobrevivían desarrollaban complicaciones mayores. Lo anterior pudo haber motivado el abandono de la radioterapia, a no ser por los estudios de Claude

Regaud y Henri Coutard que en 1934 descubrieron que la administración de dosis fraccionadas de radiación (a diferencia de las grandes dosis únicas) podía lograr las mismas respuestas del tumor sin daño importante a los tejidos sanos. Este principio del tratamiento fraccionado constituye la base de los tratamientos actuales de radioterapia.

A la par de los avances clínicos se desarrollaron instrumentos de medida para la radiación y se establecieron las unidades de medición de la misma. En 1928 fue aceptado el roentgen como unidad de medida de rayos x y rayos gamma; y fue hasta 1953 que la Comisión Internacional de Unidades Radiológicas (ICRU) estableció el rad como la unidad de dosis absorbida, que posteriormente sería reemplazado por el centigray (cGy).

Con el tiempo, la radiación ionizante se hizo más precisa, se desarrollaron fotones de alta energía, y electrones y al mismo tiempo los sistemas de planeación y administración del tratamiento se hicieron más exactos y reproducibles. Los avances en la tecnología electrónica y de cómputo, fueron adaptados al desarrollo de sofisticados sistemas de planeación y tratamiento, conduciendo al desarrollo de las técnicas actuales de radioterapia conformal en tercera dimensión y radioterapia de intensidad modulada (1,2).

IRRADIACION ESTEREOTAXICA

Fue a partir del primer tratamiento administrado por el Dr. Leksell en 1951, que ha habido importantes avances en el campo de la irradiación estereotáxica. El desarrollo tecnológico ha permitido la creación de sofisticados equipos de imagen, así como de equipos de tratamiento de alta precisión que han impulsado la evolución continua de las modernas técnicas de radioterapia. Los avances en neuroimagen y sistemas de planeación, han ayudado a mejorar la delimitación del volumen blanco y minimizar las dosis a tejidos sanos; mientras que los resultados del tratamiento y toxicidad han permitido definir las dosis empleadas en radiocirugía, y ha establecer el importante rol que tiene la Irradiación Estereotáxica Fraccionada (3).

La radiocirugía estereotáxica fue descrita por primera vez en 1951 por Lars Leksell, como un tratamiento para blancos intracraneales mediante una dosis única alta de radioterapia, protegiendo el tejido cerebral normal y empleando un sistema estereotáxico para localización e inmovilización precisas. El término estereotaxia, acuñado de forma “artificial” deriva de la palabra griega “estereo” que significa sólido y “tactico”, palabra derivada del latín, que significa tocar. La meta principal de cualquier técnica estereotáxica, que consiste en relacionar la localización de un blanco a un sistema Cartesiano tridimensional, fue descrita por primera vez por Horsley y Clarke en 1908. Cuarenta años después Spiegel y Wycis publicaron sus operaciones para control del dolor y trastornos psiquiátricos usando un estereoencefalotomo (4).

La Irradiación Estereotáxica (IE), es la administración de radiación altamente conformada a un volumen blanco definido estereotáxicamente, que resulta en una rápida caída de la dosis en los límites del campo. Los 2 principales métodos de IE son la irradiación intersticial estereotáxica, y la irradiación estereotáxica externa. La primera consiste en la aplicación de fuentes radioactivas definitivas o temporales, o bien la administración de electrones o fotones de baja energía de forma intraoperatoria; mientras que la segunda es una modalidad externa no invasiva. Cuando el total de la dosis se administra en una sola sesión, se denomina **Radiocirugía Estereotáxica (RCE)**; mientras que cuando es administrada en más de una fracción, se conoce como **Radioterapia Estereotáxica Fraccionada (REF)**.

La IE tiene un papel importante en el tratamiento de tumores cerebrales tanto benignos como malignos y el uso de REF permite un alto grado de conformación con un mínimo de toxicidad tanto aguda como crónica.(3,5). La aplicación tanto de RCE como de REF, requiere de un amplio y coordinado conocimiento multidisciplinario de las características anatómicas y condiciones cerebrales patológicas, así como de la disponibilidad de una u otra modalidad en cada institución. En la IE el volumen blanco no es físicamente removido del cerebro, sino expuesto a una dosis altamente focal de radiación, que produce una respuesta radiobiológica específica tanto en el tejido blanco como en el tejido que lo rodea. La selección de dosis es un proceso complejo basado en muchas variables como efecto biológico, exposición anterior a radiación, déficit neurológico previo y significado funcional en el tejido circundante (4).

EVOLUCION DE LA IRRADIACION ESTEREOTAXICA

Posterior a un periodo de estrecha investigación que inicio con el tubo de rayos X de ortovoltaje en 1951 y la investigación con protones, así como la primera generación de aceleradores lineales; Leksell y Larson iniciaron en 1967 los estudios clínicos con el uso de gamma knife.

El uso de protones inicio en la década de los 50's, las ventajas físicas y dosimétricas mostraron ser de utilidad tanto para el tratamiento de tumores malignos, como en RCE de pequeños blancos bien circunscritos. El alto costo y la complejidad fueron factores que limitaron su uso en RCE. Se estimó que en 1997, 2191 pacientes fueron tratados con haces de protones en 14 centros a través del mundo, de los cuales solo el 7% fueron con RCE y el resto con esquemas fraccionados.

Leksell y colaboradores fueron los primeros en emplear la radiocirugía con acelerador lineal. La idea fue pronto abandonada debido a que solo se disponía de fotones de baja energía y equipos de muy baja precisión. En los inicios de los 80's Barcia-Salorio, Betti, Colombo, Sturm y otros, desarrollaron equipos de radiocirugía adaptables a aceleradores lineales para producir haces finos colimados para RCE. A partir de entonces, las tecnologías con acelerador lineal han avanzado constantemente al incorporar y mejorar dispositivos de posicionamiento estereotáxico, así como métodos para medir la exactitud de sus componentes. La RCE basada en acelerador lineal, emplea múltiples arcos de radiación para dirigir el haz a un blanco definido en un espacio estereotáxico, reduciendo la dosis al tejido normal a límites aceptables. La mayoría de los sistemas actuales emplean colimadores de alta precisión, en combinación con técnicas tanto estáticas como dinámicas para administrar la radiación que entra al cráneo en diferentes puntos. En años recientes se han desarrollado técnicas que aumentan aún más la conformación de la dosis, como son la radioterapia conformal y de intensidad modulada. La RCE es ahora una importante herramienta para el tratamiento de lesiones vasculares, neoplasias y trastornos funcionales cerebrales, así como blancos extracraneales.

El desarrollo de la REF, que nace como una extensión de las técnicas de RCE para fraccionar el tratamiento de radiación, ha generado avances en la radioterapia convencional. En la REF el paso de la rápida caída de la dosis aunado a una precisa localización estereotáctica e inmovilización son aprovechadas para tomar ventaja de las diferencias biológicas de respuesta a la radiación, entre el tejido blanco y el tejido normal, utilizando múltiples fracciones.

La RCE y REF tienen el potencial de mejorar la dosis administrada en un 40-70% al reducir el volumen irradiado de tejido normal. Pueden constituir la única forma de tratar blancos grandes no esféricos, localizados en los primeros 5 mm de estructuras críticas, permitiendo una reducción adicional del 25% del volumen de tejido normal comprendido entre el 50-80% de las líneas de isodosis, así como un máximo de homogeneidad dentro del blanco (4).

OBJETIVOS Y PRINCIPIOS DE LA IRRADIACION ESTEREOTAXICA

Los objetivos principales de la IE independientemente de la modalidad empleada son los siguientes:

- a) Conformación de la dosis prescrita al volumen blanco.
- b) Rápida caída de la dosis fuera del volumen de tratamiento.
- c) Reposicionamiento exacto.

Para lograr esos objetivos se emplean múltiples haces no coplanares convergentes, para administrar la radiación a un blanco definido. Debe utilizarse la inmovilización estereotáctica para permitir la reproducibilidad del tratamiento, el reposicionamiento exacto y el empleo de un margen mínimo alrededor del blanco.

Independientemente de la técnica empleada, deben considerarse siempre 3 conceptos:

Primero, el volumen de tejido sano que recibe una dosis significativa, es directamente proporcional al tamaño del blanco y a la conformación de la isodosis.

Segundo, el uso de múltiples isocentros, puede aumentar la conformación, pero a expensas de la homogeneidad de dosis dentro del blanco.

Tercero, la importancia del fraccionamiento de dosis empleado en radioterapia convencional, aplica también a la IE (5).

ESQUEMAS DE FRACCIONAMIENTO EN IRRADIACION ESTEREOTAXICA

RADIOCIRUGIA ESTEREOTAXICA

La Radiocirugía Estereotáxica (RCE) es la administración altamente focal y dirigida estereotácticamente, de una dosis única y alta de radiación a un volumen blanco. Puede ser administrada mediante braquiterapia intersticial, intraoperatoria o con radioterapia externa, usando gamma knife (7), partículas cargadas (8), aceleradores lineales modificados (9) o mediante el acelerador lineal miniatura con brazo robótico (Cyberknife) (10). Este método se ha empleado en malformaciones arteriovenosas, tumores benignos pequeños, lesiones malignas y patologías funcionales, en donde se requieren dosis biológicamente altas para su tratamiento. Debe ser considerada solo en lesiones que midan menos de 4 cm (5).

RADIOTERAPIA ESTEREOTAXICA

Los resultados con radioterapia fraccionada en el tratamiento de enfermedades benignas y malignas, han definido la importancia que tiene el fraccionamiento para disminuir los efectos agudos y tardíos de la radiación. Los tratamientos con IE independientemente del grado de conformidad, incluyen siempre en zonas de altas dosis, a tejidos sanos u órganos críticos que potencialmente pueden causar morbilidad. El entendimiento de la importancia del fraccionamiento y la limitación de la radiocirugía, condujeron al desarrollo de la REF, que consiste en la administración de

radioterapia estereotáxicamente dirigida y altamente conformada, mediante fraccionamiento convencional (1.8-2 Gy por día para un tiempo total de 5-6 semanas). Proporciona la misma precisión en la localización del volumen blanco, inmovilización del paciente y distribución de dosis que la obtenida con radiocirugía; combinando la precisión del posicionamiento estereotáxico, con la ventaja radiobiológica del fraccionamiento. Por consiguiente, la administración de pequeñas fracciones diarias de radiación, puede ser más benéfica para el parénquima cerebral adyacente que constituye un tejido de respuesta tardía caracterizado por un índice α/β bajo. Esta técnica es posible realizarla con sistemas de planeación mediante acelerador lineal, partículas cargadas y Cyberknife. Para su administración se emplea un anillo estereotáxico no invasivo en cada sesión de tratamiento, razón por la cual su uso no es factible con gamma knife que requiere de la colocación invasiva del anillo estereotáxico en cada sesión. Se aplica principalmente en el tratamiento de tumores cerebrales tanto malignos como benignos.

A la fecha varias instituciones han reportado su experiencia preeliminar con REF. Los resultados a corto plazo parecen ser comparables a los logrados con RCE; sin embargo se requiere de un mayor seguimiento para determinar el verdadero impacto de la modalidad. Debido a que muchas de las lesiones irradiadas con REF son relativamente grandes, menos esféricas y están más próximas a estructuras de riesgo del sistema nervioso central como el quiasma óptico y tallo cerebral, las opciones disponibles de radioterapia conformal facilitan su empleo (3,5).

La comparación y diferencias básicas entre RCE y REF se resumen en la Tabla 1.

TABLA 1. Comparación entre radiocirugía y radioterapia estereotáxica (3).

Parámetro	Radiocirugía Estereotáxica	Radioterapia Estereotáxica
Tamaño de la lesión	< 4 cm de diámetro máximo	< 4 cm de diámetro máximo
Inmovilización	Anillo rígido fijo a la cabeza	Marco removible no invasivo
Fraccionamiento	Dosis única	Tratamiento fraccionado
Mecanismo	Explotación de las diferencias en patrones de distribución de dosis	Explotación de las diferentes radiosensibilidades (tejido normal vs volumen blanco)

RADIOTERAPIA ESTEREOTAXICA HIPOFRACCIONADA

Mientras la REF emplea el fraccionamiento convencional diario de 1-8-2 Gy por día para un curso de 5-6 semanas, la Radioterapia Estereotáxica Hipofraccionada (REH), administra el curso total de tratamiento empleando un esquema de hipofraccionamiento. Actualmente existen varios esquemas de hipofraccionamiento, algunos de los más usados son 25 Gy en 5 fracciones consecutivas diarias (11), 20 Gy en dosis semanales de 4-5 Gy (12) y 24 Gy en 3 fracciones de 8 Gy administradas en 1 día (13). El uso racional de los diferentes esquemas de fraccionamiento, se basa en el empleo de modelos matemáticos, el más usado de ellos, el modelo lineal cuadrático. Dado que no es posible la comparación y cuantificación de la efectividad biológica entre los diferentes esquemas de fraccionamiento, se debe confiar en los estudios clínicos que apoyan el uso de REH. Debido a la experiencia clínica limitada con esta modalidad en el tratamiento de tumores malignos, benignos y malformaciones arteriovenosas, en la actualidad esta modalidad se considera en investigación clínica. En el caso de tumores malignos que son demasiado grandes para sobredosis con radiocirugía estereotáxica, el uso de REH proporciona paliación de síntomas al tiempo que limita la toxicidad aguda (5).

TABLA 2. INDICACIONES COMUNES PARA LOS DIFERENTES TIPOS DE IRRADIACION ESTEREOTAXICA (5).

	Indicaciones	Contraindicaciones
Radiocirugía Estereotáxica	MAV Metástasis cerebrales Gliomas de alto grado Adenoma pituitario (funcionante) Schwanoma vestibular (pequeño) Meningioma Neuralgia del trigémino	Lesiones que involucran estructuras críticas como aparatos ópticos o tallo cerebral. Lesiones > 3 cm de diámetro.
Radioterapia Estereotáxica	Schwanoma vestibular Schwanoma no vestibular Meningioma Craniofaringioma Adenoma pituitario funcionante y no funcionante	-
Radioterapia Estereotáxica Hipofraccionada	Glioma de alto grado Metástasis cerebrales Schwanoma vestibular (*) MAV (*)	-

(*) En investigación

TECNICAS PARA CONFORMACION DEL HAZ EN IRRADIACION ESTEREOTAXICA BASADA EN ACELERADOR LINEAL

Existen 3 técnicas para irradiación estereotáxica basada en acelerador lineal:

- a) Arcos con colimadores circulares.
- b) Campos estáticos fijos.
- c) Arcos con micro colimador micro-multihojas dinámico.

Las ventajas y limitaciones de cada técnica dependen de la forma y tamaño del volumen blanco y SU disponibilidad en cada institución. Estas 3 técnicas son aplicables tanto a RCE como REF (9,14,15) (Figura 1).

Figura 1. Sistemas de Irradiación Estereotáxica.

Arcos con Colimador Circular

Con esta técnica, el paciente se mantiene estático en la mesa mientras el gantry se mueve a través de un arco establecido. La radiación se administra a través de múltiples arcos no coplanares de intensidad uniforme. Cada arco es administrado en una determinada posición de la mesa y esta determinado por un ángulo de inicio y fin. Todos los arcos convergen en el volumen blanco. El número de arcos depende del tamaño, localización, forma de la lesión y presencia de estructuras críticas vecinas. En general se emplean de 3-6 arcos para cada isocentro. En lesiones grandes y/o irregulares

se requieren múltiples isocentros para conformar la dosis al volumen blanco a expensas de la homogeneidad de dosis. La conformación del haz se lleva a cabo mediante colimadores circulares fijos que miden de 4-50 mm. La conformación es mayor para el tratamiento de lesiones esféricas y elípticas, y menor que la técnica de campos fijos, para lesiones muy irregulares.

Campo Estático Fijo

Con esta técnica la posición del paciente y el gantry se mantienen fijas durante el tratamiento. Se emplea un determinado número de campos fijos, no coplanares para irradiar el blanco; todos los campos tienen el mismo isocentro y son uniformes en intensidad. Tradicionalmente la forma del haz se logra a través de colimadores adaptados a la forma. Actualmente pueden emplearse colimadores multihojas o microcolimadores multihojas, en los cuales el ancho de las hojas varía de 1.5–6mm. La distribución de dosis al volumen blanco, incluyendo la homogeneidad de dosis, es superior con el micro-colimador. Los colimadores conforman el haz de acuerdo a la lesión y en una determinada dirección, a través de un conjunto de varias hojas estrechas. En lesiones grandes e irregulares la homogeneidad en la distribución de dosis puede lograrse con un isocentro al aumentar el número de campos estáticos.

Arcos con Microcolimador-multihojas Dinámico

En la irradiación estereotáxica dinámica tanto la mesa como el gantry se mueven simultáneamente en coordinación durante el tratamiento. Mientras el gantry se mueve, la hojas del microcolimador están en continuo movimiento y se ajustan dinámicamente a la forma del blanco de acuerdo al ángulo de visión. Con esta técnica, se requiere de un solo isocentro para conformar la dosis alrededor del blanco, aún en lesiones irregulares. Se requiere de un software especial para cubrir y controlar el movimiento de las hojas en relación al ángulo de gantry (5).

PROCEDIMIENTO DE RADIOTERAPIA ESTEREOTAXICA

Mientras que la RCE requiere de la fijación de un anillo estereotáxico a la tabla externa del cráneo, la REF al ser una técnica que emplea un fraccionamiento diario convencional, utiliza un marco de estereotaxia no invasivo, removible, y de recolocación precisa que se complementa con un molde facial parcial que proporciona posicionamiento e inmovilización. Otros sistemas de inmovilización estereotáxica empleados, son los moldes faciales individualizados de material termoplástico, y marcos que emplean los conductos auditivos y la glabella nasal como sistemas de fijación mecánica de 3 puntos (Figuras 2 y 3).

Figura 2. Sistema de inmovilización en REF.

Figura 3. Máscara inmovilizadora en Radioterapia Conformal.

Son 2 los propósitos para el uso del marco de estereotaxia. Primero, se emplea para establecer una relación espacial con el volumen blanco, que es fundamental en la planeación del tratamiento, y segundo, se emplea para inmovilizar al paciente y asegurar la mayor reproducibilidad diaria del tratamiento. Una vez colocada la máscara y el marco, se fija a él una caja localizadora y se realiza un estudio de tomografía de alta resolución con cortes finos. Esta caja localizadora al contar con puntos de referencia, define un sistema de coordenadas Cartesianas de forma tal, que cualquier punto del

cerebro puede ser referenciado con precisión. Las distancias anterior y lateral del volumen blanco al centro del localizador definen las coordenadas “x” y “y” respectivamente. La caja localizadora cuenta con 3 barras metálicas dispuestas en forma de N, que producen 3 sets de marcas fiduciaras en cada corte tomográfico. Las distancias entre las marcas diagonal media y vertical, definen la orientación espacial de cada corte en el marco estereotáxico, y establecen la coordenada “z” o vertical. De esta forma cualquier plano de corte a través de esos indicadores genera un único set de intersecciones (Figura 4).

Para la etapa de planeación de tratamiento, las imágenes adquiridas de tomografía son transferidas electrónicamente a un sistema de planeación, que se encarga de referenciar las imágenes tomográficas al marco estereotáxico. El siguiente paso consiste en la delimitación del volumen blanco y estructuras críticas por parte del Médico, en base a lo cual el departamento de Física procede a la elaboración del plan de tratamiento. Posterior a la definición del volumen blanco, colocación del isocentro, selección de colimador, definición de campos y optimización de dosis, se lleva a cabo el análisis y elección del plan de tratamiento. Los objetivos consisten en lograr la mayor conformación al volumen blanco, minimizando la dosis al tejido cerebral normal y alcanzar la mayor homogeneidad de dosis dentro del blanco.

El requerimiento más importante previo a la administración del tratamiento, consiste en lograr la estabilidad mecánica y la máxima exactitud del isocentro. Para ello el primer paso es la colocación del dispositivo de estereotaxia y posteriormente una serie de procedimientos de verificación: alineación del isocentro, posicionamiento del volumen blanco coordinado al isocentro, alineación de láseres y transferencia de la alineación coordinada al entorno del paciente. Finalmente se obtienen placas radiográficas para verificar y documentar la exactitud del isocentro mecánico, y una vez corroborado se procede a la ejecución del plan de tratamiento que converge en un volumen circunscrito intracraneal. Este procedimiento es de tipo ambulatorio y el número de sesiones dependerá del fraccionamiento seleccionado (5) (Figura 5).

Figura 4. Adquisición de tomografía con el sistema de estereotaxia.

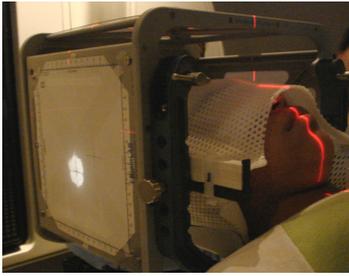


Figura 5. Verificación del plan de tratamiento.

VOLUMENES E INDICES DE PLANEACION EN RADIOTERAPIA

En el tratamiento de los tumores con radiación ionizante, debe siempre considerarse la posibilidad de extensión subclínica del mismo, conocida como enfermedad microscópica, además de tener un claro conocimiento de la tolerancia de los tejidos normales a la radiación, sabiendo siempre que la tolerancia de los mismos es inversamente proporcional al volumen irradiado.

En base a lo anterior, la Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación (ICRU) generó en su reporte número 50, las definiciones de términos y conceptos de los volúmenes de tratamiento y márgenes en radioterapia (16):

1. Volumen Tumoral Grueso (GTV). Denota tumor demostrable, toda enfermedad voluminosa conocida, incluyendo los ganglios linfáticos regionales crecidos. En la determinación del GTV, es importante el empleo de tomografía axial computarizada o resonancia magnética para la correcta identificación de la máxima dimensión del volumen tumoral.
2. Volumen Blanco Clínico (CTV). Incluye el GTV más enfermedad subclínica (p. ej: volúmenes de tejido con sospecha de tumor).

3. Volumen Blanco Planeado (PTV). Denota el CTV e incluye márgenes de incertidumbre geométrica. Deben considerarse las inexactitudes en la colocación, el movimiento diario de los órganos y los movimientos respiratorios.

Por otra parte el RTOG ha definido 2 índices a los que deben ajustarse los tratamientos con IE:

1. Índice de conformidad. Es la relación entre el volumen del tejido sano y el PTV que reciben la dosis de prescripción, el cual debe de tener un valor ≤ 2 .

2. Índice de homogeneidad. Es la dosis dentro del volumen de tratamiento y se mide en función de la dosis máxima y dosis mínima administrada, debiendo de tener un valor ≤ 2 .

RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA

MODELO LINEAL CUADRÁTICO

En las últimas 2 décadas se han sucedido importantes avances en el área de fraccionamiento en radioterapia, a la par de nuevas aportaciones en el campo de la radiobiología. Las relaciones entre dosis total y dosis por fracción con respecto a los tejidos de respuesta aguda, tardía y los tumores, proporcionan la información básica requerida para optimizar la radioterapia de acuerdo a dosis por fracción y número de las mismas. Se dice que un esquema de radioterapia es equivalente a otro, cuando independientemente de la dosis y fraccionamiento empleados ambos tienen el mismo efecto biológico sobre los tejidos.

Han sido propuestos diversos modelos para evaluar la equivalencia biológica de varias dosis y esquemas de fraccionamiento. De todos ellos, el modelo Lineal Cuadrático (LQ) de sobrevida celular, es el más empleado para describir la relación que existe la dosis total isoefectiva y la dosis por fracción. Esta ecuación LQ, representa un

sólido modelo matemático para considerar el balance entre las reacciones agudas y tardías (y el efecto sobre el tumor) en relación a la dosis por fracción y dosis total. Constituye una de las más recientes aportaciones de la radiobiología a la terapia actual (17).

La curva de supervivencia lineal cuadrática está representada por la siguiente ecuación:

$$\text{Loge } S = \alpha D + \beta D^2$$

Donde α representa el componente lineal de muerte celular (primer orden, dosis-dependiente) y β el componente cuadrático (segundo orden, dosis-dependiente). Así, β representa el componente más reparable de daño celular (después de pocas horas) y α el no reparable. La dosis en que los 2 componentes de muerte celular son iguales constituye el índice α/β que se expresa en Gy. En general los tejidos de respuesta aguda que expresan el daño en un periodo de días a semanas posterior a la radiación, tienen un índice α/β elevado (8-15 Gy) mientras que para los tejidos de respuesta tardía que expresan el daño meses o años después de la radiación, el índice α/β es bajo (1-5 Gy) (1,17). Para la mayoría de los tumores al encontrarse en una etapa activa de proliferación, con niveles adecuados de oxigenación y rápida respuesta a la terapia, se consideran índices α/β semejantes, a los de tejidos normales de respuesta aguda, aunque existen algunas excepciones donde puede ser mayor o menor (18,19).

MODIFICACION DEL FRACCIONAMIENTO: HIPOFRACCIONAMIENTO

La óptima distribución de la dosis en el tiempo ha sido uno de los puntos de mayor interés a lo largo de la historia de la radioterapia y en donde ha habido progresos importantes en los últimos años. La evaluación clínica e implementación de esquemas modificados de fraccionamiento basados en razonamientos biológicos constituye un importante campo de investigación de la Radio-Oncología. Las relaciones entre dosis total y fraccionamiento para los tejidos de respuesta aguda y tardía, así como los tumores, proporcionan la información básica requerida para optimizar la dosis por fracción.

El fraccionamiento convencional consiste en la aplicación de dosis diarias de 1.8-2 Gy y 5 fracciones por semana. La dosis por semana es de 9-10 Gy. Dependiendo de la histología, tamaño del tumor y localización, la dosis total varía de 40-70 Gy. El fraccionamiento convencional fue desarrollado sobre bases empíricas y ha sido la forma principal de radioterapia curativa empleada en las décadas pasadas en América y Europa. Algunos tumores radiosensibles como los linfomas y seminomas, responden a dosis bajas de 45 Gy o menores, sin embargo algunos otros como el glioblastoma multiforme son altamente radioresistentes aún a dosis tan altas como 70 Gy.

El hipofraccionamiento es el uso de dosis por fracción mayores a 2 Gy; donde el número total de fracciones se reduce, de ahí el prefijo hipo. La consideración radiobiológica es que el hipofraccionamiento disminuye el índice terapéutico entre los tumores y tejidos de respuesta tardía, comparados con el fraccionamiento convencional dado en el mismo tiempo de tratamiento. Esta consideración dependerá del índice α/β del tumor, que es considerablemente más alto que para los tejidos de respuesta tardía; aunque existen excepciones para algunos tumores que tienen bajos índices α/β , como son el melanoma, liposarcoma, cáncer de próstata y algunas lesiones benignas del cerebro, donde el hipofraccionamiento puede ser tan bueno o incluso mejor que el fraccionamiento convencional.

El empleo de dosis únicas de radiación o el hipofraccionamiento con un menor número de fracciones, ha sido ampliamente usado en el campo de la radioterapia paliativa. Esos esquemas utilizan dosis más bajas que las empleadas en radioterapia curativa. Por esta razón, y debido a que los pacientes tienen una esperanza de vida limitada, el daño a tejidos de respuesta tardía es de poco interés. Un número importante de estudios aleatorizados han demostrado que el control sintomático posterior a esquemas paliativos hipofraccionados es comparable al que logran esquemas con mayor número de fracciones y además su conveniencia es mayor por el corto periodo de tiempo y ahorro de recursos. En la actualidad existe un creciente interés en el uso de esquemas hipofraccionados para escalamiento de dosis en el contexto de estudios clínicos de radioterapia conformal, evitando la necesidad de tiempos prolongados de tratamiento y conservando la efectividad del mismo (20).

ASPECTOS RADIOBIOLÓGICOS DEL TEJIDO CEREBRAL

La complejidad del tejido cerebral, con las diferentes estructuras que lo componen y su respuesta a la radiación, constituyen un aspecto de gran interés para la radiobiología moderna. En base a su comportamiento ante la radiación, como un tejido de respuesta tardía, se tiene categorizado al tejido cerebral como un tejido de respuesta tardía con un índice α/β de 2-3 Gy (21).

Los planes de tratamiento con radioterapia ya sea en dosis única, hipofraccionada, o con fraccionamiento convencional, deben siempre ajustarse a los valores de tolerancia de los diversos tejidos cerebrales, principalmente las estructuras de riesgo. Se tienen ya establecidas las cifras de tolerancia al fraccionamiento convencional, las cuales deberán adecuarse en base al modelo lineal cuadrático para conocer su equivalencia biológica de acuerdo al esquema empleado (hipo o hiperfraccionamiento). (Tabla 3)

TABLA 3. DOSIS DE TOLERANCIA DE LOS TEJIDOS CEREBRALES AL FRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL.

Estructura	T/D 5/5- Volumen		
	1/3	2/3	3/3
Cerebro	6000	5000	4500
Tallo cerebral	6000	5300	5000
Médula espinal	5000	5000	4700
Nervio óptico	-	-	5000

Dosis especificada en cGy.

TD5/5 se refiere a la probabilidad de causar 5% de morbilidad grave a 5 años.

Los diferentes tejidos blanco en RCE o REF, han sido agrupados en 4 categorías basadas en si el blanco constituye un tejido de respuesta aguda o tardía y si se encuentra contenido o bien rodeado de tejido normal.

1. Categoría I: Blanco de respuesta tardía dentro de un tejido normal de respuesta tardía. Un ejemplo de este tejido es la malformación arteriovenosa. En este caso ambos tejidos tienen un α/β bajo y están expuestos a la misma dosis de radiación.

2. Categoría II. Blanco de respuesta tardía rodeado por tejido normal de respuesta tardía. Ejemplo de este grupo son el meningioma y otros tumores que no invaden el parénquima cerebral. En este caso tanto el tejido blanco y el tejido normal son de respuesta tardía (α/β bajo) pero están expuestos a diferentes dosis de radiación. Interior a la periferia del blanco la dosis de RC (al meningioma) aumenta en unos pocos milímetros desde 20 y hasta 30-40 Gy dependiendo de la normalización, mientras que más allá de la periferia del blanco (tejido normal) la dosis cae en unos pocos milímetros a 5-10 Gy y más distal a niveles insignificantes. En base a la equivalencia de dosis biológica efectiva entre RCE y radioterapia fraccionada, es evidente que el meningioma ($\alpha/\beta=2-3$) experimenta el efecto radiobiológico de 100-200 Gy o más de radioterapia fraccionada, mientras que el tejido normal ($\alpha/\beta = 2$) a pocos milímetros del blanco experimenta el efecto radiobiológico de 10-30 Gy de radioterapia fraccionada.
3. Categoría III. Blanco de respuesta temprana dentro de un tejido normal de respuesta tardía. Un ejemplo es el astrocitoma de bajo grado en el que tanto células gliales normales y malignas residen dentro del volumen blanco. En este caso, el tejido blanco (α/β 10) y el tejido normal (α/β 2) están expuestos a la misma dosis de radiación.
4. Categoría IV. Blanco de respuesta temprana rodeado por tejido normal de respuesta tardía. Ejemplos de esta categoría son el glioblastoma y las metástasis, en que el tejido blanco contiene principalmente células malignas.

En base a lo anterior se puede anticipar que la RCE puede ser una estrategia adecuada sin ventaja alguna sobre el fraccionamiento convencional en las categorías 1 y 2. En la categoría 3 se predice un pobre índice terapéutico ya que en el volumen blanco coexisten tanto células normales como malignas y en la categoría 4, la muerte celular será mayor para células oxigenadas y menor en caso de células hipóxicas. No obstante estas posibles hipótesis, no existen a la fecha datos clínicos que apoyen completamente este concepto (3,22).

BASES PARA EL EMPLEO DE RADIOTERAPIA ESTEREOTAXICA HIPOFRACCIONADA EN TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La administración de radioterapia fraccionada en conjunción con métodos de localización estereotáxica, constituye una adecuada opción de tratamiento para una amplia gama de lesiones intracraneales tanto benignas como malignas, y es de particular utilidad en casos de lesiones grandes o cercanas a estructuras críticas como el quiasma óptico o tallo cerebral. En estas situaciones, pueden ocurrir complicaciones tardías derivadas del empleo de dosis altas únicas, no obstante que el volumen de tejido normal irradiado sea minimizado con un alto grado de conformación de dosis al volumen blanco. En base a consideraciones de dosis-volumen y el potencial efecto negativo de dosis altas únicas sobre el tejido normal, la RCE puede convertirse en un procedimiento arriesgado a medida que aumenta el diámetro del colimador. Contrario a esto, existen pocos casos reportados a la fecha de complicaciones derivadas del tratamiento con RTE, lo cual la convierte a esta modalidad en un procedimiento seguro y efectivo.

El beneficio de un determinado esquema de fraccionamiento, depende en parte de la forma relativa de la curva de sobrevida celular versus las curvas de dosis para el tumor y tejido sano. Una curva de sobrevida para dosis única con un hombro más ancho, ofrece una mayor reducción en la muerte celular cuando una dosis determinada es administrada en pequeñas fracciones. Cuando la curva de sobrevida para el tejido normal es significativamente más “curvada” (un hombro más ancho) que la del tumor, la administración de la dosis fraccionada generará una mayor muerte celular en el tumor con respecto al tejido normal. Sin embargo los tumores cuyo hombro en la curva de sobrevida celular es mayor (semejante al tejido normal) se verán “protegidos” con el empleo de fraccionamiento, requiriendo de una dosis total mayor para lograr un determinado nivel de muerte celular. Esta mayor dosis total resulta desventajosa para el tejido normal y disminuye el beneficio de una reducción en el tamaño de la fracción. En tal situación puede ser sensato utilizar mayor número de fracciones que las empleadas en el caso de tumores con un hombro pequeño en la curva de sobrevida. Así por

ejemplo, las curvas de sobrevida para las metástasis de melanoma han demostrado tener un hombro más amplio y por lo tanto serán mejor tratadas con grandes fracciones.

Los esquemas de fraccionamiento convencional han demostrado ser muy efectivos en REF. No existe evidencia de que el hipofraccionamiento sea más efectivo, pero en algunos tratamientos donde el riesgo de complicaciones se limita al tejido normal fuera del volumen blanco pueden beneficiarse de un aumento en el tamaño de fracción debido a la menor dosis total requerida. La posibilidad de usar fracciones grandes puede considerarse en aquellos casos tratados actualmente con una sola fracción, donde el aumento de esfuerzos y costos de un esquema de fraccionamiento convencional no está justificado; en vez de ello, estos pacientes pueden tratarse con esquemas que emplean un pequeño número de fracciones. Este tipo de tratamiento hipofraccionado es particularmente interesante en el caso de tumores no malignos, (tales como meningiomas, adenomas hipofisarios y neurinomas del acústico) cuyas curvas de sobrevida celular tienen un hombro más amplio que el de las lesiones malignas, y por lo tanto sufren un mayor daño al aumentar el tamaño de fracción. Parece lógico que el fraccionamiento óptimo para éstos tumores, cuyo índice α/β se encuentra entre el de los tumores malignos y las malformaciones arteriovenosas, se encuentre en un punto intermedio entre el largo número de fracciones y fracción única, empleados en tumores malignos y malformaciones arteriovenosas respectivamente (23).

En un estudio llevado a cabo por Vernimmen y Slabbert con la intención de conocer los índices α/β en blancos de radiocirugía, se determinó un α/β para meningiomas de base de cráneo de 3.7 y de 1.4 para los neurinomas acústicos, lo cual sugiere que dichas lesiones pueden ser mejor tratadas mediante esquemas de hipofraccionamiento (24).

APLICACIONES DE LA RADIOTERAPIA ESTEREOTAXICA EN LESIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El control local con radioterapia en tumores cerebrales benignos es muy alto. En estos pacientes, la dosis de radiación a tejidos no blanco debe limitarse a la menor extensión posible, para reducir la toxicidad a largo plazo que puede consistir en cuadros

de déficit de nervios craneales, disfunción neurocognitiva y desarrollo de una neoplasia secundaria. Por estas razones la irradiación estereotáxica representa una modalidad de tratamiento atractiva en la mayoría de pacientes con tumores cerebrales benignos (5).

SCHWANOMA VESTIBULAR.

Los objetivos del tratamiento del schwannoma vestibular, también conocido como neurinoma del acústico son lograr el control local (CL) y preservar la función de los nervios trigémino, facial, así como la audición. El empleo de técnicas de microcirugía ha logrado importantes avances en el tratamiento de esta entidad, sin embargo existe un riesgo de disfunción de nervios craneales relacionado al tamaño de la lesión, pudiendo ser hasta de un 62%. Este impacto significativo de la pérdida auditiva y parálisis facial sobre la calidad de vida ha estimulado el empleo de otras técnicas de tratamiento. El tratamiento con radiocirugía ha obtenido los mismos resultados en términos de CL que la cirugía, sin embargo el riesgo de complicaciones continúa siendo significativo. Por tal motivo, ha crecido el interés por la REF con la cual el promedio de complicaciones de nervios craneales se reporta del 0-7% (5). Wellner y colaboradores reportan en un análisis retrospectivo de 33 pacientes, sometidos a resección subtotal un control del 85% con un esquema de 45 Gy en fracciones de 1.8 Gy/día comparado contra 54% en los que no recibieron radioterapia (25). Chan y colaboradores reportan en un estudio de 70 pacientes con tamaño medio del tumor de 2.4 cm³ y dosis de 54 Gy con fraccionamiento de 1.8 Gy/día, un control local de 100 y 98 % a 3 y 5 años, periodo libre de resección a 3 y 5 años del 98 y 92%, así como preservación de nervios facial y trigémino a 3 años de 99 y 96% (26).

MENINGIOMAS

Los meningiomas son lesiones derivadas de la capa aracnoidea de las meninges. Representan del 20-25% de los tumores intracraneales. Generalmente son bien circunscritos y de lento crecimiento, sin embargo existen amplias variaciones en su historia natural y evolución, desde pequeños, indolentes y asintomáticos, hasta lesiones que comprometen los grandes vasos, nervios craneales, vías ópticas o comprimen estructuras vitales del cerebro, causando una gran morbilidad e incluso la muerte. Entre

el 90-95% de los meningiomas son benignos, el 5% son llamados atípicos y el 2-3% son claramente malignos. Las 2 últimas categorías requieren indiscutiblemente de una terapia agresiva combinada mediante cirugía y radioterapia, debido a su elevada y temprana tendencia a la recurrencia local. Para los meningiomas benignos la resección total constituye la mejor opción de tratamiento, sin embargo en muchas circunstancias no puede ser llevada a cabo debido a riesgos inaceptables en la morbilidad. Los casos de cirugía incompleta ocurren en el 20-40%. Los meningiomas reseçados subtotalmente tienen una elevada tendencia a progresar lo cual puede ocurrir varios años antes de presentar manifestaciones clínicas o radiológicas. (27). El papel de la radioterapia comenzó a debatirse en la década de los 70's y ya para los 80's los primeros estudios reportaron buenos resultados. Actualmente en la estrategia terapéutica de los meningiomas, la radioterapia se emplea en lesiones inaccesibles, pacientes con alto riesgo de recaída local o contraindicación de cirugía (28).

Los objetivos de la cirugía consisten en reducir los síntomas agudos causados por el efecto de masa, y obtener el CL mediante la escisión máxima minimizando las complicaciones a corto y largo plazo. Las metas de la IE, ya sea en forma de radiocirugía o radioterapia fraccionada, son el control a largo plazo y preservación de la función neurológica. La elección del tratamiento con cirugía, RCE o REF dependerá del tamaño y localización de la lesión.

El tratamiento estándar para pacientes con meningiomas intracraneales es la cirugía, debido a que esos tumores generalmente están bien demarcados y rara vez invaden el tejido adyacente normal. La supervivencia (SV) libre de progresión a 5 años después de resección completa es del 97%, y 40% posterior a resección subtotal. Los meningiomas de la base de cráneo, como el seno cavernoso y áreas petroclivales comúnmente rodean o infiltran estructuras críticas como el tallo cerebral, nervios craneales, quiasma óptico o arterias carótidas. En tales casos la resección total pocas veces es factible, sin causar una morbilidad significativa, por lo que la IE desempeña un papel importante. La RCE está indicada en lesiones pequeñas, no invasivas y separadas de nervios y quiasma óptico; mientras que en lesiones grandes, próximas a estructuras críticas, la REF ha demostrado ser más apropiada con el objetivo de lograr un elevado porcentaje de control local con mínima morbilidad. En meningiomas quirúrgicamente accesibles en áreas de convexidad y regiones parasagittales, la cirugía puede llevarse a cabo con mínima morbilidad, mientras que la radioterapia puede causar edema

peritumoral. En meningiomas de localización paraorbital que afectan el nervio óptico, la RCE está contraindicada, debido a que la dosis requerida para control local rebasa la tolerancia del nervio óptico, por lo que en tales casos se recomienda la REF (5).

Un estudio retrospectivo con RCE llevado a cabo en el Brigham and Women's Hospital en 56 pacientes con meningiomas de base de cráneo, tratados con acelerador lineal reportó un CL de 95% con dosis de 15 Gy (29) mientras que la experiencia con gamma knife ha reportado una SV libre de progresión actuarial de 98.5% y 97.2% a 5 y 10 años (30).

Las series de tratamiento con REF, han demostrado altas tasas de CL en el tratamiento de meningiomas. Debus y colaboradores reportaron los resultados de 189 pacientes con meningiomas de base de cráneo tratados con REF convencional, con una media de seguimiento de 35 meses, el CL fue de 97% a 5 años y las neuropatías preexistentes se resolvieron en 28% (31). Metellus y colaboradores realizaron un estudio comparativo entre RCE con gamma knife y REF en 74 pacientes con meningioma de seno cavernoso. En el subgrupo de pacientes con REF, 20 fueron tratados con intención adyuvante y 18 como terapia primaria. El rango de dosis empleada fue de 50-55 Gy, la media de volumen tumoral fue de 13.5 cm³ y un seguimiento promedio de 63.6 meses (rango 48-92). La SV libre de progresión actuarial fue de 94.7%, mejoría clínica en el 63%, disminución radiológica del volumen tumoral en 29%, con una morbilidad transitoria en 10.5% y permanente en 2.6% (32). Pourel y colaboradores reportaron su experiencia de 20 años en 45 pacientes tratados con una dosis media de 56 Gy y una media de seguimiento de 30 meses. La SV global incluyendo todos los tipos histológicos fue de 74 y 83% a 5 y 8 años, mientras que para las lesiones benignas (26) la SV global a 5 y 8 años fue de 85%, SV específica a 5 y 8 años del 94% y SV libre de recaída a 5 y 8 años del 95 y 81% (33).

En la actualidad existen pocos estudios que hayan evaluado el empleo de REH en el tratamiento de los meningiomas. Wurm y colaboradores reportaron su experiencia inicial en 47 pacientes con lesiones de base de cráneo tratados entre febrero de 1998 y febrero de 2001.. El grupo estuvo constituido por 32 mujeres y 15 hombres con una media de edad de 63 años (rango 26-81). Fueron tratados en forma primaria, posterior a resección subtotal o enfermedad recurrente. La media de seguimiento fue de 50.3 meses

con un volumen blanco promedio de 7.37 cc (rango 4.3-53.7 cc). Todos los pacientes fueron inmovilizados con máscara estereotáxica y tratados con 6-11 arcos estáticos no coplanares o 3-7 arcos dinámicos conformados no coplanares empleando un microcolimador multihojas. En todos los pacientes la dosis al isocentro fue limitada a 35 Gy en 7 fracciones, con dosis de 28 Gy a la periferia del volumen. El índice de conformidad fue de 1.4-2.1. (media 1.7) y el de homogeneidad 1.25. Los resultados obtenidos fueron de ninguna progresión al tiempo del reporte (2004), estabilización del tumor en 68% y disminución en 32%. El estado neurológico mejoró en 32% y permaneció sin cambios en 68%. Las complicaciones presentadas fueron transitorias, un paciente desarrollo edema en el área de tratamiento 6 meses después, neuropatía facial temporal a 12 meses en otro paciente y diplopia en 2 pacientes a 6 y 8 meses del tratamiento. El estudio concluye que la REH es una terapia segura y efectiva con mínima morbilidad y efectos secundarios subagudos y tardíos (34). Un segundo estudio es el reportado por Dally y colaboradores en 40 pacientes tratados entre mayo de 1997 y mayo 2004 en el Hospital Alfred de Melbourne Australia. El grupo estuvo constituido de 11 hombres y 29 mujeres con una media de edad de 55 años. La media de seguimiento fue de 35.4 meses. Dieciséis tumores involucraban el seno cavernoso y 17 el área petro-clinoidea. Emplearon un esquema hipofraccionado de 35-40 Gy en 15 fracciones en un periodo de 3-3.5 semanas. La dosis media prescrita fue de 37.5 Gy a la línea de isodosis del 80%. El seguimiento clínico reportó sin cambios y/o mejoría en 33 pacientes, mientras que por estudios de resonancia magnética enfermedad estable en 29 pacientes, reducción en 10. Un paciente presentó trastorno temporal de la deglución y el habla con evidencia de radionecrosis. Parestesia temporal de V2 o diplopia en 2 pacientes. Un paciente presento progresión. Los autores concluyen la utilidad de los esquemas hipofraccionados en meningiomas, como una alternativa a la radiocirugía en lesiones no óptimas de acuerdo al tamaño tumoral, localización o tolerancia de nervios craneales (35).

ADENOMAS HIPOFISIARIOS

Los adenomas pituitarios representan aproximadamente el 14% de todos los tumores intracraneales. Del 20-30% se descubren de forma incidental. Histopatológicamente son lesiones benignas que surgen del lóbulo anterior de la hipófisis. Debido a su tendencia al crecimiento invasivo pueden causar síntomas

visuales, endocrinológicos y neurológicos. La actividad hormonal y el tamaño del tumor son los factores más importantes para iniciar el tratamiento y predecir el resultado. El 30% de todos los adenomas pituitarios son no funcionales. En pacientes operables, el tratamiento inicial tanto para los adenomas funcionales como no funcionales, excepto los prolactinomas, lo constituye la cirugía. La radioterapia representa una opción en el tratamiento cuando el tamaño del tumor o la morbilidad del paciente contraindican la cirugía. La radioterapia postoperatoria está indicada en tumores grandes posterior a resección incompleta tanto en lesiones funcionales como no funcionales. El CL es aproximadamente del 90% a 10 años con la combinación de cirugía y radioterapia postoperatoria (36). Al inicio de la década de los 90's, se desarrollaron técnicas de RCE mediante gamma knife y acelerador lineal para el tratamiento de adenomas residuales o recurrentes con mayor enfoque en el uso de fotones de alta energía para tratar el tejido normal y proteger los tejidos adyacentes. En años más recientes se han propuesto esquemas con REF en el tratamiento de varias neoplasias del sistema nervioso central, incluyendo los adenomas hipofisarios, ya que radiobiológicamente proporcionan algunas ventajas respecto de la dosis única o radioterapia convencional tanto en el tejido blanco como en el tejido sano (37).

Los objetivos de la radioterapia en el tratamiento de los adenomas pituitarios consisten en el control del crecimiento del tumor y mejorar los síntomas visuales y neurológicos tanto en tumores funcionales como no funcionales. Otro objetivo importante, ya sea sola o en conjunción con otros tratamientos es lograr la remisión bioquímica en adenomas funcionales. Debido a la estrecha proximidad de las lesiones a estructuras críticas como el quiasma óptico, nervios ópticos, hipotálamo y lóbulos temporales, la IE ofrece muchas ventajas en el tratamiento de pacientes con adenomas pituitarios.

En los casos de adenoma productor de hormona de crecimiento, el objetivo terapéutico consiste en reducir el nivel del factor de crecimiento semejante a la insulina a niveles normales ajustados a edad y sexo y lograr niveles de hormona de crecimiento menores a 1 μ g/dl posterior a una carga de glucosa. En estos casos la radioterapia es una importante terapia adyuvante sola o en combinación con manejo médico en pacientes operados inexitosamente. Varios estudios han demostrado que la radioterapia fraccionada normaliza los niveles del factor de crecimiento semejante a la insulina en

40-65% de casos en 5-10 años posterior al tratamiento. En el caso de adenoma productor de hormona adrenocorticotrópica, la radioterapia se considera el tratamiento más importante en pacientes con enfermedad de Cushing en quienes la resección transesfenoidal no fue exitosa. Estrada y colaboradores demostraron que con dosis de 50 Gy en 25 fracciones el 83% lograron la remisión bioquímica en un tiempo medio de 18 meses (rango 6-60 meses), mientras Sheehan y colaboradores demostraron respuestas en 63% en un promedio de 12.1 meses con RCE (5). Los adenomas no productores generalmente son lesiones grandes acompañadas de síntomas visuales. Su tratamiento se basa principalmente en cirugía y/o radioterapia. El consenso ha sido que en presencia de déficit visual mayor, la mayoría de esos adenomas deben ser tratados con cirugía para descomprimir el quiasma seguido de radioterapia. Se han reportado porcentajes de CL cercanos al 90% a 10 años con la combinación de cirugía y radioterapia (37). Debido a al tamaño, forma irregular de las lesiones y su proximidad al nervio óptico, se prefiere la REF con esquema convencional. Milker y colaboradores reportan CL del 93% con mínima morbilidad con el uso de REF. Independientemente de la intención del tratamiento, se conoce que la irradiación pituitaria puede resultar en hipopituitarismo en >50% de casos, así como atrofia del nervio óptico, ceguera, segunda neoplasia y demencia.

Uno de los estudios más importantes del tratamiento con REF tanto en adenomas productores como no productores es el de Milker-Zabel. Fue una muestra de 63 pacientes tratados con REF con una dosis media de 52.2 Gy, y 5 con radiocirugía con una dosis media de 15 Gy. Veintiséis fueron adenomas funcionales y 42 no funcionales, con una media de seguimiento de 38.7 meses. Siete pacientes recibieron radioterapia como modalidad primaria y 39 postoperatoria en enfermedad residual, y 22 en enfermedad recurrente. Los resultados reportan un CL de 93%, con 43 pacientes en enfermedad estable y 15 con reducción del tumor en base a estudios de tomografía o resonancia magnética. En el grupo de REF el 26% con adenoma funcional tuvieron remisión completa y 19% una reducción del nivel hormonal posterior a 34 meses. Dos pacientes con adenomas productores de hormona de crecimiento presentaron recurrencia endocrinológica. Cuatro pacientes presentaron disminución de la agudeza visual y 3 hipopituitarismo. Ningún caso de radionecrosis o gliomas inducidos por radioterapia. (36). Colin y colaboradores en la Clínica Courlancy de Reims Francia, llevaron a cabo un estudio prospectivo de 110 pacientes (47 funcionales) tratados con

REF, con dosis de 50.4 Gy y fraccionamiento de 1.8 Gy por día con una media de seguimiento de 48 meses. Del total de pacientes 36% tuvieron respuesta completa, 89.3% respuesta objetiva y 42% respuesta hormonal completa. El perfil de toxicidad fue bajo y el tratamiento seguro (38).

GLIOMAS MALIGNOS

Los gliomas constituyen la neoplasia primaria más común del sistema nervioso central, comprendiendo más del 50% de los tumores cerebrales en adultos. Los tumores de alto grado como el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme (grados III y IV de la clasificación de la OMS) constituyen la mayoría de los tumores astrocíticos y son conocidos como gliomas de alto grado. El pronóstico de estos pacientes se basa principalmente en factores clinicopatológicos como edad, estado funcional e histología. Estos parámetros se usan para clasificarlos como de pobre o buen pronóstico. El subgrupo de pobre pronóstico incluye pacientes ancianos (≥ 60 años) o aquellos con bajo estado funcional para los cuales la SV media es de 6-9 meses. El subgrupo de pronóstico favorable representa el 40% de los pacientes con gliomas de alto grado e incluye pacientes jóvenes o aquellos con buen estado funcional, para los cuales la SV media es de 12-24 meses. Para estos pacientes el manejo estándar consiste en máxima resección, seguida por radioterapia con fraccionamiento convencional con o sin quimioterapia adyuvante. En los pacientes de pobre pronóstico el tratamiento óptimo aún no está bien definido (39,40).

Los resultados de los métodos de tratamiento actuales para el glioblastoma multiforme (GBM) son desalentadores. La terapia multimodal con resección quirúrgica seguida de radioterapia adyuvante y quimioterapia han dado pobres resultados, con promedios de SV a largo plazo $< 5\%$ pues la mayoría de pacientes mueren como resultado de recaída local (41). Aunque la enfermedad conlleva un mal pronóstico, el uso de radioterapia postoperatoria ha demostrado mejorar la SV media comparada con aquellos pacientes tratados con cirugía sola (42,43).

En virtud de los pobres resultados obtenidos con los tratamientos estándar, actualmente están en investigación nuevas terapias que incluyen agentes de quimioterapia, terapia biológica e intensificación de dosis en radioterapia. Con respecto

a está última se han probado esquemas de hiperfraccionamiento o bien incorporación de nuevas técnicas como la IE y la braquiterapia intersticial sin embargo no han podido lograr una mejoría en la SV (41,42). En los últimos años diversos estudios han descubierto que los pacientes ancianos con GBM y pobre estado funcional obtienen un beneficio mucho menor de la radioterapia que su contraparte de pacientes del grupo de buen pronóstico. Aunque la dosis de 60 Gy con fraccionamiento convencional en 6 semanas, continúa siendo el esquema estándar de manejo para el GBM establecido por el Brain Tumor Study Group, se ha sugerido en la literatura que los pacientes con pobre pronóstico reciban un curso corto paliativo de radioterapia. (44,45). Debido a que la SV tiende a ser corta y el tratamiento estándar largo, mucho se ha cuestionado la inconveniencia y morbilidad asociadas con cursos de 6 semanas en relación a los modestos beneficios en los pacientes con pobre pronóstico. Los resultados hasta ahora reportados de los esquemas cortos de tratamiento, han sido equivalentes al tratamiento estándar de 6-7 semanas con una SV media de 4-10 meses (40) (Tabla 4).

TABLA 4. CURSOS CORTOS DE RADIOTERAPIA EN GLIOMAS DE ALTO GRADO DE POBRE PRONÓSTICO (39).

Estudio	Pacientes	Esquema	Fracciones / semana	Tiempo de tratamiento (días)	SV media (meses)
Newall et al	18	30Gy/10 fr	5	14	11
Barman et al	29	30Gy/10 fr	5	14	6
Thomas et al	38	30Gy/6 fr	3	14	6
Slotman et al	30	42Gy/14 fr	7	14	8.5
Hoegler et al	25	37.5Gy/15 fr	5	21	8
Ford et al	32	36Gy/12 fr	5	17	4
Jeremic B et al	47	45Gy/15 fr	6	17	9
Maarten et al	41	40Gy/8 fr	3	17	5.6
	48	28 Gy/4 fr	2	8-11	6.6

Estudios más recientes han confirmado la equivalencia de estos esquemas en términos de sobrevida y efecto paliativo. Roa y colaboradores asignaron 100 pacientes mayores de 60 años con GBM, a recibir RT conformacional estándar (60 Gy en 30 fracciones en 6 semanas) o esquema corto (45 Gy en 15 fracciones en 3 semanas), el estado funcional no fue significativamente diferente entre los 2 grupos. La SV media del grupo de radioterapia estándar fue de 5.1 meses contra 5.6 en el grupo de curso corto (P=.57). La probabilidad de SV a 6 meses fue similar en 44.7% para radioterapia convencional contra 41.7% para el curso corto (40). Hulshof y colaboradores asignaron 155 pacientes de pobre pronóstico a recibir 3 diferentes esquemas 66Gy en 33 fracciones, 40 Gy en 8 fracciones y 28 Gy en 4 fracciones. Reportan una SV media de 7, 5.6 y 6.6 meses respectivamente, y el periodo de mejoría neurológica y estabilización

fue semejante en los grupos de 66 y 28 Gy. Los 3 esquemas fueron bien tolerados (46). Mc Aleese y colaboradores en un estudio de 92 pacientes emplearon un esquema 30 Gy en 6 fracciones en un periodo de 2 semanas con lo cual obtuvieron una SV media de 5 meses y SV global a 1 año de 12%, aunque en este estudio la SV fue mayor en 2.5-4.5 meses para el grupo de radioterapia convencional, sin embargo esto fue compensado con un menor tiempo de tratamiento y la calidad de vida fue semejante en los 2 grupos (47). Los estudios con radioterapia de intensidad modulada que han empleado esquemas de 60 Gy en 20 fracciones, 50 Gy en 10 fracciones y 50 Gy en 20 fracciones, también han corroborado que el hipofraccionamiento logra las mismas tasas de SV que el fraccionamiento convencional, siendo un esquema bien tolerado sin aumento en la toxicidad (41,42,44).

OBJETIVOS Y DISEÑO DEL ESTUDIO.

De acuerdo a la estructura del diseño y sus objetivos, el estudio tiene las características de ser de tipo clínico, de cohorte prospectivo, longitudinal y descriptivo.

Los objetivos principales del estudio se resumen en 5 puntos:

- A) Evaluar en nuestra población, una nueva opción de tratamiento como la radioterapia estereotáxica hipofraccionada en pacientes seleccionados con diagnóstico de adenoma hipofisiario y meningioma.
- B) Evaluar el efecto de la radioterapia conformal hipofraccionada en gliomas de alto grado.
- C) Conocer la tolerancia a este esquema hipofraccionado y el nivel de toxicidad que genera.
- D) Valorar en una etapa inicial, tanto la respuesta clínica como radiológica en cada grupo de pacientes.
- E) Ofrecer en los casos de adenoma hipofisiario y meningioma, una opción de tratamiento que pueda modificar su historia natural, favoreciendo el control local con mínimos efectos secundarios y disminuyendo su tasa de recurrencia.
- F) Valorar en los casos de gliomas de alto grado, el efecto de una terapia de curso corto que ha demostrado baja morbilidad y el mismo efecto en sobrevida que la terapia estándar.
- G) En todos los casos, generar una etapa inicial de experiencia en la Unidad de Radio-Oncología del Hospital General de México.

MATERIAL Y METODOS

Del mes de julio de 2005 a julio de 2006, 19 pacientes con diagnóstico de meningioma (7), adenoma hipofisiario (7), y gliomas de alto grado (5) fueron seleccionados y tratados con radioterapia hipofraccionada estereotáxica en los casos de meningioma o adenomas hipofisarios y conformal 3D en los casos de gliomas de alto grado. En ambos grupos mediante acelerador lineal Varian 21EX-2452, en la Unidad de Radio-Oncología del Hospital General de México. Para su selección los pacientes fueron previamente evaluados en conjunto por los servicios de Neurocirugía Funcional y Estereotáxica, Radio-Oncología y Física Médica.

Todos los tratamientos fueron planeados mediante tomografía computarizada de cráneo, con inmovilización cefálica a base de máscara termoplástica y marco estereotáxico removible en los casos de meningioma y adenoma hipofisiario; y a través de máscara termoplástica en gliomas de alto grado. En el primer caso el sistema de planeación empleado fue Brain SCAN versión 5.31 de BrainLAB y la conformación de los campos se realizó mediante un microcolimador-multihojas m3; mientras que en el segundo caso el sistema de planeación fue Eclipse versión 7.3.10 y la conformación de los campos mediante colimador multihojas. Los volúmenes de tratamiento fueron definidos en base al ICRU 50, definiéndose como PTV en el caso de meningiomas y adenomas hipofisarios, la lesión visible por imagen más un margen de 2-5 mm dependiendo la cercanía con estructuras de riesgo y la distribución de la curva de isodosis; mientras que en los gliomas de alto grado, el PTV en la primera fase fue el volumen del GTV con un margen de 2 cm y en la segunda fase el margen se disminuyó a 0.5-1 cm. La meta del tratamiento fue cubrir el PTV dentro de la curva de 80-90% de isodosis. En casi todos los casos se empleó como técnica de tratamiento la radioterapia conformal 3D y solo en un caso de meningioma se empleó radioterapia de intensidad modulada. La energía empleada en la mayoría de los tratamientos fue con fotones de 6 MV y solo en 1 paciente con astrocitoma anaplásico en la primera fase se empleó la combinación de 6 y 18 MV.

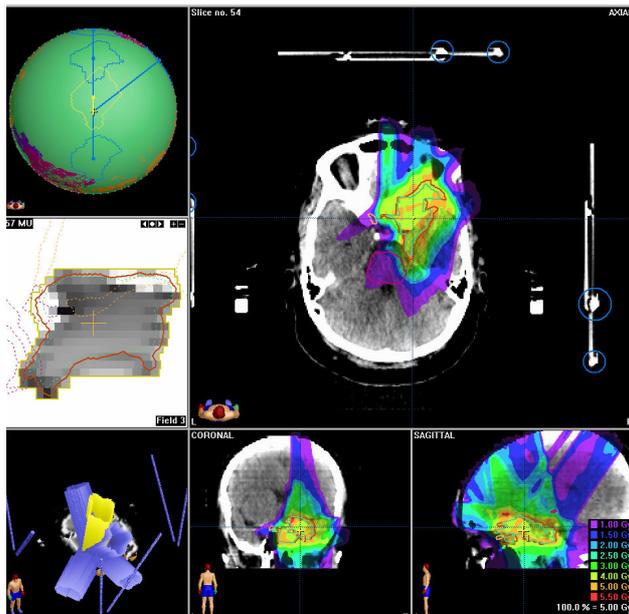


Figura 6. Planeación con radioterapia de intensidad modulada en un caso de meningioma del seno cavernoso con invasión de nervio óptico y región selar.

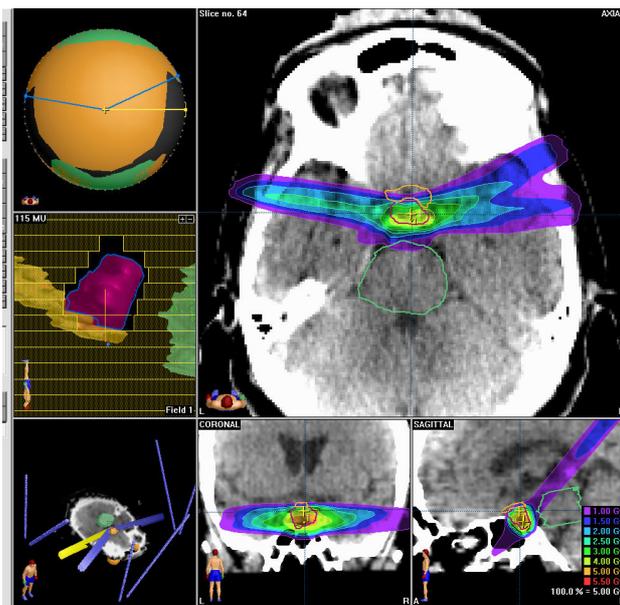


Figura 7. Planeación con radioterapia conformal 3D en un caso de macroadenoma hipofisario.

El esquema de tratamiento empleado en los casos de meningioma y adenoma hipofisario fue de 35 Gy en 7 fracciones (5 Gy/fracción) con una fracción al día de lunes a viernes. En los casos de gliomas de alto grado el plan de tratamiento consistió en una primera fase de 30 Gy en 10 fracciones con 1 fracción al día de lunes a viernes y una segunda fase de 20 Gy en 5 fracciones, este esquema se empleo en los primeros 4 pacientes y en el último la segunda fase se modifico a un esquema de 20 Gy en 8

fracciones. En todos los casos se calcularon y analizaron los histogramas dosis-volumen y como órganos de riesgo se consideraron los globos oculares, nervios y quiasma óptico, así como tallo cerebral dependiendo la localización de la lesión. Las equivalencias biológicas de los esquemas utilizados se muestran en la Tabla 5.

TABLA 5. Equivalencia biológica de los esquemas de hipofraccionamiento.

Variable	Esquema 1 (REH)	Esquema 2	Esquema 3
Dosis hipofraccionada	35 Gy / 7 fr	30 Gy / 10 fr + 20 Gy / 5 fr	30 Gy / 10 fr + 20 Gy / 8 fr
DBE			
Tejido tumoral (Gy)	52.5	67	64.0
Tejido de respuesta temprana (Gy)	52.5	67	64.0
Tejido de respuesta tardía (Gy)	93.3	106.7	96.7

Cálculos en base al programa del Modelo Lineal Cuadrático de Victor J. Bourel 2.0.

Índice α/β de 3 para tejido tumoral y de respuesta aguda y 10 para tejido de respuesta tardía.

RHE: radioterapia estereotáxica hipofraccionada; DBE: dosis biológica efectiva.

De los 7 pacientes con meningioma, 6 fueron mujeres y 1 hombre, con un promedio de edad de 45 años. Uno de ellos, una mujer de 48 años con diagnóstico de meningiomatosis recibió tratamiento de 2 lesiones y en todos los casos las lesiones fueron recurrentes, con antecedente previo de radioterapia ya sea externa o radiocirugía en 5 casos. Las características completas del grupo de pacientes se resumen en la Tabla 6.

Los criterios de selección de los pacientes fueron los siguientes:

- Edad de 18-70 años.
- Lesiones para tratamiento primario, adyuvante o recurrente.
- Tamaño de la lesión comprendido entre 3-5 cm con separación de vías ópticas o tallo cerebral de 2-4 mm. .
- Lesiones <3 cm pero con separación de vías ópticas o tallo cerebral <2 mm o ausencia de separación.

TABLA 6. Características clínicas de los pacientes con meningioma.

Característica	Valor
No. pacientes	7
No. lesiones	8
Edad (años)	45 (19-60)
Sexo	
Mujeres	6
Hombres	1
Reporte patológico	
Meningotelial	5
Fibroblástico	2
No especificado	1
Localización de la lesión	
Convexidad	1
Seno cavernoso	3
Petroclival	4
Estado de la lesión	
Confinada	3
Extensa	5
Intención del tratamiento	
Primario	0
Recurrencia	8
Antecedente de RT previa	5
Volumen de lesión pre RT (cm ³)	16.98 (4.4-37.86)

RT: radioterapia

La modalidad de tratamiento empleada fue radioterapia conformal 3D en 6 casos e intensidad modulada en 1, con prescripción de dosis a isocentro de 35 Gy. Todos los pacientes se trataron con arreglos de campos no coplanares conformados con un promedio de 6 y rango de 4-9. Las características dosimétricas de los tratamientos se resumen en la Tabla 7.

TABLA 7. Parámetros dosimétricos en meningiomas.

Parámetro	Promedio	Rango
Dosis a isocentro (Gy)	35	-
Dosis máxima (Gy)	37.3	35.7-40.2
Dosis a la periferia (Gy)	27.9	24.8-33.9
Referencia de isodosis (%)	80	71-97
Índice de conformidad	1.99	1.98-2.01
Índice de homogeneidad	1.87	1.29-3.96
Isocentros	1	1-3

Con diagnóstico de adenoma hipofisario fueron tratados 7 pacientes, 3 mujeres y 4 hombres con un promedio de edad de 51 años, 4 fueron lesiones no funcionales y en 6 se trato de recurrencia. En un caso existió el antecedente previo de radiocirugía. Las características clínicas del grupo se resumen en la Tabla 8.

Los criterios de selección para los pacientes fueron los siguientes:

- Edad de 18-70 años.
- Lesión con intención de tratamiento primario, adyuvante o recurrencia.
- Lesión funcional o no funcional.
- Tamaño de la lesión de 2-4 cm con separación del quiasma óptico ≥ 5 mm.
- Tamaño de la lesión >2 , pero menor de 4 cm, con separación del quiasma óptico <5 mm.

TABLA 8. Características clínicas de los pacientes con adenoma hipofisario.

Característica	Valor
No. pacientes	7
Edad (años)	51 (36-66)
Sexo	
Mujeres	3
Hombres	4
Estado hormonal inicial	
No productor	4
Productor de HC	2
Productor de prolactina	1
Tipo de lesión	
Extensión supraselar	5
Macroadenoma	2
Tratamiento previo	
CTE	1
CTE-CTE	1
CTE-CTC	1
CTE-CTE-RTE	2
RC	1
Ninguno	1
Intención del tratamiento	
Recurrencia	6
Primario	1
Volumen de lesión pre RT(cm ³)	7.58 (1.41-27.54)

HC: hormona de crecimiento; CTE: cirugía transesfenoidal.

CTC: cirugía transcraneal; RTE: radioterapia externa; RC: radiocirugía.

En todos los casos el tratamiento fue con radioterapia conformacional 3D, con dosis prescrita a isocentro de 35 Gy, con arreglos de campos no coplanares conformados de 7 en promedio, con un rango de 6-10. Las características dosimétricas de los tratamientos se exponen en la Tabla 9.

TABLA 9. Parámetros dosimétricos en adenomas hipofisarios.

Parámetro	Promedio	Rango
Dosis a isocentro (Gy)	35	-
Dosis máxima (Gy)	36.5	35.3-37.4
Dosis a la periferia (Gy)	27.1	24.5-28.7
Línea de isodosis (%)	77.4	70-82
Índice de conformidad	1.97	1.95-1.99
Índice de homogeneidad	2.9	1.4-5.88
Isocentros	1	1-2

Considerando al quiasma óptico como el principal órgano de riesgo, el cálculo de dosis/volumen promedio para los 7 planes de tratamiento y su equivalente biológico se exponen en la Tabla 10.

TABLA 10. Dosis al quiasma óptico en hipofraccionamiento de adenomas hipofisarios.

Volumen	Dosis promedio (Gy)	DBE α/β 10 (Gy)	DBE α/β 3 (Gy)
100%	1.96(.35-2.52)	2.0	2.1
50%	6.12 (1.20-8.75)	6.6	7.9
25%	9.02(1.85-12.6)	10.1	12.8

Cálculos en base al programa Modelo Lineal Cuadrático de Victor J. Bourel 2.0.
DBE: dosis biológica efectiva.

El tercer grupo de pacientes fue el de gliomas de alto grado con un número total de 5, todos del sexo masculino con un promedio de edad de 53 años (27-82). Cuatro correspondieron a GBM y un astrocitoma anaplasico. Cuatro casos con Karnofsky \leq 80 y categoría pronostica RPA \geq IV. Las características completas del grupo se muestran en la Tabla 11.

Los criterios de selección de los pacientes fueron los siguientes:

- Pacientes con diagnóstico de glioma de alto grado: astrocitoma anaplásico (grado III-OMS) y GBM.
- Karnofsky \geq 60.
- Confirmación histopatológica del caso.
- Procedimiento quirúrgico previo: biopsia, resección subtotal o completa.
- Tamaño de la lesión $<$ 6 cm en su eje mayor.

- Se excluyen lesiones localizadas en cerebelo, tallo cerebral y médula espinal.

TABLA 11. Características clínicas de los pacientes con gliomas de alto grado.

Característica	Valor
No. pacientes	5
No. lesiones	6
Edad (años)	53 (27-82)
Sexo	
Mujeres	0
Hombres	5
Estado funcional (Karnofsky)	
90-100%	1
70-80%	3
50-60%	1
Grupo pronóstico (RPA)	
III	1
IV	2
V	1
VI	1
Tipo histológico	
Glioblastoma multiforme	5
Astrocitoma anaplásico	1
Localización del tumor	
Frontal	1
Temporal	1
Temporoparietal	1
Occipital	1
Occipitoparietal	2
Características del tumor	
Afectación de cuerpo calloso	1
Afectación de ganglios basales	1
Desplazamiento de línea media	4
Multifocal	1
Extensión de la cirugía	
Resección subtotal	4
Biopsia	1
Ninguna	1
Quimioterapia simultanea	
Si	2
No	4
Volumen de lesión pre RT (cm ³)	93.5 (36.6-171.2)

Todos los casos fueron tratados con radioterapia conformal 3D, con energía de 6 MV y en un caso combinación de 6 y 18 MV. La disposición de campos consistió principalmente en laterales opuestos o bien múltiples campos conformados, con un promedio de 3 y un rango de 2-6. Las características dosimétricas de los tratamientos se muestran en la Tabla 12.

TABLA 12. Parámetros dosimétricos en gliomas de alto grado.

	Volumen (cm ³)	Dosis mínima (Gy)	Dosis máxima (Gy)	Dosis al 95%	Dosis al 50%
GTV	93.5(36.6-171.2)	43.2(18-59.6)	58.4(52.8-64.9)	49.2(35.4-60.7)	
PTV	222.7(82.7-434.9)	22.4(41-51.5)	59.6(53.8-64.9)	37.21(13.5-58.6)	52.95(49.3-61.5)

En todos los casos, la neurotoxicidad aguda y subaguda fue evaluada durante el tratamiento y seguimiento en base a la escala del RTOG. Tabla 13.

Tabla 13. Escala de toxicidad neurológica aguda (RTOG).

Grado	0	1	2	3	4
Neurotoxicidad	Sin cambios	Estado funcional adecuado, con síntomas neurológicos menores, no requiere medicación	Síntomas neurológicos que requieren cuidados, asistencia y/o medicamentos como esteroides y anticonvulsivos	Síntomas neurológicos que requieren hospitalización para su manejo inicial	Deterioro neurológico severo, incluye parálisis, coma o convulsiones >3/semana a pesar de medicación. Requiere hospitalización

El seguimiento de los pacientes con meningioma y adenoma hipofisario fue clínico al primer mes del tratamiento y posteriormente cada 3-4 meses, con estudio de imagen de resonancia magnética a los 3, 6 y 12 meses y bioquímico con perfil hormonal a los 6 meses y al año en adenomas hipofisarios. Por su parte en los pacientes con gliomas de alto grado el seguimiento clínico fue mensual y posteriormente cada 2-3 meses y radiológico a los 3 y 6 meses.

Finalmente, dadas las características del estudio y tamaño de muestra, el análisis de resultados se realizó a través de relación porcentual y promedio de las variables a estudiar. En cuanto a los criterios de respuesta radiológica esta se agrupó en 3 términos: reducción, estable o progresión; mientras que la respuesta clínica se evaluó como mejoría, sin cambio o deterioro, en relación al cuadro previo al tratamiento.

RESULTADOS

Todos los pacientes con meningioma completaron adecuadamente el tratamiento en un periodo de 9 días. El seguimiento promedio fue de 7.2 meses con un rango de 4-10 meses. Se presentó una defunción al 10º mes de seguimiento en una paciente de 60 años a causa de neumonía. La reducción radiológica de la lesión ocurrió en 3/6 pacientes en un rango de 30-50% y en los otros 3 se mantuvo estable. La mejoría clínica se presentó en 4/6 pacientes y en 2 no hubo cambios. No hubo ningún caso de progresión. Los resultados más detallados del seguimiento se presentan en la Tabla 14.

TABLA 14. Resumen de seguimiento de los pacientes con meningioma a septiembre de 2006.

Edad (años)	Volumen inicial (cm ³)	Seguimiento (meses)	Respuesta radiológica	Respuesta clínica
51	7.34	10	Estable	Sin cambio
60	37.86	10 (defunción)	-	-
41	15.42	9	Estable	Sin cambio
19	4.40	7	Reducción del 30%	Mejoría
48	9.84 y 6.57	6	Estable	Mejoría
58	33.50	5	Reducción del 50%	Mejoría
40	20.94	4	Reducción del 30%	Mejoría

En términos de toxicidad aguda, esta fue clasificada de acuerdo a la escala del RTOG de neurotoxicidad como Grado 1 en 4 pacientes y Grado 2 en 3 casos.

Figura 8. Imagen de resonancia magnética previa al tratamiento en un caso de meningioma del seno cavernoso que afecta nervio óptico y región selar.

Figura 9. Imagen de control del mismo caso, 4 meses posteriores a tratamiento.

En el grupo de adenoma hipofisario el tratamiento concluyo en el periodo planeado de 9 días. El seguimiento promedio fue de 8.7 meses con un rango de 3-12 meses. La respuesta radiológica se observó en 2 pacientes en un rango del 10-30% (uno de ellos con adenoma productor de prolactina y otro de hormona de crecimiento) y en los restantes 5 casos se mantuvo estable. En cuanto a la respuesta clínica hubo mejoría en 4/7 pacientes y en el resto sin cambios. No hubo ningún caso de progresión. Debido a las características socioeconómicas de nuestra población abierta, no fue posible en todos los casos evaluar la respuesta bioquímica. Los datos específicos del seguimiento se muestran en la Tabla 15.

TABLA 15. Resumen de seguimiento de los pacientes con adenoma hipofisario a septiembre de 2006.

Edad (años)	Estado hormonal inicial	Seguimiento (meses)	Respuesta radiológica	Respuesta clínica
57	Productor de prolactina	12	Reducción del 10%	Mejoría
61	No productor	12	Estable	Sin cambio
44	No productor	11	Estable	Mejoría
66	No productor	9	Estable	Mejoría
43	Productor de HC	8	Reducción del 30%	Mejoría
49	No productor	6	Estable	Sin cambios
36	Productor de HC	3	Estable	Sin cambios

HC: hormona de crecimiento.

El nivel de toxicidad del tratamiento evaluado con la escala del RTOG, fue catalogado como, Grado 1 en 5 y Grado 2 en 2 casos.

Figura 10. Imagen de resonancia magnética previo a tratamiento en un caso de macroadenoma hipofisario.

Figura 11. Imagen de resonancia magnética de control del mismo caso a 12 meses de tratamiento.

En el grupo de pacientes con glioma de alto grado todos completaron su tratamiento en un tiempo promedio de 25.6 días con un rango de 18-29 días. Un paciente falleció a los 6 meses por hemorragia cerebral secundaria a hipertensión arterial y en la tomografía de estudio se observó la lesión estable. Otro paciente se perdió a los 2 meses de seguimiento (nuestra población al ser abierta no está cautiva en la institución). Los 3 pacientes restantes se encuentran vivos con una supervivencia de 6-7 meses hasta el corte del estudio. Dos de ellos recibieron quimioterapia simultánea con temozolamida y en los 3 se realizó resección subtotal. Su estudio de imagen muestra enfermedad estable. Los resultados del seguimiento del grupo se muestran en la Tabla 16.

TABLA 16. Resumen de seguimiento de los pacientes con glioma de alto grado a octubre de 2006.

Edad (años)	Clase RPA	Cirugía inicial	Quimioterapia simultánea	Supervivencia (meses)
51	V	RS	No	6 (defunción)
82	VI	B	No	2 (perdido)
27	IV	RS	No	7 (vivo)
58	IV	RS	Si	6 (vivo)
46	III	RS	Si	6 (vivo)

RS: resección subtotal; B: biopsia.

El nivel de toxicidad aguda evaluado en los 5 pacientes de acuerdo a la escala del RTOG fue Grado 2 en los 5 pacientes.

DISCUSION

Existe un número creciente de estudios que demuestran el beneficio del empleo de la radioterapia ya sea con RCE o REF en el tratamiento de los meningiomas tanto en el contexto de adyuvancia o como terapia primaria en lesiones inaccesibles a cirugía (29,30,31,32,33). Al ser los meningiomas un tejido de respuesta tardía con un índice α/β bajo, en fechas más recientes se han utilizado esquemas de hipofraccionamiento en conjunción con técnicas de estereotaxia que han reportado adecuadas tasas de control local y un bajo perfil de toxicidad (34,35). En nuestro estudio se incluyeron 8 meningiomas, todos ellos recurrentes y sin más opción de cirugía, 3 del seno cavernoso y 4 petroclivales, con un volumen promedio de 16.98 cm³ (4.4-37.86) mayor que el reportado en los estudios de Wurm y Dally. En 5 casos existió el antecedente de radioterapia previa ya sea como RCE o radioterapia externa fraccionada. Nuestro seguimiento promedio fue de 7.2 meses (4-10) y en el cual se documentó una reducción radiológica de las lesiones en 3/6 pacientes (50%) dentro de un rango de 30-50% con estabilización de las mismas en el restante 50%. En cuanto a la respuesta clínica, hubo mejoría del cuadro clínico inicial en 4/6 pacientes (66%). No hubo ningún caso de progresión. En cuanto a tolerancia y perfil de toxicidad ésta fue aceptable y no se requirió de ninguna suspensión, ni retraso del tratamiento no se presentaron síntomas graves ni se requirió de hospitalización, el mayor grado de toxicidad fue de 2, que se presentó en 3 paciente y remitió gradualmente al concluir el tratamiento. Debido al cierre del reporte no fue posible valorar efectos de toxicidad a largo plazo sobre todo en los casos de reirradiación. Estos resultados son semejantes a los obtenidos por R. Wurm y colaboradores en la Universidad Humboldt de Berlín Alemania, que reportan estabilización de la lesión en el 68% y reducción en 32%, con bajo nivel de toxicidad en 47 pacientes con meningiomas de base de cráneo, con una media de seguimiento de 50.3 meses. Así también, el estudio de Dally y colaboradores del Hospital Alfred de Melbourne Australia, llevado a cabo en 40 pacientes de meningioma de base de cráneo reporta mejoría clínica o sin cambios en 82.5%, con enfermedad radiológica estable en 72.5% y reducción en 25%. En base a lo anterior nuestras respuestas clínicas fueron semejantes pero las radiológicas mayores, con un 50% comparado contra 32% y 25% respectivamente.

En el grupo de adenomas hipofisarios, esta bien establecido el beneficio que tiene la radioterapia posterior a resección subtotal, persistencia de sobreproducción hormonal y enfermedad recurrente. El objetivo principal de la radioterapia consiste en control local y normalización de los niveles hormonales en adenomas funcionales. Cuando se emplea posterior a cirugía, el control local en adenomas no funcionales es cercano al 90%, 78% en productores de hormona de crecimiento y 93% en casos de prolactina. En nuestro estudio se trataron 7 pacientes, 4 con adenomas no productores, 2 productores de hormona de crecimiento y 1 de prolactina. Seis lesiones fueron recurrentes, una de ellas a RCE y 5 fueron lesiones con extensión supraselar, con un volumen promedio de la lesión de 7.58 cm³ semejante a los estudios de la literatura. Posterior a un seguimiento con un rango de 3-12 meses, se obtuvo respuesta radiológica en 2/7 pacientes (28.5%) en un valor de 10% en el adenoma productor de prolactina y 30% en el productor de hormona de crecimiento. La mejoría clínica se presentó en 4/7 pacientes (57%). El perfil de toxicidad del esquema fue aceptable con toxicidad aguda grado 1 en 5 pacientes y grado 2 en 2 pacientes. En todos los casos el tratamiento se completó en 9 días y no hubo necesidad de intervenciones mayores, solo 2 pacientes requirieron un curso corto de esteroide. Dado el periodo de corte, no fue posible evaluar la toxicidad a largo plazo. Un aspecto importante de comentar es que no en todos nuestros pacientes pudimos tener el perfil bioquímico hormonal durante el seguimiento, por lo que este rubro no pudo ser evaluado. Lo anterior obedece a que al ser nuestra población de tipo abierta no siempre cuenta con los recursos económicos suficientes para realizarse los estudios solicitados. Nuestros resultados iniciales hasta ahora no pueden ser comparados con otros reportes, pues los objetivos principales de éste estudio fueron evaluar la factibilidad y tolerancia al esquema de tratamiento; sin embargo los estudios con REF o RC han reportado buenos resultados. Milker-Zabel y colaboradores en su estudio en la Universidad de Heidelberg en Alemania, trataron 68 pacientes con REF o RCE con una media de seguimiento de 38.7 meses, reportando enfermedad radiológica sin cambios en 68% y respuesta parcial en 27% de 41 pacientes tratados con REF (28 adenomas no funcionales y 13 funcionales); y reducción en 4/5 pacientes tratados con RCE (36). Paek y colaboradores en la Universidad de Seúl Corea, reportan en 68 pacientes con adenomas no funcionales tratados con cirugía y REF, una reducción del tumor en 38.2% y enfermedad estable en 60.2%. Como puede verse nuestros resultados son preeliminares y requieren de mayor seguimiento.

La radioterapia representa la terapia postoperatoria más efectiva en pacientes con GBM. Su empleo ha demostrado aumentar la SV con respecto a cirugía sola en varios estudios aleatorizados (42,43). El esquema estándar de manejo establecido por el Brain Tumor Study Group consiste en radioterapia postoperatoria con dosis de 60 Gy en 30 fracciones en 6-7 semanas. La terapia multimodal con resección quirúrgica seguida de radioterapia adyuvante y quimioterapia han dado pobres resultados, en los pacientes de pobre pronóstico con SV media de 6-9 meses y a largo plazo <5%. En la actualidad se cuestiona el uso de esquemas prolongados de 6-7 semanas de tratamiento en comparación con la SV corta de estos pacientes, por lo que varios estudios con esquemas paliativos de hipofraccionamiento con tamaños de fracción de 3-8 Gy han demostrado ventajas sobre la terapia estándar al acortar el tiempo de tratamiento logrando tasas de supervivencia equivalentes de 4-10 meses (40,44,45). En nuestro estudio tratamos 5 pacientes con Gliomas de alto grado con una edad media de 53 años y todos con pobre pronóstico de acuerdo a los grupos RPA (III-VI). Los esquemas empleados de hipofraccionamiento se comparan con el tratamiento estándar de 60 Gy en 30 fracciones en la Tabla 17.

TABLA 17. Equivalencia biológica de esquemas estándar e hipofraccionados en gliomas de alto grado.

Variable	Esquema 1	Esquema 2	Esquema 3
Dosis	60 Gy / 30 fr	30 Gy / 10 fr +	30 Gy / 10 fr +
/Fraccionamiento		20 Gy / 5 fr	20 Gy / 8 fr
DBE			
Tejido tumoral (Gy)	72	67	64.0
Tejido de respuesta temprana (Gy)	72	67	64.0
Tejido de respuesta tardía (Gy)	100	106.7	96.7

Cálculos en base al programa del Modelo Lineal Cuadrático de Victor J. Bourel 2.0.

Índice α/β de 3 para tejido tumoral y de respuesta aguda y 10 para tejido de respuesta tardía.

DBE: dosis biológica efectiva.

La tolerancia al tratamiento fue adecuada, con toxicidad grado 2 en los 5 casos pues todos requirieron de un curso de esteroide durante la radioterapia. Uno de nuestros pacientes se perdió del seguimiento a los 2 meses y otro falleció a los 6 meses por hemorragia cerebral secundaria a hipertensión arterial, pero en su tomografía del evento vascular la enfermedad se mantenía estable. Los 3 pacientes restantes se encuentran vivos al corte de octubre de 2006, con una supervivencia de 6-7 meses, 2 de ellos con histología de GBM y un astrocitoma anaplásico, dos de ellos se trataron con resección

subtotal y se les dio quimioterapia simultanea. Nuestros resultados pueden ser iguales o mayores a lo reportado en la literatura; Roa y colaboradores reportan SV media de 5.6 meses en mayores de 60 años con esquema de 45 Gy en 15 fracciones (40). Hulshof y colaboradores encontraron una SV media de 5.6 y 6.6 meses con esquemas de 40 Gy en 8 fracciones y 28 Gy en 4 fracciones (46). Estudios con radioterapia de intensidad modulada que han empleado esquemas de 60 Gy en 20 fracciones, 50 Gy en 10 fracciones y 50 Gy en 20 fracciones, también han corroborado que el hipofraccionamiento logra las mismas tasas de SV que el fraccionamiento convencional, siendo un esquema bien tolerado sin aumento en la toxicidad (41,42,44).

CONCLUSIONES

El empleo de radioterapia fraccionada en combinación con métodos de localización estereotáxica representa una adecuada opción de tratamiento para una variedad de lesiones intracraneales tanto benignas como malignas. La REH al conjuntar las ventajas del fraccionamiento de la radioterapia externa y la precisión estereotáxica de la radiocirugía, ofrece ventajas tanto biológicas como de conformación de dosis en lesiones limítrofes a ambas técnicas, sobre todo en aquellos tumores grandes no candidatos a RCE por su cercanía a estructuras de riesgo como el quiasma óptico o tallo cerebral.

El uso de esquemas de hipofraccionamiento en lesiones del sistema nervioso central ofrece ventajas teóricas sobre el fraccionamiento estándar y la dosis única empleada en RCE. Lesiones como los meningiomas, adenomas hipofisarios y neurinomas del acústico cuya curva de SV celular tiene un hombro más ancho que el de las lesiones malignas y el tejido de respuesta aguda, en teoría sufrirán un mayor daño celular al aumentar el tamaño de la fracción. Bajo estas consideraciones parece lógico que el fraccionamiento óptimo para estas lesiones con un índice α/β bajo, se encuentre situado a un nivel intermedio entre el mayor número de fracciones del esquema convencional y la fracción única.

El empleo de esquemas de hipofraccionamiento ha demostrado también su utilidad en el contexto de la radioterapia paliativa en los gliomas de alto grado. Estos esquemas al utilizar dosis equivalentes o ligeramente menores administradas durante un curso corto, ofrecen las ventajas de abreviar el largo tiempo de tratamiento empleado en el fraccionamiento estándar en comparación con la corta esperanza de vida de estos pacientes, ahorrando esfuerzos para el enfermo y costos para la institución. Estos esquemas han demostrado tasas equivalentes de SV con mínima morbilidad.

Nuestro estudio confirma la información disponible en la literatura mundial respecto al empleo de la combinación de las técnicas de localización estereotáxica en blancos cerebrales y el esquema de tratamiento hipofraccionado. Los resultados en los

casos de meningiomas todos ellos recurrentes y con un volumen promedio considerable, nos hacen pensar que esta técnica representa una adecuada alternativa en lesiones recurrentes sin otra opción de cirugía y donde la administración de dosis única con radiocirugía puede resultar de riesgo por la cercanía de la lesión a estructuras críticas. En los pacientes con adenomas hipofisarios además de ser aplicable lo anterior debido a ciertas similitudes entre los casos, pensamos que éste tratamiento puede representar una opción real en aquellas lesiones funcionales productoras de hormona de crecimiento y prolactina, en quienes pudiera modificar la historia natural característica de recurrencia a los 2 años. En nuestros pacientes con gliomas de alto grado y en un contexto diferente como es la paliación, obtuvimos buenos resultados con una SV de 6-7 meses al corte del estudio, con mejoría en la calidad de vida y ahorro de esfuerzos al enfermo. Estos resultados confirman además la importancia del tratamiento multimodal en este grupo de pacientes

Los esquemas de hipofraccionamiento que empleamos tuvieron una adecuada tolerancia con un perfil de toxicidad bajo, lo cual los hace factibles su administración incluso en enfermos con bajo estado funcional, como algunos de nuestros pacientes con gliomas de alto grado.

Finalmente y de gran importancia, debe mencionarse que la información obtenida en nuestros 3 grupos de tratamiento, consiste en resultados preliminares que representan la etapa de inicial de experiencia en la unidad. Se requiere de continuidad en el estudio y de un mayor seguimiento de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Perez CA, et al. Principles and Practice of Radiation Oncology; 4th ed, 2004, cap 1: p 1-95.
2. Gunila C. Bentel. Radiation Therapy Planning; 2th ed, 1996, cap 1: p 1-15.
3. Leonard L. Gunderson, Joel E. Tepper. Clinical Radiation Oncology, 1th. ed, 2000, cap 11: p 217-224.
4. Wurm RE. Introduction into the principles and applications of stereotactic radiotherapy and radiosurgery. Department of Radiation Oncology, Charité CCM, Humboldt University, Berlín,Germany.
5. Perez CA, et al. Principles and Practice of Radiation Oncology; 4a. edición, 2004, capítulo 14: p 410-427.
6. Wurm RE. Evolution of stereotactic radiosurgery and radiotherapy techniques. Department of Radiation Oncology, Charité CCM, Humboldt University, Berlín,Germany.
7. Heppner PA, Sheehan JP, Steiner LE. Gamma Knife surgery for Low-Grade Gliomas. Neurosurgery 2005;57:1132-1139.
8. Loeffler JS, Smith AR, Suit HD. The potential role of proton beams in radiation oncology. Semin Oncol 1997;24:686-695.
9. Benedict SH, Cardinale RM, Wu Q, et al. Intensity-modulated stereotactic radiosurgery using dynamic micro-multileaf collimation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:751-758.
10. Gerszen PC, Ozhasoglu C, Burton SA, et al. Cyberknife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions: clinical experience in 125 cases. Neurosurgery 2005;55:89-99.
11. Song DY, Williams JA. Fractionated stereotactic radiosurgery for treatment of acoustic neurinomas. Stereotact Funct Neurosurg 1999;73:45-49.
12. Lederman G, Lowry J, Wertheim S, et al. Acoustic neuroma: potential benefits of fractionated estereotactic radiosurgery. Stereotact Funct Neurosurg 1997;69:175-182.
13. Poen JC, Golby AJ, Forster KM, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery and preservation of hearing in patients with vestibular schwannoma. Neurosurgery 1999;45:1299-1305.

14. Cardinale RM, Benedict SH, Wu Q, et al. A comparison of three stereotactic radiotherapy techniques; arcs vs noncoplanar fixed fields vs intensity modulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:431-36.
15. Shiu AS, Kooy HM, Ewton JR, et al. Comparison of miniature multileaf collimation with circular collimation for stereotactic treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:679-688.
16. Internal Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy: ICRU report 50. Bethesda, MD: Internal Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.
17. Steel GG. *Basic Clinical Radiobiology*; 3th ed, 2002, cap 12: p 120-133.
18. Williams MV, Denekamp J, Fowler JF. A review of α/β ratios for experimental tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:87.
19. Moulder JE, Dutreix J, Rockwell S, et al. Applicability of animal tumor data to cancer therapy in humans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:913.
20. Steel GG. *Basic Clinical Radiobiology*; 3a. edición, 2002, capítulo14: p 147-157.
21. Liu Lizhong, Bassano DA, Prasad SC, et al. The linear-quadratic model and fractionated stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;37:827-832.
22. Larson DA, Flickinger JC, Loeffler JS. The radiobiology of radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:557-561.
23. Hoban PW, Jones LC, Clark BG. Modeling late effects in hypofractionated stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 43:199-210.
24. Vernimmen F, Slabbert J. Alpha/beta ratios for radiosurgical target tissues. ISRS 2005 Scientific Congress.OS2-4, Brussels, August 2005.
25. Wallner KE, Sheline GE, Pitts LH, et al. Efficacy of irradiation for incompletely excised acoustic neurilemmomas. *J Neurosurg* 1987; 67:858-863.
26. Chan AW, Black PM, Ojemann RG, et al. Stereotactic radiotherapy for vestibular schwannomas: favorable outcome with minimal toxicity. *Neurosurgery* 2005; 57: 60-69.
27. Mirimanoff RO. New radiotherapy technologies for meningiomas: 3D conformal radiotherapy? Radiosurgery? Stereotactic radiotherapy? Intensity-modulated radiotherapy? Proton beam radiotherapy? Spot scanning proton

- radiation therapy... or nothing at all?. *Radiotherapy and Oncology* 2004; 71:247-249.
28. Pourel N, Auque J, Bracard S, et al. Efficacy of external fractionated radiation therapy in the treatment of meningiomas: a 20-year experience. *Radiotherapy and Oncology* 2001; 61:65-70.
 29. Villavicencio AT, Black PM Shrieve DC, et al. Linac radiosurgery for skull base meningiomas. *Acta Neurochir* 2001;143:1141-1152.
 30. Kreil W, Weigl V, Eustacchio S, et al. Long-term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas. ISRS 2005 Scientific Congress.P2-12; Brussels, August 2005.
 31. Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, et al. High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy for large base-of-skull meningiomas: long term results. *J Clin Oncol* 2001;19:3547-3553.
 32. Metellus P, Regis J, Muracciole X, et al. Evaluation of fractionated radiotherapy and gamma knife radiosurgery in cavernous sinus meningiomas: treatment strategy. *Neurosurgery* 2005; 57:873-885-
 33. Pourel N, Auque J, Bracard S, et al. Efficacy of external fractionated radiation therapy in the treatment of meningiomas: a 20-year experience. *Radiotherapy and Oncology* 2001;61:61-70.
 34. Wurm R, Matnjani G, Scheffler D et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for skull base meningiomas: initial experience. Department of Radiation Oncology, Charite, Humboldt University, Berlin, Germany. Proceedings of the 46th annual ASTRO meeting.
 35. Dally M, Gorman L, Reuben J, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for benign meningiomas. ISRS 2005 Scientific Congress.OS11, Brussels, August 2005.
 36. Milker S, Debus JU, Thilmann C, et al. Fractionated stereotactically guided radiotherapy and radiosurgery in the treatment of functional and nonfunctional adenomas of the pituitary gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1279-1286.
 37. Paek SH, Downes BM, Berdnarz G, et al. Integration of surgery with fractionated stereotactic radiotherapy for treatment of nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:795-808.

38. Colin P, Jovenin N, Delemer B, et al. Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: a prospective study of 110 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:333-341.
39. Gupta T, Sarin R. Poor-prognosis high-grade gliomas: evolving an evidence-based standard of care. *Lancet* 2002;3:557-564.
40. Roa W, Brasher A, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *Jour Clin Oncol* 2004;22:1583-1588.
41. Sultanem K, Patrocinio H, Lambert C, et al. The use of hypofractionated intensity-modulated irradiation in the treatment of glioblastoma multiforme: preliminary results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:247-252.
42. Floyd NS, Woo SY, The BS, et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for primary glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:721-726.
43. Marijnien CA, Van det Berg SM, Van Duinen SG, et al. Radiotherapy is effective in patients with glioblastoma multiforme with a limited prognosis in patients above 70 years of age: a retrospective singles institution analysis. *Radiotherapy and Oncology* 2005;75:210-216.
44. Chang EL, Yi W, Allen PK, et al. Hypofractionated radiotherapy for elderly or younger low-performance status glioblastoma patients: outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:519-528.
45. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiotherapy and Oncology* 2002;64:259-273.
46. Hulshof MC, Schimmel EC, Bosch DA, et al. Hypofractionation in glioblastoma multiforme. *Radiotherapy and Oncology* 2000;54:143-148.
47. McAleese JJ, Stenning SP, Ashley S, et al. Hypofractionated radiotherapy for poor prognosis malignant glioma: matched pair survival analysis with MRC controls. *Radiotherapy and Oncology* 2003;67:177-182.