



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS

**“Validación de un modelo de irradiación a animales
pequeños con un acelerador lineal de 6 MV”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)

PRESENTA:

FRIDA MORÁN FITCH

DIRECTOR DE TESIS: Dr. Arnulfo Martínez Dávalos.

MIEMBRO DE COMITÉ TUTORAL: Dra. Mercedes Rodríguez Villafuerte

MIEMBRO DE COMITÉ TUTORAL: Dr. Luis Alberto Medina Velázquez.

MIEMBRO DE COMITÉ TUTORAL: Dr. Miguel Ángel Célis López.



posgrado en ciencias físicas
u n a m

MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

*A mi familia.
El viento que me empuja,
que me trajo aquí.*

AGRADECIMIENTOS

Gracias:

- * A mi papá Ramón Enrique Morán por su ejemplo, a mi mamá Cecilia Fitch por su fortaleza y a mis hermanas Tatiana y Mariana por su aliento. Gracias por el apoyo incondicional.
- * A mi novio Huziel Saucedá por ser un pilar en mi vida, por estar siempre ahí.
- * A mi asesor Dr. Arnulfo Martínez Dávalos, por su tiempo, sus enseñanzas y su guía.
- * A mi comité tutorial, Dr. Arnulfo Martínez, Dra. Mercedes Rodríguez, Dr. Luis Alberto Medina y Dr. Miguel Ángel Célis por sus valiosos comentarios.
- * A todo el equipo de la unidad de radiocirugía del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” por el apoyo brindado para la realización de esta tesis. En especial para Amanda García, sin cuyo tiempo, apoyo e instrucción este trabajo no sería posible. ¡Gracias!
- * A mis sinodales Dr. Arnulfo Martínez, Dra. Isabel Gamboa, Dra. Guerda Masillon, M. en C. Paola Ballesteros y Dr. Miguel Ángel Célis por sus útiles comentarios y correcciones que ayudaron a perfeccionar esta tesis.
- * A Liz por toda su ayuda, paciencia y comprensión, a Eve por compartir conmigo sus ganas de conocer, a Beto, Vic y Eduardo por su amistad y a Pao, Adriana, Karla, Amilkar y Juan. Gracias por 2 años felices e inolvidables. Los quiero mucho.
- * A Adiv y Marcelino, sin su ayuda no estaría aquí.
- * Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca 221491 que apoyó mis estudios.
- * A los proyectos SALUD-2005-01-14012 y CONACYT 82714 por los materiales.
- * A la Coordinación de Estudios de Posgrado por la beca para terminar esta tesis.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
CAPITULO 1	
CONCEPTOS BÁSICOS.....	3
1.1 Microrradioterapia	3
1.2 Desarrollo de equipos dedicados a microRT.....	4
1.3 Uso de equipos comerciales para microRT.	5
1.4 Haces angostos.....	5
1.5 Lesión traumática de médula espinal.....	6
1.6 Radiación en el tratamiento de la LTME.	7
1.6.1 Inflamación en la LTME.	7
1.6.2 Radiación contra la inflamación.	8
1.6.3 Uso de modelos animales para el estudio de la LTME.....	8
CAPITULO 2	
MATERIALES.....	10
2.1 Características del acelerador y los colimadores.....	10
2.1.1 Acelerador lineal.....	10
2.1.2 Acelerador Novalis de 6 MV.	11
2.2 Dosimetría.	14
2.2.1 Sistemas dosimétricos utilizados en hospitales.	14
2.2.2 Películas radiocrómicas.	14
2.3 Diseño y características del maniquí.....	16
2.4 Características del sistema de planeación y cálculo de la dosis.....	21
2.4.1 Algoritmo de haz de lápiz.	21
2.4.2 Algoritmo de cálculo de la dosis con conos circulares.	22
2.5 Análisis de distribuciones de dosis con DoseLab.	24
CAPITULO 3	
METODOLOGÍA	26
3.1 Dosimetría para haces colimados con conos del acelerador Novalis de 6 MV.....	26
3.2 Calibración de las Películas Radiocrómicas.....	28
3.2.1 Densidad Óptica.	28

3.2.2	Respuesta de las PRC por medio de escáner de cama plana.	29
3.2.3	Calibración de las películas EBT2.....	29
3.3	Procedimiento para la irradiación.	30
3.3.1	Planeación del tratamiento.	30
3.3.2	Colocación de las películas en el maniquí.	32
3.3.3	Colocación del maniquí en el marco estereotáctico.	34
3.3.4	Adquisición de las imágenes tomográficas.	34
3.3.5	Irradiación del maniquí.....	35
3.3.6	Lectura de las PRC.	35
3.4	Análisis	36
3.4.1	Comparación de las distribuciones de dosis utilizando DoseLab.....	36
CAPITULO 4		
RESULTADOS Y DISCUSIÓN		
4.1	Calibración.	40
4.2	Resultados de las irradiaciones con el cono de 7.5 mm	42
4.2.1	Curvas de isodosis.	42
4.2.2	Perfiles de dosis.....	44
4.2.3	Histogramas de dosis.....	45
4.2.4	Histograma Dosis - DTA.	47
4.2.5	Índice gamma.	48
4.3	Resultados de las irradiaciones con el cono de 4 mm.	50
4.3.1	Curvas de isodosis.	50
4.3.2	Perfiles de dosis.....	51
4.3.3	Histogramas de dosis.....	52
4.3.4	Histograma Dosis - DTA.	52
4.3.5	Índice gamma.	53
CAPITULO 5		
CONCLUSIONES		
REFERENCIAS		
APÉNDICE		

INTRODUCCIÓN

En medicina se realiza investigación clínica en segmentos bien definidos llamados fases. Cada fase de un estudio clínico está destinada a proporcionar diferente información acerca del nuevo tratamiento, por ejemplo la dosis, la seguridad y la eficacia. Las fases se denominan fases I, II y III (Ver apéndice).

Antes de administrar una nueva terapia a los pacientes, debe comprobarse la hipótesis de investigación subyacente, es decir, la explicación de cómo actúa una nueva terapia, bajo circunstancias artificiales controladas en un laboratorio. Esta etapa se llama *investigación preclínica*, y puede tomar años convertir este conocimiento en una nueva terapia.

En esta fase es donde los modelos animales se usan para estudiar el desarrollo y evolución de las enfermedades y para probar nuevos tratamientos antes de administrarlos a los seres humanos.

Si se comprueba que la investigación preclínica es satisfactoria, el patrocinador del estudio clínico presenta una solicitud a las autoridades competentes (como la solicitud de Nuevo Medicamento en Investigación (IND) a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA)) para comenzar los estudios clínicos en humanos. Si se aprueba la solicitud de Nuevo Medicamento en Investigación, se puede comenzar la nueva terapia, lo que incluye una serie de estudios para determinar si existen suficientes pruebas para respaldar el avance a la siguiente fase de investigación.

Los modelos animales son esenciales para mejorar la detección y caracterización funcional del cáncer además de que proveen de un marco para desarrollar y validar nuevas terapias. Son cruciales no sólo en el estudio de la oncogénesis y en el desarrollo de nuevos medicamentos antitumorales, sino en el desarrollo de medicamentos (Valdés et al, 2009) y terapias alternativas (Meritxell et al, 2006; Verhoeff et al, 2007) para otros tipos de padecimientos. Los modelos animales intentan reproducir la patología estudiada o la respuesta biológica al tratamiento en investigación por lo que la generación de modelos animales que repliquen de manera más próxima el comportamiento clínico de las distintas neoplasias es esencial para incrementar nuestra capacidad traslacional en oncología y la investigación clínica. Esto potenciará la comprensión de los mecanismos patogénicos de los distintos tipos tumorales o patologías, incrementando la capacidad de predecir su comportamiento biológico y de desarrollar fármacos más efectivos para su tratamiento.

Es en la primera de estas fases, en la etapa preclínica, cuando los modelos animales son más importantes, ya que se intenta reproducir en el animal la enfermedad en cuestión, de forma que se manifieste lo más similarmente posible a como lo hace en el ser humano permitiendo, además, la aplicación de técnicas de análisis que no sería posible aplicar en la especie humana. Es en ésta fase en la que éste trabajo está enfocado, buscando verificar la aplicabilidad de tratamientos de radioterapia a animales pequeños con equipo médico humano.

El objetivo de este trabajo fue realizar medidas experimentales de distribuciones de dosis impartidas con haces angostos producidos por un acelerador lineal de 6 MV, utilizando técnicas de dosimetría radiocrómica y compararlas con cálculos dosimétricos utilizando un sistema comercial de planeación de tratamiento. Para ello se desarrolló un maniquí modular con materiales plásticos tejido-equivalentes basado en la anatomía de una rata de laboratorio Wistar típica. Con estas mediciones se pretendió verificar la aplicabilidad de tratamientos de radioterapia a animales pequeños con equipos médicos para humanos, así como realizar el control de calidad de tratamientos utilizados en protocolos de investigación preclínica con modelos animales, además de estudiar el efecto de la presencia de cavidades de aire cerca de la zona a irradiar y verificar el desempeño del equipo en los límites de su diseño en términos del tamaño del haz.

Esta tesis se dividió en 5 capítulos. El primero de ellos corresponde a los antecedentes, y en él se define la microradioterapia y el uso de haces angostos, también se presenta un breve resumen sobre la investigación que trabajan en ella y el uso de equipos comerciales en la misma, así como la investigación con modelos animales de la lesión traumática de médula espinal, y su tratamiento con radiación. En el segundo capítulo se describen los materiales y equipos utilizados en esta tesis, el acelerador lineal, los colimadores, las películas radiocrómicas (PRC) y el maniquí desarrollado, además del sistema de planeación de tratamiento y el software de análisis utilizados. La metodología se explica en el capítulo 3, donde se detalla la dosimetría para conos y la calibración de la película, la simulación del tratamiento y la lectura y análisis de las PRC. El capítulo 4 presenta resultados y su discusión; ahí se exponen y explican los resultados obtenidos para los 2 experimentos realizados, incluyendo curvas de calibración, curvas de isodosis, perfiles de dosis, histogramas de dosis y de Distancia a la concordancia e índices gamma. Las conclusiones del trabajo se presentan en el capítulo 5. Finalmente, se muestran las referencias bibliográficas consultadas y el apéndice.

CAPITULO 1

CONCEPTOS BÁSICOS

1.1 Microradioterapia.

Muchas de las investigaciones actuales que evalúan la respuesta terapéutica de diferentes fármacos y tratamientos para el cáncer se han enfocado en los agentes quimioterapéuticos. Si bien la radioterapia es una importante modalidad terapéutica en los humanos, la experimentación de este tipo de tratamientos en animales se ha visto limitada por las dificultades y desafíos tecnológicos que implica. Los irradiadores animales son, aún, un campo de investigación poco explorado comparado con las invaluable aplicaciones de sistemas animales de Tomografía Computada¹ (CT), Tomografía por Emisión de positrones (PET) e imagen por Resonancia Magnética (MRI) en la investigación preclínica.

Los sistemas desarrollados para formar imágenes de animales pequeños generalmente llevan el prefijo “micro” añadido al acrónimo de la imagen, es decir, microCT, microMRI y microPET. El avance en el desarrollo de este tipo de equipos así como los grandes adelantos en la generación de biomarcadores basados en nanotecnología son grandes incentivos para incrementar el desarrollo de modelos preclínicos para cáncer humano que constituyan una plataforma para la investigación en radioterapia.

La mayoría de los estudios de radioterapia para animales pequeños como ratas, ratones y otros, implica la irradiación de tumores implantados en la espalda o en las patas (Stojadinovic et al. 2006). Un número limitado de estudios ha utilizado modelos animales para investigar la radiosensibilidad del tejido sano, la mayoría mediante la irradiación de todo el animal.

En un modelo animal que utilice las modalidades de imagen animal más novedosas, los investigadores pueden examinar imágenes de tomografía con muy alta resolución espacial para evaluar de manera exacta y precisa diversas respuestas biológicas. La incertidumbre en la dosis proporcionada a los animales pequeños es, sin embargo, todavía considerable (Chao et al. 2009).

La irradiación a pequeña escala o microradioterapia (microRT) es el vínculo necesario para poder estudiar la respuesta a dosis terapéuticas de radiación con modelos animales. Los avances en sistemas como los mencionados anteriormente, subrayan la necesidad de desarrollar nuevas herramientas que permitan conseguir los requerimientos de alta resolución espacial y temporal necesarios para las investigaciones clínicas de imagen y agentes terapéuticos utilizando modelos de animales pequeños. Sin embargo, la microRT es, comúnmente, ineficiente y difícil de conseguir. Los desafíos son el uso de campos de

¹ Los acrónimos utilizados en este trabajo corresponden a las siglas en inglés, a menos que se especifique lo contrario.

radiación relativamente pequeños y el requerimiento de localización más precisa del haz que los necesarios para la irradiación típica en humanos. Por ejemplo, mientras que muchas de las tolerancias espaciales clínicamente aceptables en humanos son mayores que 2 mm las tolerancias para irradiaciones a animales pequeños pueden ser menores en un orden de magnitud (Stojadinovic et al. 2007).

En un modelo de tumor animal clásico, las células del tumor son implantadas bajo la piel de las extremidades posteriores teniéndose un tumor observable a simple vista (Stojadinovic et al. 2006), por ello proveer una dosis precisa y homogénea cerca de la piel resulta más relevante y complicado que impartir una dosis de radiación en una ubicación precisa. Por otro lado, nuevos modelos tumorales (como tumores pulmonares *in situ*) sugieren la necesidad de irradiaciones más conformales ya que la respuesta a la radiación, tanto del tumor como del tejido sano, será alterada debido a las diferencias en el microambiente del tumor. En tal caso es necesario entregar la dosis con precisión tanto en términos de ubicación como de cantidad.

El uso de modelos de animales pequeños en la investigación de los efectos de terapias con radiación requiere de todo un montaje de equipo de imagen de alta resolución, irradiadores y sistemas de planeación que coincidan con el tamaño de los sujetos animales a investigar.

1.2 Desarrollo de equipos dedicados a microRT.

En los últimos años el uso de dispositivos dedicados para la colimación y la inmovilización ha hecho posible conseguir irradiaciones muy precisas en animales pequeños utilizando irradiadores experimentales, consiguiendo campos de 5 mm o menos (Stojadinovic et al. 2006). Aun así, los reportes de resultados obtenidos con prototipos de irradiadores para animales aún son poco comunes. Stojadinovic y Low (2007) y sus colaboradores han desarrollado un sistema de microirradiación que usa fuentes radioactivas de Iridio (^{192}Ir) y colimadores de tungsteno para generar un haz de fotones con un diámetro de 3.8 mm. Otros grupos han utilizado simuladores clínicos (Jaffray et al. 2006) y equipos modificados de microCT (Graves et al. 2007), para producir radiación apropiada para estudios con animales pequeños. Kiehl y colaboradores (2008) han reportado sus últimos progresos en el desarrollo de un sistema de microRT que permita la irradiación craneal de animales pequeños. Este sistema consiste en una fuente de alta tasa de dosis de ^{192}Ir con colimadores de aluminio, motores de pasos y un sistema de fijación del animal con marcas fiduciales, así como el software relacionado. Todos estos sistemas de microirradiación han demostrado la capacidad de producir haces de diámetros muy pequeños que pueden proporcionar la resolución espacial necesaria para irradiar animales pequeños. Con irradiadores tan especializados, la incertidumbre espacial promedio del tratamiento es menor que 0.5 mm. La incertidumbre en la dosis en microRT, sin embargo, es alrededor del 10% de la dosis prescrita, lo cual excede el error de 5% aceptado clínicamente (Chao et al. 2009).

Además, existen sistemas en desarrollo con los que se pretende lograr irradiaciones con formas irregulares y hasta con intensidad modulada, con la precisión necesaria para ser usados en modelos de animales pequeños (Schreiber y Chang 2009).

1.3 Uso de equipos comerciales para microRT.

Otra posibilidad es desarrollar sistemas de microRT mediante la adopción de equipos comerciales ya existentes, tales como aceleradores lineales presentes en hospitales y clínicas, en los que los sistemas de fijación como mascarillas y marcos utilizados en radiocirugía y radioterapia estereotáctica pueden ser adaptados para su utilización con animales. A su vez, la disponibilidad clínica de mini o micro colimadores multihojas (MLC) o colimadores circulares (conos) en aceleradores convencionales o en unidades especialmente diseñadas para estereotaxia o intensidad modulada permite producir haces suficientemente angostos y precisos en su localización para utilizarse en microRT.

El uso de sistemas comerciales de radioterapia o de sistemas especialmente diseñados para microRT proporciona toda una gama de energías y modalidades de irradiación que se pueden ajustar a las necesidades o a las capacidades del equipo de investigación, así como al tipo de estudio que se pretenda realizar.

En la modalidad de fotones, las diferentes energías proporcionan diferentes distribuciones de dosis en un animal o un maniquí. Los fotones con energías de MV no pueden suministrar dosis suficientemente superficiales pero tienen una mejor capacidad de penetración, lo que permite irradiar animales más grandes y ofrece protección a la piel. Además, los equipos que proveen haces de fotones de MV suelen contar con sistemas dosimétricos, de cálculo de dosis y de modificación del haz ya verificados y validados. Por otra parte, los fotones de kV no pueden penetrar mucho pero proveen dosis más superficiales que las de MV sus propiedades de tamaño de penumbra y atenuación se ajustan mejor al tamaño de animales más pequeños, como ratones. Los electrones de MeV proporcionan mejor homogeneidad en la dosis cerca de la superficie, siendo así candidatos para la irradiación de células tumorales muy cerca de la superficie o en placas de cultivo (Chao et al. 2009).

Un irradiador puede ser preciso en ubicación espacial, mientras que el otro lo sea en la impartición de la dosis. Uno puede ser mejor aplicado a modelos de tumores animales clásicos y el otro tal vez funcione mejor para modelos originales o pocos comunes. La elección del irradiador dependerá de las necesidades que se tengan y del equipo con que se disponga.

1.4 Haces angostos.

Los sistemas de microRT se basan en el uso de haces angostos, es decir, haces cuyo tamaño de campo es comparable o menor que el alcance lateral de los electrones secundarios asociados. Cuando esto ocurre, el Equilibrio Electrónico Lateral (LEE) no se alcanza. Esto, aunado a las pequeñas dimensiones del campo y a los pronunciados gradientes de dosis, ocasiona que la dosimetría de haces angostos enfrente mayores dificultades que la de los haces anchos convencionales de radioterapia.

La falta de LEE es el principal problema en la dosimetría de este tipo de haces ya que la sola presencia del detector produce perturbaciones que vuelven difícil la interpretación de las mediciones. Además, los pronunciados gradientes de dosis presentes en haces angostos ocasionan que la dosis absorbida cambie rápidamente con el tamaño del haz y a lo largo del radio del mismo (Yang et al. 2008).

Varias características del detector a utilizar deben ser consideradas, como tamaño y resolución espacial, así como sensibilidad y dependencia con la energía, entre otras. El tamaño del detector en la dirección radial determinará la extensión del perfil del haz que será integrado en la lectura. Típicamente detectores de estado sólido (como diodos de silicio) o películas (ya sean radiográficas o radiocrómicas) han sido usados para reducir las perturbaciones que el tamaño del detector pueda generar. También existen otros detectores cada vez más utilizados, como cámaras de ionización tipo pinpoint, detectores de diamante natural, centelladores plásticos, etc. Comparaciones entre estos y otros tipos de detectores han sido reportadas (Westermarck et al. 2000), en las que se analizan sus respuestas y comportamientos, tanto para distribuciones de dosis, curvas de dosis en profundidad (PDD) o perfiles laterales (OAR), como para Factores de Dispersión (S_t).

También es necesario tomar en cuenta la respuesta en energía del detector debido a la variación en el número de fotones dispersados de baja energía con el tamaño de campo y profundidad de medición. En el caso de haces angostos, la contribución a la dosis de los fotones secundarios es pequeña, lo que resulta en una distribución espectral diferente comparada con la de los haces anchos, con los cuales los detectores son calibrados normalmente.

Entonces, las mediciones experimentales están sujetas a errores sistemáticos debidos a la falta de LEE, el tamaño finito del detector y sus propiedades intrínsecas. Dichos problemas se recrudecen al disminuir el tamaño del campo y discrepancias mayores que el 50% se han observado en resultados experimentales utilizando diferentes técnicas y detectores (Yang y Pino 2008). En un estudio en el que se compararon los S_t y las PDD entre 43 instituciones poseedoras de un acelerador Novalis de 6 MV (Li et al. 2006) se encontró que los S_t difieren hasta un 100% mientras que las PDD en más del 5%.

1.5 Lesión traumática de médula espinal.

La lesión traumática de la medula espinal (LTME) es una de las afecciones neurológicas de mayor impacto en la vida de un individuo, afectando principalmente a la población económicamente activa. Puede ocurrir debido a un accidente, a un daño o por enfermedad de la columna vertebral o la médula espinal. En la mayoría de las LTME, los huesos de la espalda o vértebras presionan la médula espinal ocasionando que se inflame o incluso se desgarre el cordón espinal y/o sus fibras nerviosas. Esta enfermedad puede traducirse en una discapacidad severa asociada a una alta mortalidad, siendo un problema de salud pública, ya que muestra una incidencia anual de aproximadamente 20 nuevos casos por cada millón de habitantes (Díaz et al. 2002). Aunque un pequeño porcentaje de pacientes experimenta algún grado de recuperación espontánea posterior a la lesión, en la mayoría de ellos persisten

síntomas severos permanentes, requiriendo tratamientos prolongados de rehabilitación. Por ejemplo, de los pacientes con traumatismo medular, el 32% presenta una paraplejía completa, el 24% paraplejía incompleta, el 19% tetraplejía completa y el 21% tetraplejía incompleta (Pagliacci et al. 2003).

Los índices de incidencia reflejan la necesidad de mejorar su prevención, ya que a la fecha no existen terapias que modifiquen de manera significativa su historia natural. Por otro lado, los índices de prevalencia tienen un impacto en el sistema de salud y en la economía de cualquier país, sobre todo cuando se considera que el nivel de control de LTME aumenta y la expectativa de vida de pacientes con LTME continúa incrementándose. Los antecedentes epidemiológicos señalan claramente que la LTME es un problema con una incidencia cada vez mayor, que tiene repercusiones económicas y sociales muy importantes.

La LTME se presenta como un problema complejo y los esfuerzos experimentales desarrollados hasta el momento, no han logrado encontrar una estrategia lo suficientemente efectiva como para ser utilizada como terapia única. Se ha propuesto una gran variedad de estrategias terapéuticas (farmacológicas, trasplantes, administración de diversos factores tróficos, etcétera) enfocadas a detener los mecanismos fisiopatológicos desencadenados en la etapa aguda de la lesión. Una de las estrategias más novedosas y todavía en estudio es la impartición de bajas dosis de radiación a la LTME.

1.6 Radiación en el tratamiento de la LTME.

1.6.1 Inflamación en la LTME.

Al producirse una LTME la capacidad propia de regeneración espontánea de las fibras nerviosas se reduce, debido principalmente a la presencia de diversos factores inhibitorios de la regeneración que se sintetizan después de la lesión, así como al inadecuado balance en la producción de diversos factores tróficos (mecanismos de señalización intracelular relacionadas con la supervivencia, la diferenciación neuronal y la plasticidad) y al desarrollo de complejos eventos neuroquímicos autodestructivos que provocan daño irreversible del tejido nervioso (Díaz et al. 2002), como:

- a) Pérdida de la regulación iónica, que lleva a la suspensión del impulso nervioso y a la acumulación de líquido en los espacios intra o extracelulares.
- b) Incremento del calcio libre intracelular, el cual activa diversas enzimas que a su vez destruyen los componentes celulares, entre ellos la mielina, con lo cual se favorece el proceso desmielinizante.
- c) Liberación de grandes cantidades de glutamato y aspartato, aminoácidos que actúan como neurotransmisores, originando una intensa sobreexcitación de las neuronas viables, fenómeno conocido como excitotoxicidad.
- d) Estrés oxidante, estado donde se pierde el balance entre la generación de radicales libres y la capacidad de las defensas antioxidantes para contrarrestarlos.

Después de producirse una LTME se inicia una importante respuesta inflamatoria, que se caracteriza por la producción de diversas proteínas pro-inflamatorias. La inflamación generada después de la LTME favorece una disminución en la capacidad de recuperación dada por la formación de la cicatriz fibrosa, la formación progresiva de cavidades quísticas y la muerte de las neuronas y los oligodendrocitos (células que forman la vaina de mielina) ya sea por apoptosis o por necrosis.

Autores como Meritxell y colaboradores (2006) sugieren que las moléculas específicas que promueven la inflamación juegan un papel muy importante en la neuropatología del daño secundario, por lo que se ha propuesto desarrollar diversas estrategias para modular la respuesta inflamatoria después de la lesión. Una de ellas es el uso de la radiación.

1.6.2 Radiación contra la inflamación.

La radiación a dosis bajas ha sido usada de manera efectiva en el tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas así como en padecimientos degenerativos acompañados de dolor. Las dosis aplicadas son comúnmente una fracción (alrededor de 10%) de las que se usan en radioterapia (RT) para el tratamiento del cáncer (Schaue et al, 2005). Si bien matar a las células es el sello distintivo de la RT para el cáncer, el mecanismo subyacente a los efectos terapéuticos de dosis bajas de RT es menos conocido. Datos clínicos y estudios *in vivo* sugieren que la radiación a dosis bajas tiene un efecto antiinflamatorio y esto contribuye a la efectividad de la RT en el tratamiento de enfermedades benignas (Trott, 1994). Esto contrasta los efectos inflamatorios observados a altas dosis.

Se sugiere que el efecto antiinflamatorio de la radiación se debe a que la misma puede afectar a las células en el reclutamiento de células inflamatorias hacia el tejido afectado, sobre todo a dosis bajas.

1.6.3 Uso de modelos animales para el estudio de la LTME.

Aunque la eficacia clínica de la radioterapia de dosis bajas (RT-DB) en el tratamiento de la LTME o de enfermedades agudas y crónicas se ha demostrado en varios estudios, existe escasa información respecto a la estrategia de tratamiento óptimo. Los estudios individuales han aplicado dosis que varían en un rango de 0.3 a 4 Gy por sesión, con dosis totales de entre 3 y 40 Gy. Ningún estudio dosis-respuesta para determinar la dosis óptima de RT-DB para el tratamiento de la inflamación se ha realizado en seres humanos hasta ahora; sin embargo, muchos grupos de trabajo avanzan en la investigación preclínica del efecto antiinflamatorio de la radiación.

Como se mencionó en incisos anteriores (sección 1.1), la irradiación de animales no es una tarea sencilla, pues es necesario desarrollar irradiadores de acuerdo al tamaño de los animales que se utilizarán o al menos adaptar los dispositivos clínicos disponibles para lograr los campos pequeños y la precisión y localización necesarios para modelos animales. Esta última opción es la más común, en la que existen dos tendencias en la investigación preclínica: utilizar equipos de ortovoltaje para obtener distribuciones de dosis superficiales o

usar aceleradores lineales, generalmente de 6 MV y dedicados a radiocirugía, que proporcionan mayor penetrabilidad y mejor precisión.

Ejemplo de esto es el grupo de Kalderon et al (1996) que utilizó una unidad híbrida de ortovotaje operando a 320 kV que aplicó un tratamiento de dosis única de 17.5 a 20 Gy en las semanas 1, 2, 3 y 4 posteriores a la lesión, encontrando que la radiación fue efectiva en prevenir la degeneración del tejido cuando se aplicó dentro de la tercera semana posterior a la lesión.

Hildebrandt y colaboradores (1998) utilizaron una unidad de rayos X Gulmay D3-225X colimada con un tubo de plomo de 4 cm de diámetro para irradiar ratones a 200 kV y observaron que dosis de radiación menor o igual que 1.25 Gy decrecen significativamente la producción de óxido nítrico. Esto es de particular interés en el contexto de la RT antiinflamatoria ya que la alta y sostenida producción del mismo ha adquirido gran interés como posible blanco terapéutico en el tratamiento de la inflamación.

Usando un linac, Meritxell et al. (2006) han irradiado ratones con acelerador de 6 MV para determinar los efectos de la RT-BD en la respuesta inflamatoria y caracterizar los mecanismos detrás de estos efectos. Chao et al. (2008) evalúan el uso de haces de electrones de 6 y 18 MV para irradiaciones a animales pequeños.

En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNN), el grupo de Galván Hernández y colaboradores (2008) realizó un estudio piloto, en el cual 36 ratas hembras fueron sometidas a una LTME por contusión moderada y tratadas con radiación ionizante a una dosis de 14 Gy en un equipo de 6 MV. El tratamiento fue administrado a diferentes tiempos (2 h, 1, 2, 7, 14 días) después del daño y los resultados mostraron una mejor recuperación en los animales tratados con radiación ionizante 2 h después de la lesión. Actualmente, con base en la información de este estudio, el grupo trabaja en el protocolo de investigación *Efecto de la Radiación ionizante a dosis bajas como estrategia terapéutica en la recuperación funcional de la lesión traumática en médula espinal en ratas* para evaluar la mejor dosis de radiación utilizando un plan de tratamiento que incluye dos arcos coplanares que imparten dosis de 2, 4, 10 y 14 Gy para poder establecer el mejor tiempo y la mejor dosis neuroprotectora en ratas con LTME. Dada la importancia de la precisión en la determinación de la dosis absorbida, ya que el éxito del protocolo (y el futuro tratamiento de la LTME en humanos) depende de la identificación de la dosis apropiada para el mismo, el propósito de esta tesis fue verificar la aplicabilidad de este tipo de tratamientos en animales pequeños con equipo médico humano, comparado distribuciones de dosis medidas con las calculadas por el sistema de planeación de tratamiento.

2.1 Características del acelerador y los colimadores.

2.1.1 Acelerador lineal.

Un acelerador lineal de alta energía (o linac) es un equipo médico usado para tratamientos de radioterapia. Está constituido por un cabezal unido a un soporte que permite orientarlo según las necesidades y técnicas de tratamiento. Su función consiste en acelerar electrones en línea recta, proporcionándoles energías considerables, del orden de varios MeV (Khan, 1994).

El principio físico del funcionamiento de un linac consiste en acelerar por etapas un grupo de electrones producidos en un “cañón de electrones” por efecto termoiónico. Los electrones son inyectados en “paquetes” en una guía de ondas con una energía inicial elevada y de forma coherente que les permite viajar en las ondas de radiofrecuencia producidas, ya sea por un magnetrón, el cual se usa, en general, para producir radiación de una sola energía (6 MeV) o por un klystron, el cual puede amplificar las ondas que genera, lo que da mayor aceleración a los electrones y se pueden obtener diferentes y más altas energías (6, 9, 12, 15 y 18 MeV). La guía de ondas presenta una serie de secciones de distinta longitud, cuya polaridad cambia de acuerdo con los impulsos emanados de la fuente de radiofrecuencia dirigiendo las ondas sobre las que viajan y son acelerados los electrones. Cada segundo se aceleran de 100 a 500 paquetes de electrones, siendo la energía de los mismos a la salida tanto mayor cuanto más largo es el tubo acelerador. La alta energía de este haz de electrones permite que sea útil para el tratamiento de lesiones superficiales, utilizando el linac en modo de electrones. Si se desea conseguir una mayor penetración, el modo de fotones es el más adecuado. Estos fotones se producen al hacer incidir los electrones sobre un blanco de número atómico (Z) alto, en general de tungsteno, en el que dichos electrones son desacelerados produciéndose radiación de frenado. La energía del haz, tanto de rayos X como de electrones, es proporcional a la longitud del acelerador y a la intensidad del campo eléctrico dentro de la cavidad.

Un filtro de aplanado da homogeneidad a la distribución angular de la radiación producida. Generalmente es de bajo número atómico y se utiliza sólo cuando el acelerador opera en modo de rayos X.

Bajo el filtro de aplanado se colocan cámaras de ionización para monitorear la dosis y la rapidez de dosis que serán impartidas al paciente. Finalmente, colimadores (primarios, secundarios, multihojas) y otros accesorios dan forma y tamaño al campo de radiación.

El centro del campo está marcado por la sombra que proyectan dos alambres finos cruzados que se encuentran dentro del colimador al encenderse la luz de campo producida por el foco de campo. Las distancias entre la fuente de radiación y la superficie del paciente (SSD), entre la fuente y el isocentro o cualquier otra distancia que se requiera para calibrar el haz de radiación, son indicadas por la regla óptica. Las coordenadas y el isocentro del equipo son ubicados por un conjunto de láseres situados en las paredes laterales, frontales y en el techo del búnker que se cruzan en el isocentro del equipo.

2.1.2 Acelerador Novalis de 6 MV.

Los linacs pueden estar o no dedicados a un tipo de tratamiento específico. Aquellos linacs que son dedicados cuentan con equipo adicional unido permanentemente a ellos que les permite realizar tratamientos muy específicos y de alto nivel.

Un ejemplo de estos linacs dedicados es el acelerador lineal utilizado en este proyecto (Fig. 2.1) un sistema Novalis propiedad del INNN. Este equipo fue desarrollado exclusivamente para tratamientos de radiocirugía y radioterapia estereotáctica fraccionada. Es capaz de impartir tratamientos craneales y extracraneales utilizando técnicas de fijación estereotáctica con y sin marco y se caracteriza por una gran flexibilidad en la planeación e impartición de la dosis, siendo un dispositivo que utiliza múltiples arcos no-coplanares, campos estáticos o radioterapia y radiocirugía de intensidad modulada (IMRT e IMRS, respectivamente) para dar tratamientos conformales.



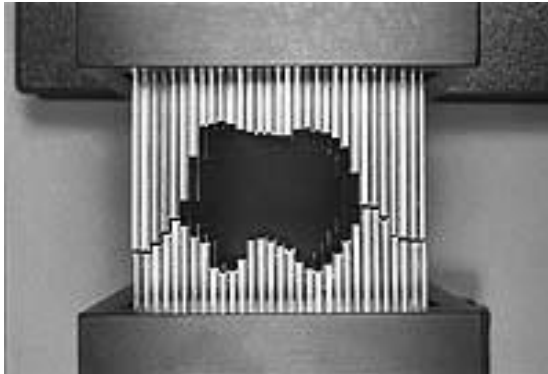
FIGURA 2.1 Acelerador Novalis.

El equipo Novalis es una unidad de tratamiento de megavoltaje modificada por BrainLAB basada en el equipo Varian Clinic, el cual opera sólo en la modalidad de fotones, con una única energía de 6 MV pero con un rango de tasas de dosis clínicamente útiles de hasta 800 Unidades monitor por minuto (UM/min). El equipo está calibrado para que, a una profundidad de 5 cm y utilizando técnica isocéntrica, 1 UM imparta 1 cGy.

El máximo tamaño de campo de esta unidad es de 10 x 10 cm² con un tamaño de campo clínicamente utilizable de 9.8 x 9.8 cm². Un micro-colimador multihojas (mMLC) está

instalado bajo los colimadores primarios como un componente integrado de la unidad de tratamiento (Fig. 2.2a). Dicho colimador cuenta con 26 pares de hojas; los 14 pares centrales cuentan con hojas de 3 mm de grosor, los 6 pares de hojas intermedias son de un grosor de 4.5 mm, mientras que los 6 pares de hojas externas son de 5.5 mm; todos estos grosores medidos al isocentro. El sistema de colimación asegura una transmisión menor que el 2% y una precisión de 0.1 mm en el re-posicionamiento de las hojas. Conos circulares (Fig. 2.2b) de diferentes diámetros (4, 6, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5 y 20 mm en el isocentro) pueden ser montados bajo el mMLC.

a)



b)



FIGURA 2.2 (a) Colimador mMLC, (b) conos circulares.

La distancia entre el mMLC y el isocentro es de 41 cm, mientras que la distancia entre el fondo de un cono circular y el isocentro del equipo es de 29 cm.

El sistema se usa para radiocirugía de cabeza y cuello, incluyendo tratamientos funcionales, utilizando métodos guiados por imagen basados en marcos de fijación especiales:

- El sistema no invasivo de máscara (Fig. 2.3a) en el cual un plástico termo-moldeable se ajusta a la cabeza del paciente, y se fija a un marco unido a la cama del equipo, otorgando precisión estereotáctica en la reproducibilidad del posicionamiento del paciente en los tratamiento fraccionados.
- La fijación en radiocirugía se consigue utilizando un marco especial, en el que unos tornillos cerámicos se fijan, previa anestesia local, al cráneo del paciente, inmovilizándolo a la cama de tratamiento de una manera más precisa (Fig. 2.3 b).

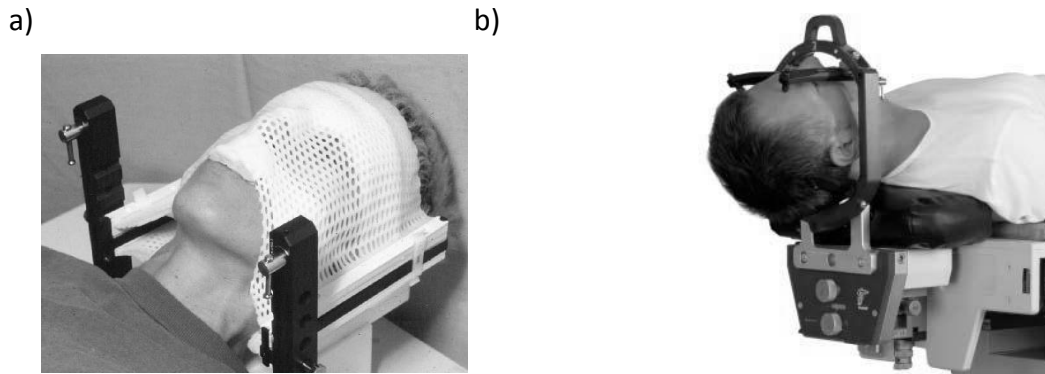


FIGURA 2.3 (a) Sistemas de fijación para tratamiento fraccionados y (b) para radiocirugía.

El sistema BrainLAB requiere que todos los planes de tratamiento estén basados en imágenes de tomografía computada (CT) como referencia primaria de localización, a la cual se le fusionan imágenes de resonancia magnética o de PET para la delineación y ubicación de lesiones y órganos de riesgo. Una caja de localización (Fig. 2.4a) con marcas fiduciales radio-opacas en sus costados se fija a cualquiera de los dos marcos durante la CT, permitiendo la localización estereotáctica en los sistemas de imagen y de planeación del blanco y los órganos de riesgo. Al momento del tratamiento, la cabeza del paciente es inmovilizada sujetando el marco a la cama. Una nueva caja de localización (Fig. 2.4b) utiliza plantillas generadas por computadora para alinear el blanco al isocentro utilizando los láseres del búnker. Después se realizan ajustes finos en la cama para asegurar una alineación precisa de isocentro para cada ángulo de la cama.

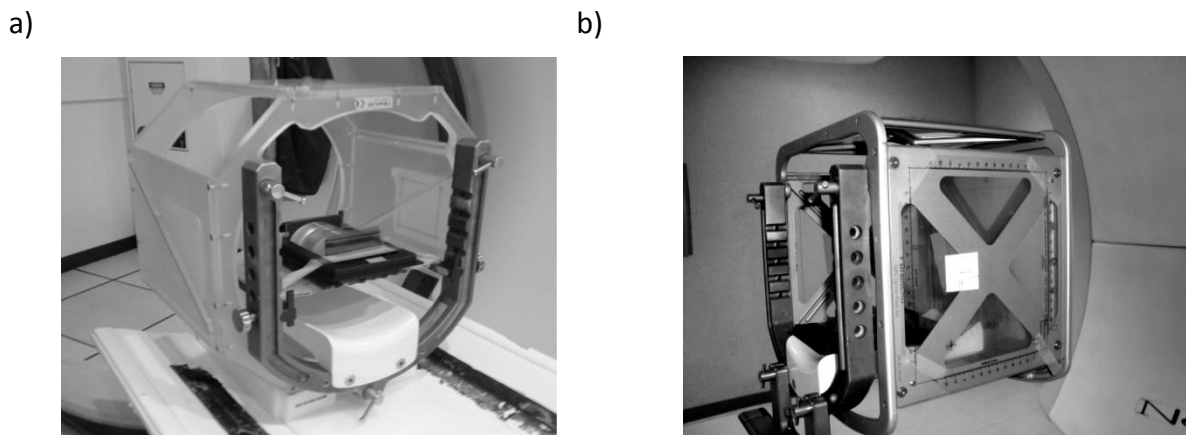


FIGURA 2.4 (a) Caja de localización para la CT y (b) Caja de localización del blanco.

Los datos del sistema de planeación de tratamiento (TPS) pueden ser exportados directamente para su registro y verificación.

La unidad es capaz de impartir una alta dosis de radiación de diversas formas:

- Arcos circulares con conos,
- Haces conformales usando mMLC,
- Arcos conformales utilizando mMLC,
- Arcos dinámicos conformales con mMLC e
- Intensidad Modulada (IMRT o IMRS) con mMLC en modalidad “step-and-shoot” o dinámica.

El TPS de esta unidad, el sistema BrainScan, incluye dos métodos de cálculo de dosis, el método Clarkson y el método de haz de lápiz (pencil beam), siendo necesarios datos dosimétricos específicos para cada uno de ellos.

2.2 Dosimetría.

2.2.1 Sistemas dosimétricos utilizados en hospitales.

El uso de radiación ionizante, así como las nuevas y elaboradas técnicas de tratamiento, han hecho evidente la necesidad de llevar a cabo acciones sistemáticas para garantizar la calidad de los tratamientos de radioterapia, y esta necesidad se justifica en el requerimiento de proporcionar a los pacientes el mejor tratamiento posible.

El control de calidad en radioterapia se define como las acciones llevadas a cabo para recuperar, mantener y/o mejorar la calidad de los tratamientos (Niroomand-Rad et al. 2000). Una de estas acciones es la dosimetría hospitalaria, la cual se ocupa de medir y valorar las características de los haces de radiación, con el fin de contribuir a la correcta planificación, aplicación e investigación de las técnicas radiológicas a disposición de la medicina.

El método más empleado para la determinación de la dosis absorbida en agua para mediciones absolutas se basa en medidas realizadas con cámaras de ionización. Sin embargo, otros dosímetros secundarios como las películas radiográficas (PR), las películas radiocrómicas (PRC) y los dosímetros termoluminiscentes (TLD), también se utilizan para realizar medidas. Su uso depende del sistema a estudiar, ya sea en la determinación de la dosis en un punto o en la realización de mediciones relativas, gradientes de dosis, comparación de distribuciones de dosis para verificaciones de tratamiento en IMRT, etc.

2.2.2 Películas radiocrómicas.

Con la reciente mejora en la exactitud y la precisión de la respuesta de las películas, así como su robustez y facilidad de uso, los dosímetros radiocrómicos se han vuelto cada vez más populares en aplicaciones médicas y no médicas.

A diferencia de las PR, las PRC no requieren un procesamiento especial; al contrario de los TLD, su respuesta no se pierde al ser leídas. Proveen una exactitud y precisión aceptables, además de ser fáciles de manejar y de analizar.

Las PRC están constituidas básicamente por un plástico mezclado con un precursor de tinte radiocrómico que origina un color determinado cuando las películas son expuestas a radiación ionizante o luz ultravioleta. El cambio de color se debe al rompimiento de enlaces químicos, formación de radicales libres o iones y sus reacciones subsecuentes. Dado que la intensidad de color adquirido por la PRC depende de la dosis impartida a la película, ésta puede ser utilizada para cuantificar la dosis y su distribución espacial. El intervalo de dosis útil varía dependiendo de las proporciones de los materiales de los cual sean fabricadas.

En la actualidad, diversos dosímetros radiocrómicos en forma de películas delgadas y gruesas, geles, soluciones líquidas, entre otros, están siendo usados para dosimetría de rutina con radiación ionizante, en intervalos de dosis de 10^{-2} a 10^6 Gy y de rapidez de dosis de hasta 10^{12} Gy/s, dependiendo del tipo de dosímetro y del material del que esté fabricado (Niroomand-Rad et al. 1998).

Estos dosímetros, con una muy alta resolución espacial y relativamente pequeña variación en la sensibilidad, son prácticamente insensibles a la luz visible, lo que ofrece un manejo y preparación a luz ambiental sin necesidad de un cuarto oscuro.

2.2.2.1 Película Gafchromic® EBT2.

El uso de las PRC es habitual como sistema de verificación de tratamientos en la radioterapia actual. *International Specialty Products*² (ISP) es el único productor de películas radiocrómicas de uso médico, ya que cuenta con la patente de la técnica radiocrómica GafChromic®. Ésta cuenta con diferentes modelos de PRC, cada uno con un rango de sensibilidad diferente abarcando prácticamente todo el rango de dosis terapéuticas. Sin embargo, debido a cambios y mejoras, muchos modelos tienden a ser descontinuados y actualmente lo más frecuente en radioterapia es el uso de películas GafChromic® EBT2 debido a su mayor sensibilidad, a su mayor rango útil de dosis, su composición similar al tejido (Z_{efec} de 6.84) y sobre todo a su buena resolución espacial (de hasta 1200 líneas por mm) limitada sólo por el tamaño del polímero activo. Estas películas son una versión mejorada de las películas EBT (según el fabricante), utilizando el mismo componente activo pero incorporando un tinte amarillo que brinda dos grandes ventajas frente a las PRC antecesoras:

- La señal proveniente del tinte amarillo en el canal azul puede ser usada para mejorar la precisión en la respuesta a la dosis realizando ajustes para las pequeñas diferencias en la respuesta en la película.
- El tinte amarillo protege la capa activa de la exposición a rayos UV y a la luz visible, reduciendo hasta 10 veces el oscurecimiento de la película debido a estas fuentes.

La película EBT2 tiene un rango de dosis útil de 1 cGy a 10 Gy si se mide en el canal rojo, aunque puede llegarse hasta 40 Gy si se utiliza el color verde. La coloración de la película se

² International Specialty Products, 1361 Alps Road Wayne, NJ07470 USA

registra prácticamente en tiempo real, tiene un ligero crecimiento después de la irradiación, por lo que es necesario dejar estabilizar las películas antes de ser leídas. El fabricante recomienda dejar pasar de 1 a 2 horas después de la irradiación antes de escanear las películas, pero para asegurar la estabilidad de la respuesta, se decidió reposar las películas por 24 horas según protocolos ya establecidos (Niroomand-Rad et al. 1998).

Al igual que las películas antecesoras, la EBT2 puede cortarse, sumergirse en agua y limpiarse con agua o alcohol; no obstante, debido el estrés del corte o la posible penetración del agua, se aconseja utilizar las películas 24 horas después de su alteración para evitar cambios en el arreglo del polímero activo debido al estrés.

Al igual que la EBT, la respuesta de la EBT2 depende de la orientación con la que se escanee. Sin embargo, puede fácilmente digitalizarse con un escáner de cama plana, siendo la mejor señal la del canal rojo, ya que el pico de absorción del componente activo se encuentra en los 636 nm con un pico secundario en los 585 nm. La película ha sido formulada de manera que su respuesta a los fotones es prácticamente independiente de la energía entre los 60 keV y la región de los MeV.

En este trabajo se utilizaron películas EBT2 de 8 x 10 pulgadas provenientes del lote número F04090901, proporcionadas por el laboratorio de Física Médica del INNN.

2.2.2.2 Ventajas de las PRC sobre otros dosímetros.

Las PRC tienen varias ventajas en comparación con los dosímetros más comunes en un hospital. Comparándolas, por ejemplo, con las películas radiográficas, las PRC poseen la ventaja de no necesitar un proceso de revelado para ser analizadas. Además, tienen un intervalo de dosis útil mayor. Cotejándolas con los TLD, se encuentran dos grandes ventajas: la posibilidad de realizar medidas de distribuciones de dosis y la permanencia de la información, lo que no permiten los TLD ya que la información es borrada al ser leídos.

2.3 Diseño y características del maniquí.

Para verificar las características de un haz de radiación y su interacción con un medio de interés se utilizan objetos hechos de materiales que absorban y dispersen radiación de una manera muy semejante al cuerpo humano. Estos objetos son llamados maniquís. En la tabla 2.1 se muestran las propiedades de algunos de los materiales utilizados comúnmente en la fabricación de maniquís como equivalentes de tejido cuando se irradian con energías utilizadas en radioterapia.

TABLA 2.1 Composiciones, densidades (ρ_m), densidades electrónicas (ρ_e) y Z efectivos de los materiales tejido-equivalentes más comunes en la construcción de maniquís (Khan, 1994)

Material	Composición	$\rho_m(\text{g/cm}^3)$	$\rho_e(\text{e}^-/\text{g})$	Z _{efectivo}
Agua	H ₂ O	1.00	3.3×10^{23}	7.42
Poliestireno	(C ₈ H ₈) _n	1.04	3.24×10^{23}	5.69
PMMA (lucita)	(C ₅ O ₂ H ₈) _n	1.18	3.24×10^{23}	6.48
Agua Sólida ^a	Resina epóxica	1.013-1.030	3.24×10^{23}	5.95-6.62
Polietileno	(CH ₂) _n	0.92	3.44×10^{23}	6.16

^a La composición y propiedades físicas del agua sólida dependen del fabricante (ICRU 72, 2004)

Los maniquís más comunes usados en radioterapia son de forma cúbica y paredes de lucita y se llenan de agua hasta cierto nivel (aproximadamente 40 cm). Los hay desde los más simples y completamente manuales, hasta los más complejos que funcionan automáticamente. En los protocolos establecidos para determinar la dosis absorbida se recomienda el uso de maniquís de agua. Las dimensiones de un maniquí deben ser tales que, para el campo de mayor tamaño a emplear o calibrar, exista un margen de 5 cm en los 4 lados a la profundidad a la que se va a realizar la medida; de igual modo debe haber un margen de 5 cm por debajo de la máxima profundidad.

El objeto de este proyecto fue estudiar las distribuciones espaciales de la dosis impartida a ratas Wistar durante su tratamiento en investigaciones preclínicas en el INNN, por lo que fue necesario el diseño y construcción de un maniquí de Polimetilmetacrilato (PMMA o Lucita) morfológicamente parecido a una rata. Las dimensiones y características principales del maniquí se obtuvieron de una tomografía de una rata de aproximadamente 240 g utilizada en el protocolo de investigación mencionado en la sección 1.6.3, colocada sobre una base de fijación.

El maniquí fue diseñado de manera modular, es decir, como un arreglo de rebanadas intercambiables entre las cuales se coloca la PRC. Está compuesto por rebanadas de diferente espesor, todas ellas con un inserto cilíndrico de material hueso equivalente (hueso trabecular, Gammex, Inc.) de 4 mm de diámetro que representa la columna; pueden ser colocadas para trabajar el maniquí por secciones, dependiendo de la sección se quiera estudiar.

Varios casos de estudio son posibles debido a la construcción de las piezas intercambiables que forman la parte central de maniquí, que son:

- 7 piezas semielípticas de 4 mm de ancho, 35 mm de alto con eje mayor de 60 mm y eje menor de 40 mm, con un hueco circular de 4 mm de diámetro relleno de material

hueso equivalente, cuyo centro se encuentra a 7 mm del punto de altura máxima sobre el eje central de la elipse. A éstas las denominamos piezas básicas (Fig. 2.5).

- 3 piezas de iguales dimensiones a las de las básicas, con dos huecos circulares adicionales tangentes entre sí con 15 mm de diámetro cuyos centros están a 20 mm del punto de altura máxima y a 15 mm del eje central a cada lado. Estas piezas representan los pulmones (Fig. 2.6).
- 4 piezas con las mismas características que las básicas más un hueco adicional de 10 mm de diámetro con su centro a 12 mm del punto de altura máxima y a 16 mm del eje central. Dichas piezas corresponden al estómago (Fig. 2.7).

El maniquí se completa con 2 piezas con las mismas características que las piezas básicas, pero de 20 mm de grosor, que se utilizan para dar soporte en los extremos. Utilizando todas las piezas las dimensiones del maniquí son $60 \times 35 \times 90 \text{ mm}^3$.

**VISTA FRONTAL
PIEZA BÁSICA**

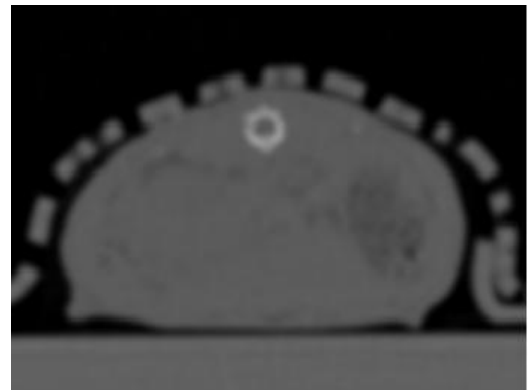
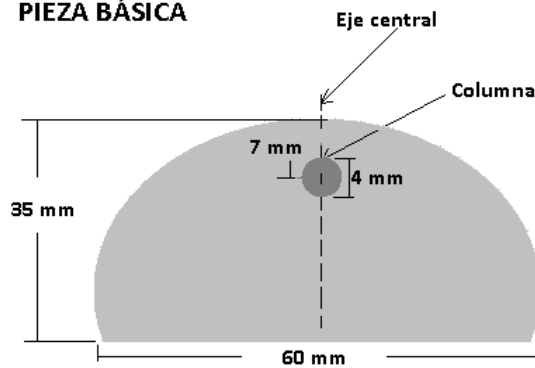


FIGURA 2.5 Vista frontal de la pieza básica y corte equivalente en la CT de la rata usada como modelo.

**VISTA FRONTAL
PIEZA PULMONES**

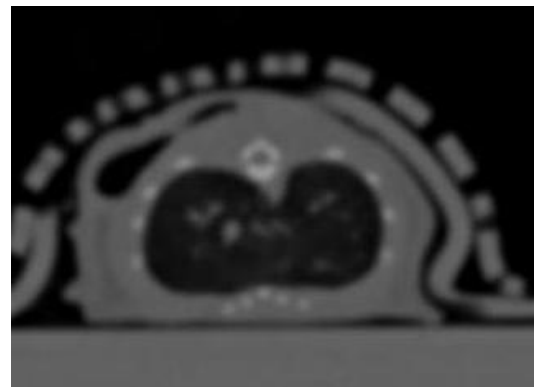
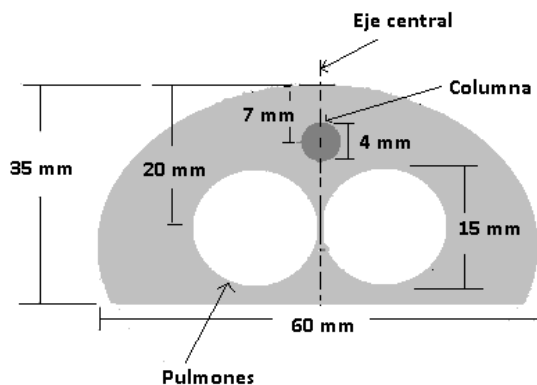


FIGURA 2.6 Vista frontal de la pieza que representa los pulmones y corte respectivo de CT.

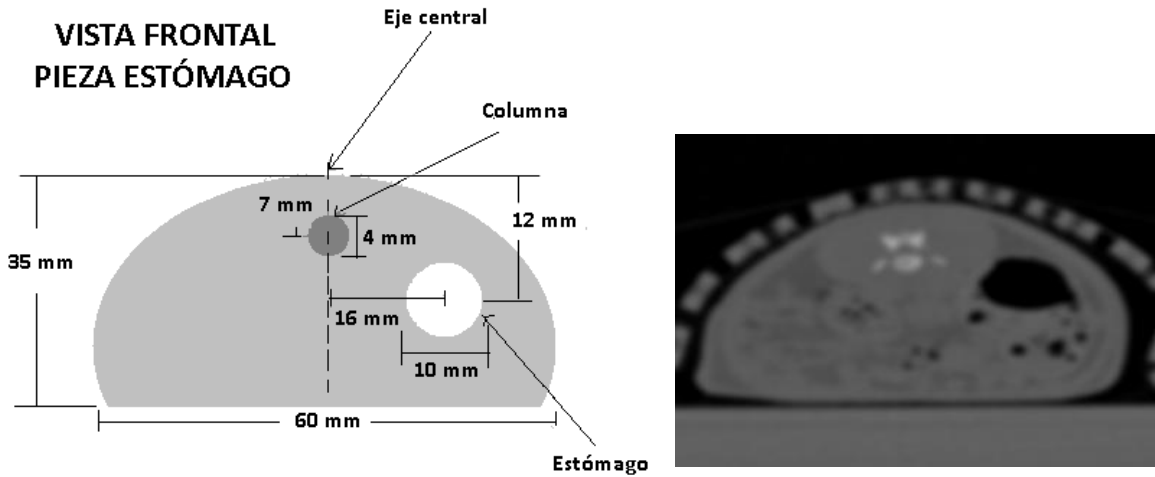


FIGURA 2.7 Vista frontal de la pieza que representa el estómago y corte respectivo de CT.

Si la zona a irradiar se encuentra cerca de los pulmones, entonces se trabaja en la sección de pulmones (Fig. 2.8) en la que se colocan en los extremos dos piezas semielípticas de 20 mm de grosor (pieza básica mostrada en la figura 2.5) mientras que los pulmones son representados por 3 piezas de 4 mm de grueso, mostradas en la figura 2.6 y el maniquí es completado con 2 piezas más con la forma básica de 4 mm de grosor.

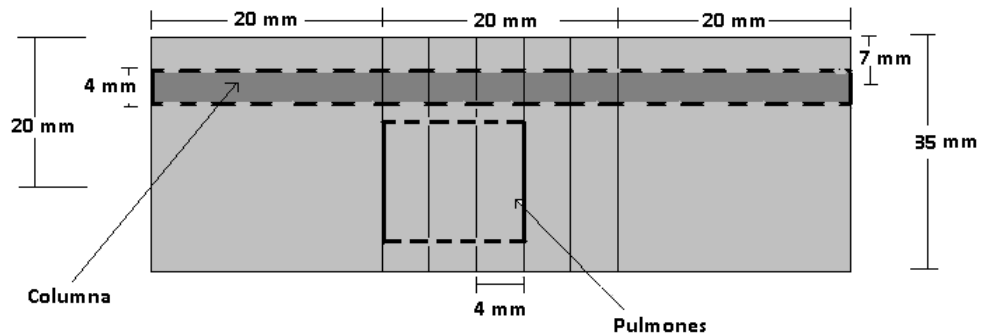


FIGURA 2.8 Vista lateral de la sección que corresponde a los pulmones.

Las ratas tiene un metabolismo muy acelerado, por lo que comen constantemente, de manera que el estómago puede estar lleno o vacío, generando cavidades de aire, así que, si la región a irradiar se localiza cerca del estómago (Fig. 2.9), y se desea considerar dichas cavidades, se colocan nuevamente las 2 piezas básicas de 20 mm de grosor en los extremos, pero al centro se sitúan 4 piezas de 4 mm de espesor con un hueco circular de aire adicional de 10 mm de diámetro que representa el estómago rematado con 3 piezas iguales básicas de 4 mm de grosor.

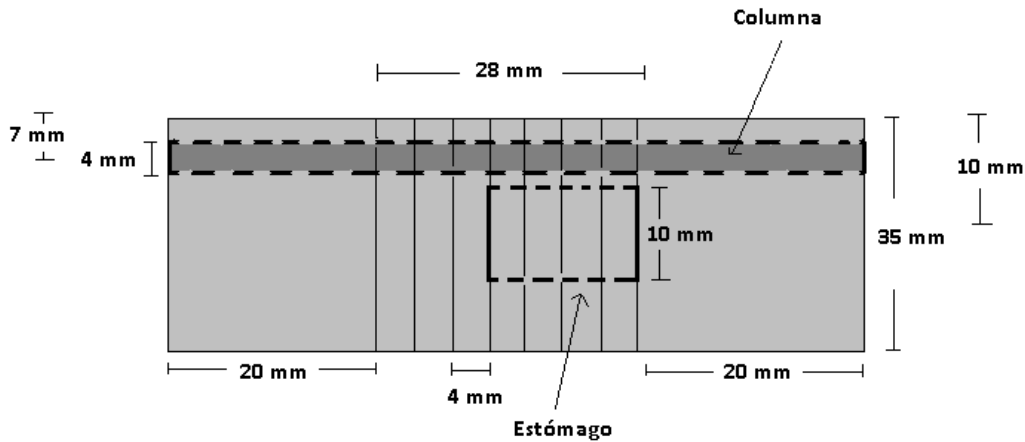


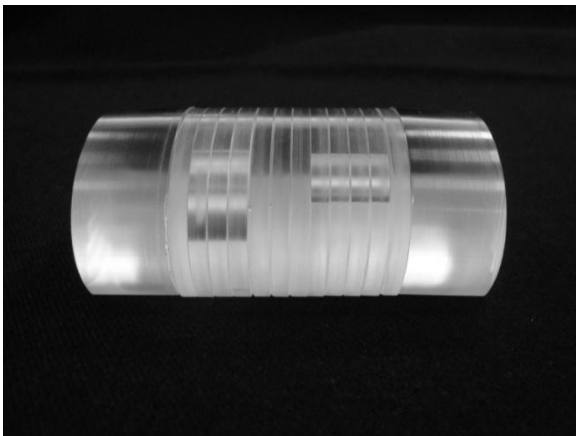
FIGURA 2.9 Vista lateral de la sección que corresponde a abdomen y estómago.

También puede darse el caso en el que tanto los pulmones como el estómago son tomados en cuenta, o si se prefiere se puede prescindir de ambos y trabajar sólo con las piezas básicas, siendo el maniquí completamente uniforme.

Para facilitar la localización de la lesión y la película a irradiar, así como para asegurar la correcta orientación del maniquí, una de cada tipo de piezas, es decir, una uniforme, una de estómago y una de pulmones, se marcó con un pequeño orificio en una de sus esquinas inferiores. El orificio, a modo de marca fiducial, atraviesa la pieza de lado a lado, tiene un diámetro de 1 mm y es suficientemente visible en la tomografía, de modo que, conociendo el grosor de la película y del corte de la tomografía, es posible ubicar precisamente la región que simula la lesión o la posición de la película.

La figura 2.10a muestra una vista lateral del maniquí completo, mientras la figura 2.10b presenta detalles de las piezas que conforman el maniquí, donde puede verse en la pieza de pulmones la marca fiducial descrita anteriormente.

a)



b)

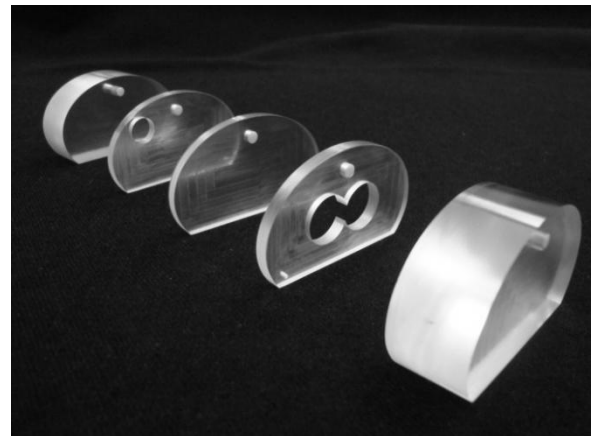


FIGURA 2.10 Vista lateral y superior del maniquí completo.

2.4 Características del sistema de planeación y cálculo de la dosis.

El sistema de planeación de tratamiento (TPS) asociado al linac y utilizado para el cálculo de las distribuciones de dosis es el BrainSCANTM v5.31 diseñado por y marca registrada de BrainLAB³. Dicho sistema cuenta con dos algoritmos para el cálculo de dosis dependientes del tipo de tratamiento que se desea impartir, haz de lápiz (Pencil Beam) y conos circulares (BrainLAB physics, 2008).

2.4.1 Algoritmo de haz de lápiz.

Los algoritmos de haz de lápiz son métodos bien establecidos y frecuentemente utilizados para el cálculo de distribuciones de dosis en radioterapia (Weber y Nilsson, 2002).

En el algoritmo de haz de lápiz de BrainLAB los haces incidentes están divididos en secciones finas de haz llamados “beamlets”. Para cada “beamlet” se realiza una corrección por longitud de camino (radiological pathlength correction, en inglés) para tomar en cuenta inhomogeneidades en el tejido. Dicha corrección toma como base las Unidades Hounsfield (UH) provenientes de la imagen tomográfica del paciente, convirtiéndolas a densidad electrónica (ρ_e , en # de electrones/cm³) en una región lineal donde -1000 UH equivale a una ρ_e igual a cero, y 0 UH equivale a una $\rho_e = 1$; tomando en cuenta la siguiente relación para el cálculo de la densidad electrónica:

$$\rho_e = \begin{cases} (UH + 1000)/100 & -1000 \leq UH \leq 47 \\ (UH + 1827.15) + 1.0213 & 47 < UH \end{cases}$$

Las UH para puntos separados cada milímetro a lo largo del eje de cálculo se almacenan en una base de datos y se calcula una profundidad equivalente para cada trayectoria del haz de radiación (Coronado, 2007).

La transformada rápida de Fourier (FFT) se usa para la convolución haz-kernel con la distribución de la fluencia del haz. El algoritmo utiliza el trazo de rayos y rejillas adaptativas para reducir el número necesario de cálculos en la determinación de la dosis. Debido a estas optimizaciones se pueden calcular distribuciones de dosis en 2D y 3D en milisegundos.

El algoritmo Pencil Beam de BrainLAB se utiliza en tratamientos con haces conformales, arcos conformales e IMRT.

³ BrainLAB AG, Kapellenstr. 12, 85622 Feldkirchen, Alemania.

2.4.2 Algoritmo de cálculo de la dosis con conos circulares.

En este proyecto de tesis sólo se utilizaron colimadores circulares para irradiar el maniquí, por lo que el cálculo de las distribuciones de dosis se realizó con el algoritmo de cálculo de dosis por conos circulares, basado en el método Clarkson, que se describe a continuación.

En general, en los modelos semiempíricos de cálculo de la dosis en estereotaxia se supone que la dispersión secundaria es poco significativa. Debido a esto los cálculos de dosis dependen sólo de tres parámetros básicos del haz obtenidos de la dosimetría: cocientes tejido-máximo (TMR), cocientes fuera de eje (OAR) y factores de dispersión (S_t). La dispersión, en particular la del maniquí, se considerada implícita en las mediciones dosimétricas de rutina y no varía significativamente con la profundidad en el medio.

En este algoritmo, la dosis D en un punto arbitrario P en un plano en el isocentro para un haz fijo de rayos X se calcula usando la ecuación:

$$D(c, d, r, R) = M \cdot TMR(c, d) \cdot OAR(c, r') \cdot S_t(c) \cdot \left(\frac{SID}{R}\right)^2 \quad (2.1)$$

Donde:

- c = Diámetro del colimador en el isocentro, medido perpendicularmente al eje central del haz (mm).
- d = Profundidad del punto P en el tejido (mm).
- r = Distancia radial del eje central al punto de interés (mm).
- R = Distancia del punto a la fuente (mm).
- M = Rendimiento del Linac (Gy/UM).
- SID = Distancia Fuente-Isocentro (usualmente 100 cm).
- $TMR(c, d)$ = Cociente Tejido-Máximo para un diámetro del colimador c a una profundidad d.
- $OAR(c, r')$ = Cocientes fuera de Eje para un diámetro del colimador c a una distancia radial r' del eje central del haz al nivel de isocentro.
$$r' = r \cdot SID/R$$
- $S_t(c)$ = Factor de dispersión total para un diámetro del colimador c.

La geometría para estos cálculos se muestra en la figura 2.11 ((BrainLAB physics, 2008)).

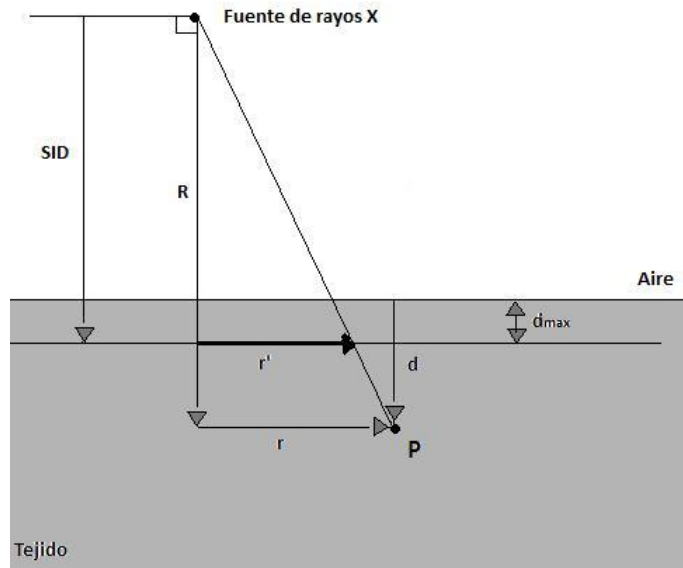


FIGURA 2.11 Geometría para el cálculo de dosis con Conos Circulares.

El TMR se mide usualmente dejando la distancia fuente-detector constante mientras se varía la distancia fuente-superficie (SSD). Este parámetro depende del diámetro c del colimador y la profundidad d en el tejido, además de la distancia al eje central r y de la SSD. Normalmente, el TMR es medido en el eje central del haz ($r=0$). El TMR está definido como el cociente de la dosis en un punto a la profundidad d en el maniquí entre la dosis en el punto de dosis máxima (d_{max}):

$$TMR(c, d) = \frac{D(c, 0, d, SSD_d)}{D(c, 0, d_{max}, SSD_{d_{max}})} \quad (2.2)$$

También es posible calcular el TMR a partir de las medidas de Porcentaje de Dosis en Profundidad, esto es, mediciones con SSD constante y con el detector moviéndose a lo largo del eje central del haz. La fórmula estándar para esta conversión es:

$$TMR(c, d) = \frac{1}{100} \left(\frac{SSD+d}{SSD+d_{max}} \right)^2 PDD(c, d, SSD) \quad (2.2)$$

Los cocientes fuera de eje se determinan midiendo los perfiles que se intersectan con el eje del haz en la dirección perpendicular al mismo. Sus valores dependen de la profundidad en el tejido d , el diámetro del colimador c , la distancia fuera del eje central del haz r y la SSD. Se definen como el cociente de la dosis medida a la distancia radial r relativa a la dosis en el eje central para un colimador de diámetro c . Las medidas se realizan al nivel del isocentro, a una profundidad constante d en el maniquí. Esta profundidad suele ser mayor que d_{max} , se recomienda 7.5 cm, es decir, $SSD=92.5$ cm. Entonces la fórmula simplificada para obtener los OAR es:

$$OAR(c, r, d) = D(c, r, d, SSD_d) / D(c, 0, d, SSD_d) \quad (2.4)$$

Donde SSD_d es la SSD obtenida al colocar el detector en el isocentro a una profundidad d en el tejido. Finalmente, el Factor de Dispersión Total S_t se define como el factor de salida relativo, es decir, el cociente entre la dosis medida para un plan de tratamiento específico y la dosis en las condiciones de calibración del equipo. S_t se define como:

$$S_t(c) = D(c, 0, d_{max}, SSD_{d_{max}}) / D(10 \times 10 \text{ cm}, 0, d_{cal}, SSD_{cal}) \quad (2.5)$$

Ahora, para calcular la dosis impartida por un arco circular, éste se simula como un número finito N de haces fijos. Dichos haces inciden cada 2° , 5° ó 10° , dependiendo de la elección del usuario y la versión del software con la que se cuente.

Por lo tanto, la dosis en un punto particular P es la suma de la contribución de cada campo fijo simulando el arco. Para un arco dividido en N haces fijos, la dosis en un punto se calcula como:

$$D_p(c) = \sum_{i=1}^N D_{p.i}(c, d_i, r_i, R_i) \quad (2.6)$$

Donde:

$$D_{p.i}(c, d_i, r_i, R_i) = \frac{MU_i}{N} \cdot M \cdot TMR(c, d_i) \cdot OAR(c, r_i) \cdot S_t(c) \cdot \left(\frac{SID}{R_i}\right)^2 \quad (2.7)$$

Siendo MU_i es el número de unidades monitor por cada haz. Los valores de d_i , r_i y R_i se calculan en los planos paralelos al eje central del haz que contiene el punto P , el isocentro y la fuente de rayos X cuando se imparte el i -ésimo haz fijo en el arco.

Aunque el cálculo de la dosis puede realizarse usando solo una cantidad limitada de mediciones dosimétricas, la manera en la que se obtienen los datos del haz presenta desafíos para el Físico Médico. En particular, los haces angostos utilizados para radiocirugía, los cuales presentan altos gradientes de dosis y requieren detectores y cámaras de ionización con alta resolución espacial.

2.5 Análisis de distribuciones de dosis con DoseLab.

DoseLab es un software utilizado para la comparación cuantitativa de distribuciones de dosis de radiación medidas y calculadas. Comenzó como una herramienta clínica y de investigación para el Centro M.D. Anderson. Fue escrito por Nathan Childress como parte de su trabajo de doctorado, supervisado por Isaac Rosen (Childress et al, 2002).

Estos programas son la porción de software del sistema de dosimetría de películas que realiza pruebas de control de calidad a aceleradores lineales y sistemas de planeación de tratamiento. DoseLab lee dos imágenes que representan las dosis a pacientes medidas y

computadas y efectúa comparaciones cuantitativas usadas en la clínica para verificar que el tratamiento impartido a un paciente coincida con el que se ha prescrito. Es muy útil como una herramienta de investigación que calcula y muestra muchos tipos de métricas para comparación de las distribuciones de dosis.

DoseLab es uno de los programas más utilizados en el área clínica para realizar comparaciones cualitativas y cuantitativas de distribuciones de dosis, permitiendo realizar verificaciones de tratamientos de una manera rápida y sistemática, facilitando el control de calidad de los mismos en centros hospitalarios y de investigación. Sin embargo, no es el único sistema al que se puede recurrir, pues existen otros sistemas comerciales, algunos de ellos creados específicamente para el control de calidad en tratamientos de IMRT, por ejemplo el RIT113 de Radiológica Imaging Technology, Inc.

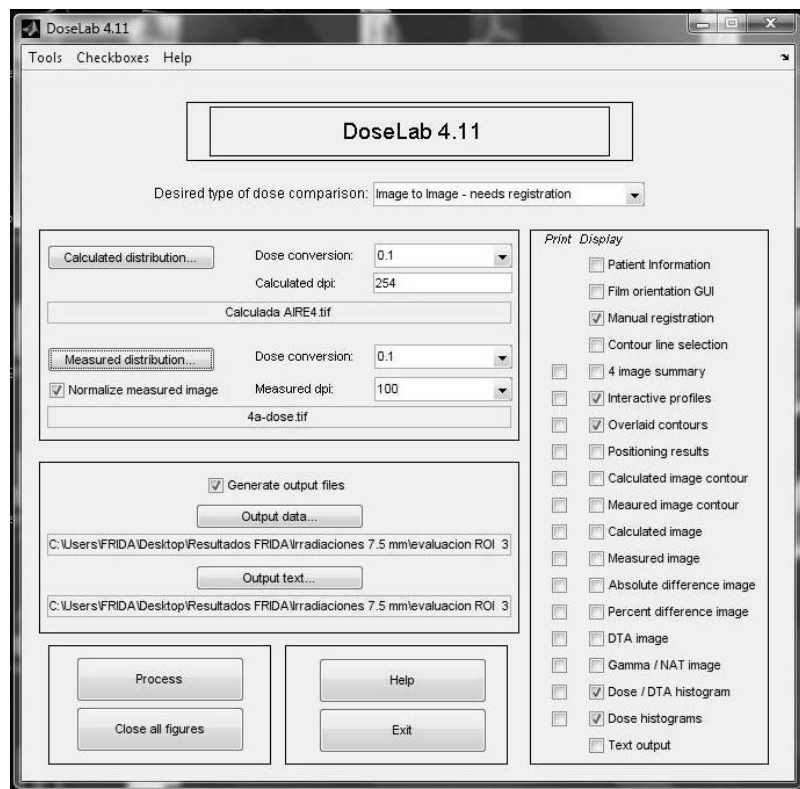


FIGURA. 2.12 Interface gráfica del Software DoseLab.

CAPITULO 3 METODOLOGÍA

3.1 Dosimetría para haces colimados con conos del acelerador Novalis de 6 MV.

Debido a que el equipo Novalis es capaz de impartir radioterapia de alta dosis con campos muy pequeños (hasta 3 mm en el isocentro) es esencial que la medición de sus datos dosimétricos sea exacta y precisa. El alcance de los electrones secundarios liberados por la radiación incidente determinará de forma fundamental el tipo de dosímetros que permitan realizar una dosimetría correcta. Dicho alcance depende la energía del haz incidente y del medio dispersor y puede obtenerse de tablas (Attix, 1986). De modo que el equilibrio electrónico lateral (EEL) no puede conseguirse en un haz de diámetro menor al alcance de sus electrones asociados. En el caso de fotones de 6 MV, el EEL se consigue sólo en campos mayores que 2.6 cm de diámetro. Con el avance en el uso de técnicas como la Radiocirugía y la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT), campos más pequeños que 2.6 cm son comúnmente utilizados. Por lo tanto, es muy importante medir y comparar estos datos con datos reportados en la literatura o por centros clínicos y de investigación que cuentan con este tipo de equipos.

El sistema de planeación requiere de un conjunto de datos dosimétricos medidos que deben ser introducidos al mismo y que serán utilizados para el cálculo de la dosis. BrainScan incluye dos tipos de datos del haz usados para los métodos de cálculo de dosis Clarkson y haz de lápiz. En esta tesis todas las planeaciones de tratamiento se realizaron con el método Clarkson, base del algoritmo de cálculo de dosis con conos circulares. Los datos dosimétricos para dicho método y sus condiciones de adquisición, según la literatura (Yin et al, 2002) y recomendaciones del fabricante (BrainLAB physics, 2008), son:

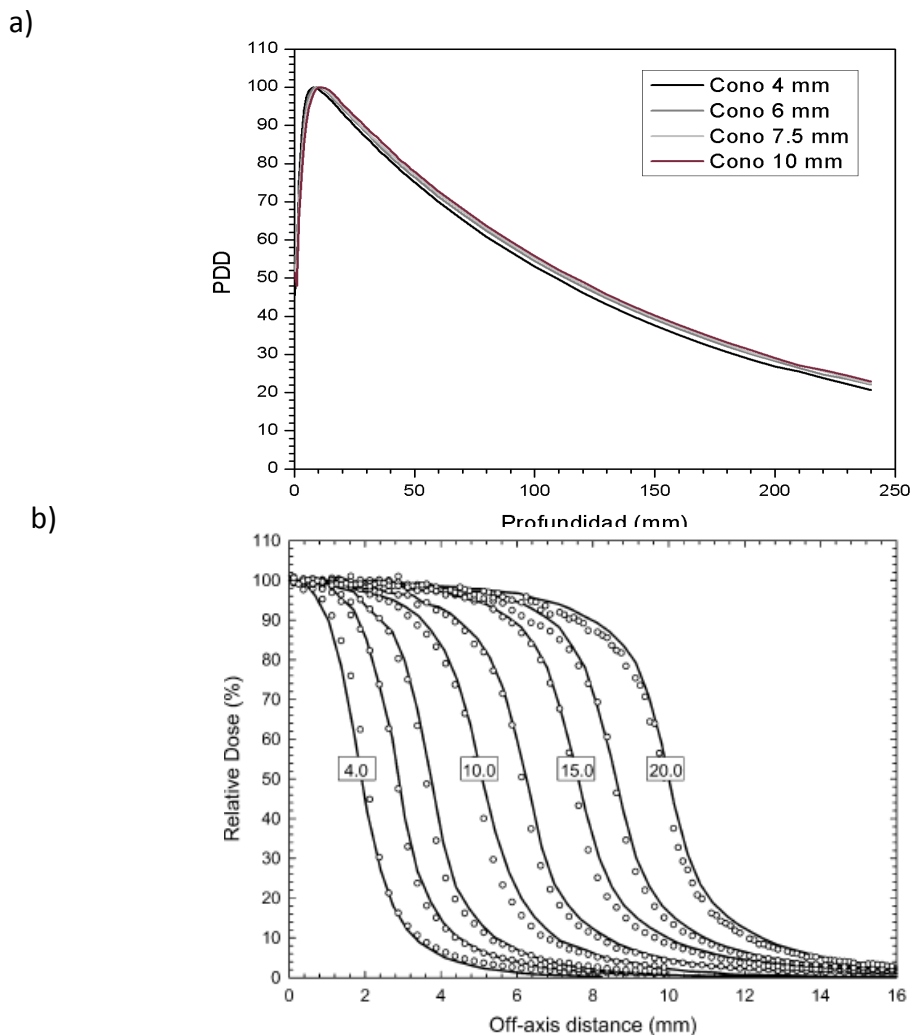
- PDD medidas a SSD de 98.5 cm para todos los tamaños de cono y algunos tamaños de campo específicos con mMLC.
- Perfiles de haz u OAR medidos a una profundidad de 7.5 cm con una SSD de 92.5 cm para diferentes tamaños de campo y
- S_t medidos a una profundidad de 1.5 cm con SSD de 98.5 cm.

BrainLAB recomienda las condiciones para la adquisición de los datos de una unidad típica de radiocirugía, sin embargo, el arreglo del campo y de los detectores puede ser diseñado específicamente para asegurar mediciones precisas.

La dosimetría en el INNN se realiza con una cámara de ionización PinPoint de 0.03 cm³ de volumen sensible y una Semiflex de 0.125 cm³, ambas marca PTW-Freiburg, un diodo blindado modelo PFD de 1 mm² de área de la misma marca, así como película radiográfica y

radiocrómica. Los detectores se eligen según las condiciones de medición y se utilizan tanto en un maniquí de agua MP3-XS de PTW (dimensiones 20 x 20 x 30 cm³) como en un maniquí de agua sólida de 6 piezas de diferente grosor que permiten ajustar la profundidad de medición y que se utiliza generalmente para la dosimetría con película.

En la figura 3.1a se muestran, como ejemplo, las PDD de los conos más pequeños, los de 4, 6, 7.5 y 10 mm, obtenidas en una verificación de la dosimetría del equipo Novalis del INNN con el diodo blindado. Las quijadas se colocaron siempre a 4 x 4 cm², según especificaciones del equipo. Los escaneos se realizaron con pasos de 2 mm de 0 a los 5 cm, y de 5 mm de los 5 a los 25 cm de profundidad. La figura 3.1b presenta los OAR obtenidos por García-Garduño y colaboradores (2010) en el INNN para todos los conos mostrando en puntos los valores medidos y en líneas los calculados con métodos Monte Carlo.



3.2 Calibración de las PRC.

Para poder utilizar las películas es necesario calibrarlas previamente. La calibración permite relacionar la respuesta de la película con la dosis absorbida por la misma. Para esto se expone la película a una dosis de radiación conocida, de modo que el grado de coloración u opacidad de la película pueda ser relacionado con la respuesta de la película a dicha dosis. Repitiendo esto para diferentes dosis puede conocerse el comportamiento de las películas y se puede ajustar una curva o polinomio que permita relacionar directamente el oscurecimiento de la película con la dosis proporcionada.

3.2.1 Densidad Óptica.

Como se mencionó en la sección anterior, el efecto de la radiación en las PRC se mide en términos de la opacidad a la luz de la película, medida ya sea con un densitómetro, un espectrofotómetro o un escáner.

La opacidad se define como el cociente entre la intensidad de la luz medida en ausencia de película y la intensidad de la luz transmitida a través de la película en dirección perpendicular. La densidad óptica (DO) se define como el logaritmo en base 10 de la opacidad.

$$DO = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right) \quad (3.1)$$

Donde I_0 es la intensidad de la luz medida en ausencia de película e I es la intensidad de la luz transmitida a través de la película.

En las PRC la DO es proporcional a la afluencia de energía que atraviesa las películas y en consecuencia es proporcional a la dosis. En general, la DO se mide a una longitud de onda determinada. Usando un dispositivo adecuado se obtiene la respuesta de la película a partir de la expresión

$$\Delta DO = DO_i - DO_f \quad (3.2)$$

Donde DO_i es la densidad óptica de la película irradiada y DO_f es la densidad de la película no irradiada.

Los cambios de intensidad sufridos por las PRC pueden ser cuantificados utilizando un densitómetro, un espectrofotómetro o con un escáner.

3.2.2 Respuesta de las PRC por medio de escáner de cama plana.

La respuesta de las películas, evaluadas en tonos de gris o de color (rojo, verde o azul), dados por un escáner de cama plana está dada por:

$$R = \log_{10} \left[\frac{TG_f}{TG_i} \right] \quad (3.3)$$

Donde TG_f es el tono de color de la película sin irradiar y TG_i es el tono correspondiente a la película irradiada.

Cabe mencionar que las respuestas de las PRC obtenidas en el escáner son proporcionales a la densidad óptica mencionada anteriormente.

Con el espectrofotómetro o el densitómetro se puede determinar la dosis promedio de un área específica de la película con diámetros del orden de milímetros. Con el escáner se puede obtener una distribución espacial de la dosis absorbida con una resolución espacial tan alta como lo permita el escáner (sin rebasar la resolución intrínseca de la película).

Para escanear las películas irradiadas en este proyecto se utilizó un escáner profesional de cama plana Epson Perfection V750 propiedad del INNN (Fig. 3.2a).

3.2.3 Calibración de las películas EBT2.

Además de conocer el polinomio que permitiera pasar de respuesta de la película a dosis, la calibración de la respuesta de la película EBT2 en este proyecto de tesis tuvo como objetivo verificar la independencia de la respuesta de la película con el espectro de energía del haz incidente, es decir, la independencia de la respuesta de la película con relación al colimador utilizado. Se realizaron dos calibraciones diferentes: utilizando un campo circular pequeño con conos circulares y utilizando el campo cuadrado de referencia del equipo colimado con las quijadas (colimadores primarios); en la primera de ellas se utilizó el cono circular de 15 mm y para la segunda un campo cuadrado de 10 x 10 cm². Para ambos casos el procedimiento de irradiación y análisis fue el mismo.

Para cada calibración se cortaron 10 cuadros de película de 3 x 3 cm² con una guillotina en un cuarto sin luz natural, marcándolos con un plumón en la esquina superior izquierda para definir la orientación. Dichos cuadros fueron irradiados 24 horas después para evitar efectos adversos debido al estrés del corte. Cada cuadro fue irradiado a una dosis diferente cubriendo un rango de dosis de 0 a 800 cGy. La calibración se realizó colocando la película en un maniquí de agua sólida (Plastic Water, CIRS inc.) de 6 placas (fig. 3.2b) a la profundidad de dosis máxima para fotones de 6 MV de 1.5 cm utilizando la técnica isocéntrica, teniendo una distancia fuente-superficie de 98.5 cm. Aunque el fabricante asegura que la respuesta de las películas es independiente de la tasa de dosis, se decidió irradiar las películas con una tasa de dosis de 480 cGy/min, la tasa de dosis más estable del equipo. Las dosis absolutas fueron medidas siguiendo el protocolo de calibración TRS 277 recomendado por la IAEA (1987) con un factor de calibración para pasar a dosis en agua sólida de 1.003, utilizando una cámara de ionización Semiflex colocada a la misma profundidad que la película dentro de una placa

especial perforada a la dimensión de la cámara. Para el caso de la irradiación con el haz de 15 mm, y de acuerdo con las especificaciones del fabricante, las quijadas se abrieron a 4 x 4 cm; para el caso del campo cuadrado de referencia, las hojas se abrieron al máximo del equipo de 10 x 10 cm².

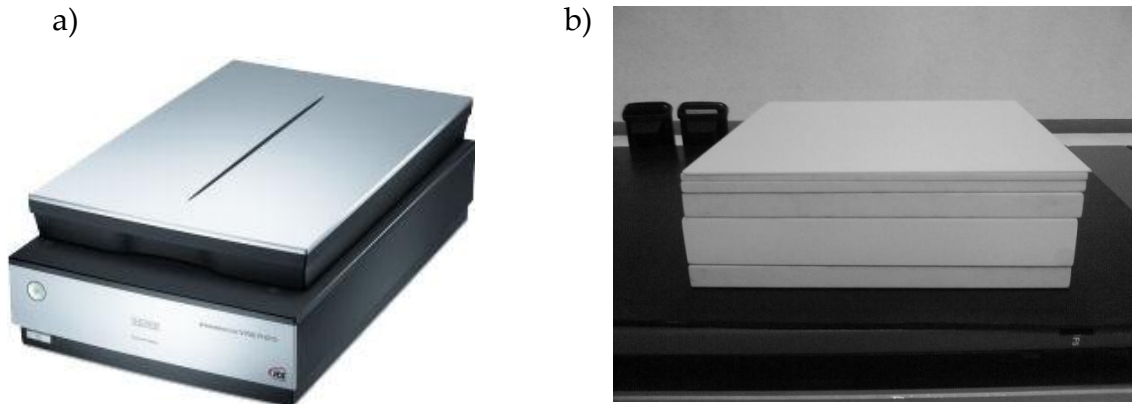


FIGURA 3.2 (a) Escáner de cama plana Epson Perfection V750 y (b) maniquí de agua sólida.

Las películas fueron escaneadas 24 horas después de su irradiación para asegurar la estabilidad de la coloración. Fueron escaneadas en modo de transmisión, con una resolución espacial de 100 puntos por pulgada (ppp), con 48 bits de profundidad de color, con todas las opciones de manejo de color y post-procesamiento apagadas. Las imágenes se guardaron en formato TIFF sin compresión. La determinación de la respuesta de las películas escaneadas se realizó con el software ImageJ en el canal rojo, obteniendo la intensidad mediante un histograma de una región de interés (ROI) circular de 0.7 cm de diámetro concéntrica al área irradiada. Los valores así obtenidos se utilizaron para obtener la respuesta de la película usando la ecuación 3.3.

3.3 Procedimiento para la irradiación.

3.3.1 Planeación del tratamiento.

Las irradiaciones se realizaron con dos planes de tratamiento diferentes. Las primeras de ellas fueron realizadas con el cono de 7.5 mm de diámetro, con 2 arcos coplanares de los 50° a 100° y de 260 a 310°, dejando fija la cama durante el tratamiento (Fig. 3.3). La tasa de dosis utilizada fue la más estable del equipo, de 480 cGy/min. La dosis en este caso fue de 500 cGy impartida a una lesión cilíndrica de 5 mm de diámetro y 10 mm de largo simulada en la columna del maniquí.

El segundo tipo de irradiaciones consistió en un tratamiento más complejo, con 6 arcos no coplanares, tres arcos de 50° a 100° y tres de 60° a 310°, el cono utilizado fue el más pequeño con el que cuentan en el INNN, que es el de 4 mm de diámetro (Fig. 3.4). La cama se movió

en los ángulos 10°, 45°, 75°, 285°, 320° y 350°. La dosis en este caso fue de 700 cGy impartida a una lesión esférica de 2.5 mm de diámetro con una tasa de dosis de 480 cGy/min.

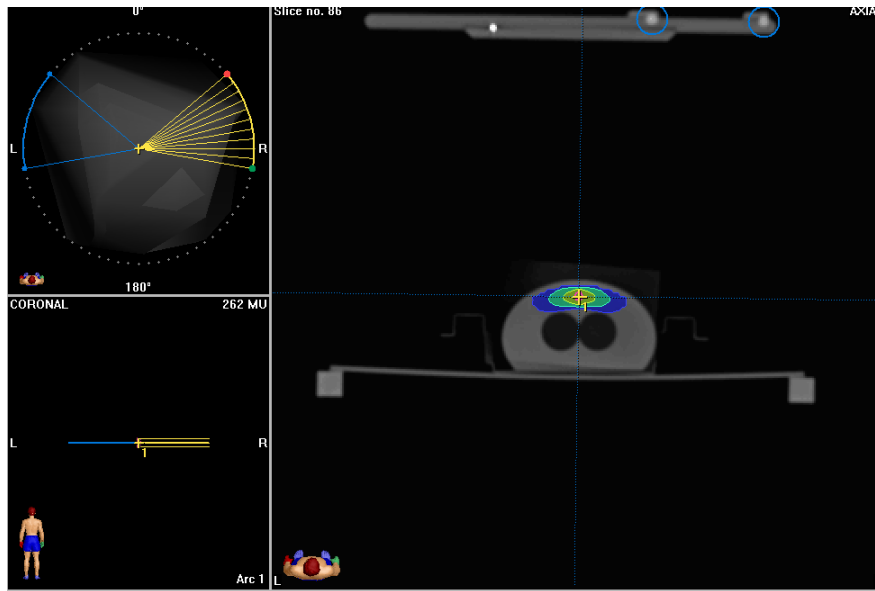


FIGURA 3.3 Posición de los arcos y vista axial con las curvas de isodosis del plan de tratamiento para el caso de tórax con el cono de 7.5 mm.

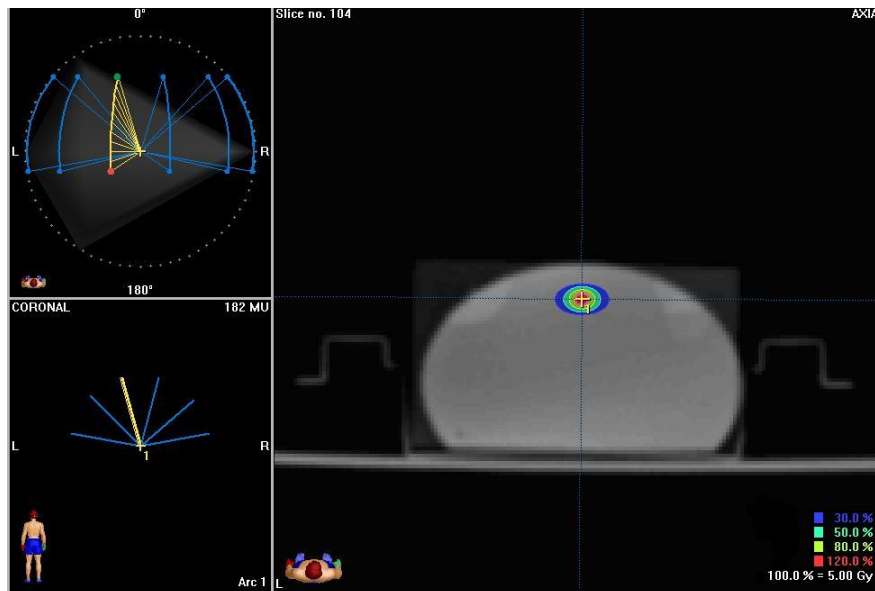


FIGURA 3.4 Posición de los arcos y vista axial con curvas de isodosis del plan de tratamiento para el cono de 4 mm.

En el primer plan se consideraron dos regiones de irradiación:

- Abdomen, en el que el maniquí es enteramente uniforme y,
- Tórax, en el que la lesión se simula cerca de la zona en la que se encuentran las cavidades de aire del maniquí que representan los pulmones.

Sin embargo, como se mostrará más adelante, en la irradiación con el cono de 7.5 mm no existe una diferencia significativa entre ambos casos, por lo que, en la irradiación colimando con el cono de 4 mm, se decidió irradiar sólo en la región de abdomen.

3.3.2 Colocación de las películas en el maniquí.

Las películas utilizadas en la irradiación fueron cortadas en rectángulos de 35 x 60 mm², justo al tamaño del maniquí. Las películas fueron cortadas con una guillotina 24 horas antes de su irradiación. Las irradiaciones se hicieron simulando una lesión bastante pequeña en la columna, como se describió anteriormente (sección 3.1), y se irradió colimando el haz con los conos de 7.5 y 4 mm. Debido al grosor de las piezas del maniquí (4 mm) y a lo pequeño de la lesión simulada, sólo fue posible irradiar una película por experimento, sobre la que se coloca, durante la planeación, el isocentro y el centro de la lesión; para esto se utilizó la marca fiducial en la esquina inferior del maniquí.

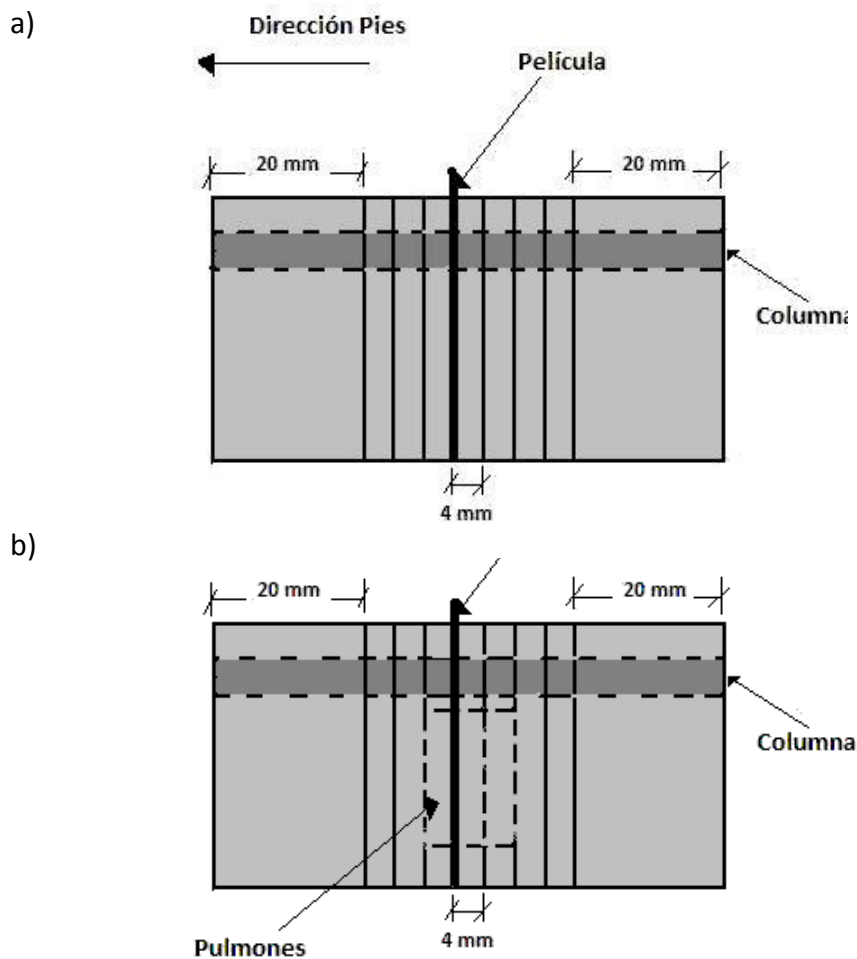


FIGURA 3.5 Colocación de la película en (a) el caso abdomen y (b) tórax.

La disposición de la película en el maniquí se muestra esquematizada en la Figura 3.5. En los extremos de la sección de maniquí que se utilizó (abdomen o tórax) se colocaron las 2 piezas del maniquí de 20 mm de grosor para dar soporte y mantener las condiciones de dispersión con 7 piezas de 4 mm de espesor al centro, como se muestra en las figuras. Las 3 piezas marcadas son las correspondientes a los pulmones.

Ya armado el maniquí se colocó en un soporte de plástico (Fig. 3.6) que le sirvió como base. La orientación de la película y el maniquí se garantizó marcando la caja del maniquí en uno de sus extremos, el cual siempre se localizó hacia donde se encontrarían los pies del paciente, contrario a la base del acelerador, como se muestra en la Figura 3.7.

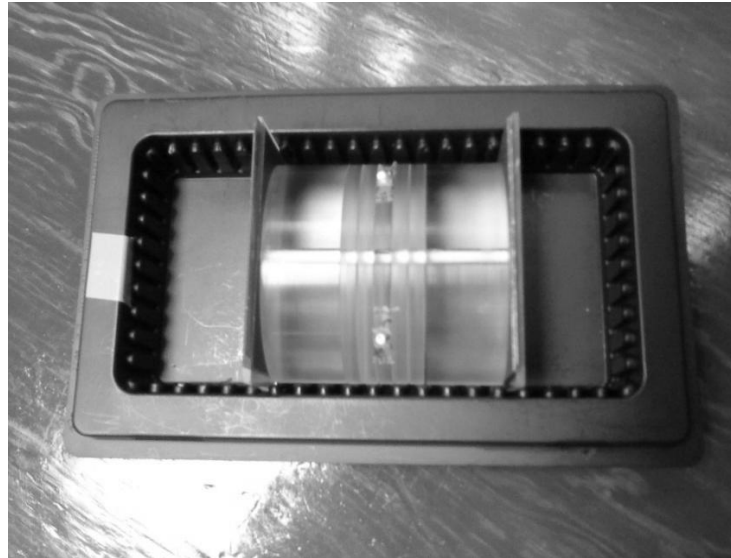


FIGURA 3.6 Caja en la que se coloca el maniquí con la marca para orientación.

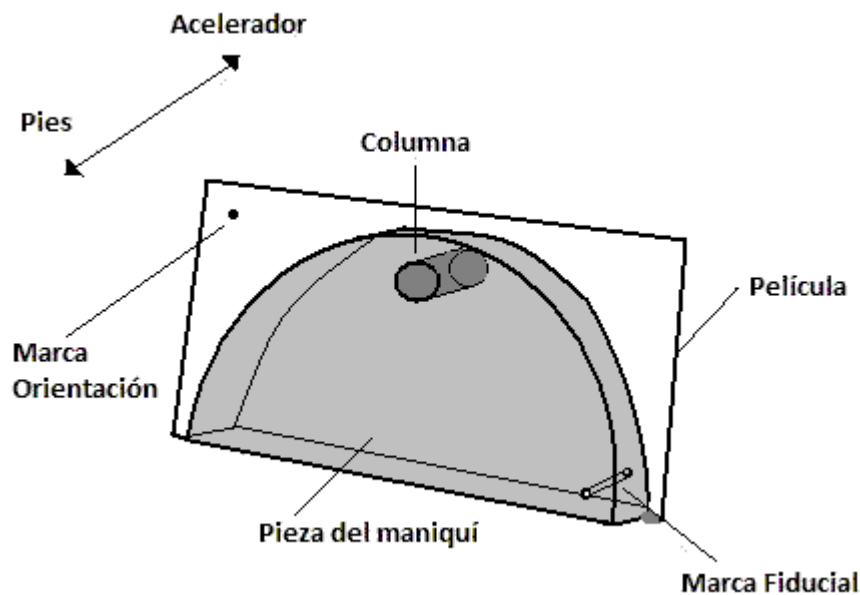


FIGURA 3.7 Colocación y orientación de la película en el maniquí.

3.3.3 Colocación del maniquí en el marco estereotáctico.

Una vez colocada la película y acomodado el maniquí en su base, ésta se fijó por medio de cinta a un soporte de acrílico, el cual, a su vez, se fijó a las barras especiales para las mascarillas en el marco de radioterapia esterotáctica fraccionada (Fig. 3.8). De esta manera el maniquí queda paralelo a la cama del acelerador y la película representa un corte transversal del maniquí.

Antes de fijar el marco, el maniquí y la película fueron alineados con los láseres del búnker, para garantizar la correcta localización de la distribución de dosis a analizar.

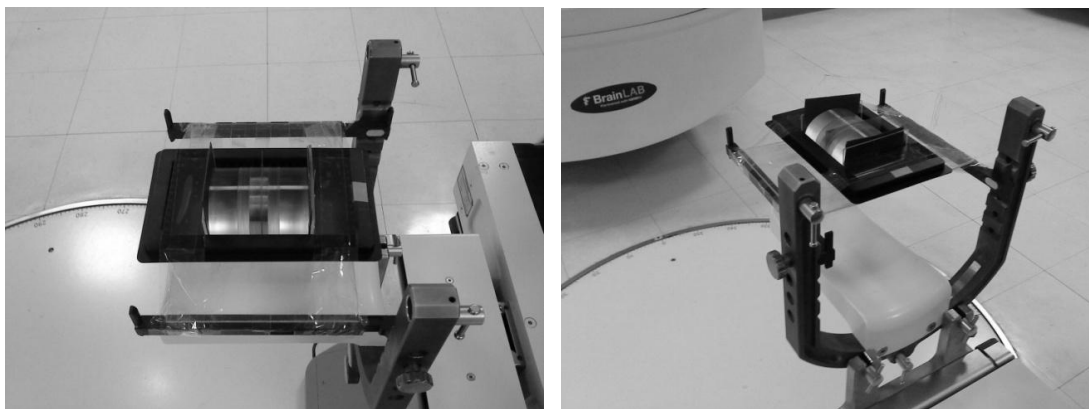


FIGURA 3.8 Colocación del maniquí en el marco estereotáctico.

3.3.4 Adquisición de las imágenes tomográficas.

Una vez que se fijó el maniquí en el marco, se le realizó una tomografía, ya que el sistema de planeación toma los datos de densidad electrónica, distribución y ubicación del maniquí a través de la misma. Ya obtenida la CT, su reconstrucción tridimensional se descargó en el sistema de planeación, donde se utilizó para el plan de tratamiento. Es necesario repetir este procedimiento cada vez que se vaya a realizar una irradiación, ya que la localización del maniquí y la película pueden variar en cada experimento.

En este trabajo las tomografías se obtuvieron con un equipo marca Siemens modelo Somatom Sensation de 64 cortes, con el que se obtuvieron cortes de 0.7 mm. Para crear los sistemas coordinados de ubicación en el sistema de planeación y así poder localizar la lesión, el marco estereotáctico se unió a una caja de localización con marcas fiduciales que permiten crear un sistema coordinado para la localización en el sistema de planeación.

Para evitar movimientos y errores de posicionamiento, la película se colocó antes de la tomografía, por lo que recibió una pequeña dosis al momento de obtener las imágenes tomográficas, del orden de 21 ± 1 mGy (Galván de la Cruz et al, 2009). Sin embargo, esta dosis no es significativa en nuestra evaluación, ya que es dos órdenes de magnitud menor que las dosis utilizadas en el tratamiento, además de que las películas EBT2, al ser diseñadas para radioterapia, son poco sensibles a las bajas dosis.

3.3.5 Irradiación del maniquí.

Para la irradiación, el marco estereotáctico se fijó a la cama del acelerador y se le colocó la caja de localización del blanco en la que se pegan plantillas en sus paredes para nivelar el marco. Con la ayuda de los láseres y luces de campo, se localizó el isocentro y la lesión desde varios ángulos. Ya verificada la localización del blanco, se retiró la caja y se procedió a irradiar. En el caso de que el plan de tratamiento incluya arcos no coplanares, como en el caso de la irradiación con el haz de 4 mm, es necesario colocar la cama en el ángulo correspondiente después de la impartición de cada arco.

3.3.6 Lectura de las PRC.

Al igual que en la calibración, la lectura de las películas irradiadas se realizó 24 horas después de la irradiación, para asegurar la estabilización de la respuesta de las películas. Para evitar errores de orientación y de inhomogeneidades, las películas se analizaron en la misma orientación y posición en el escáner que se utilizó para las de calibración. Además se utilizó una máscara de papel grueso y negro (Fig. 3.9) que se une al escáner y permite asegurar la posición de la película así como evitar contribuciones de luz de otros puntos del escáner. Antes de escanear, el equipo se encendió y la lámpara se calentó por 45 minutos para asegurar la máxima potencia y uniformidad de la luz de la lámpara.



FIGURA 3.9 Escaner con máscara para la lectura de las películas irradiadas.

Ya escaneadas, las imágenes obtenidas fueron procesadas con el software ImageJ antes de ser analizadas. El procesamiento incluye:

- 1) Separar la imagen en los tres canales (Rojo, Azul y Verde) para trabajar en el Rojo,
- 2) Rotar la imagen para colocarla en la misma orientación que presenta la distribución de dosis calculada,
- 3) Cortar y seleccionar el área de la imagen escaneada a analizar, basándose en el tamaño y posición de la imagen de la distribución de dosis calculada correspondiente. Para medir esta última se utiliza la opción *Single image analysis* de DoseLab, en la cual se pueden obtener curvas de isodosis y perfiles de dosis de una distribución de dosis seleccionada, además de que muestra la imagen en escala de pixeles. Conociendo la resolución a la que fue escaneada la película, se puede tener una relación entre el tamaño en pixeles de la distribución calculada y el tamaño en pulgadas de la distribución medida,
- 4) La imagen ya procesada es introducida a DoseLab para ser cambiada de tonos de color a dosis por medio de los datos de la calibración.

3.4 Análisis.

3.4.1 Comparación de las distribuciones de dosis utilizando DoseLab.

Para poder comparar las imágenes de las distribuciones calculadas y medidas, es necesario que ambas estén en el mismo formato; en este caso el formato utilizado fue TIFF. Sin embargo, la distribución de dosis calculada es exportada del sistema de planeación en formato DAT, por lo que fue necesario transformarla a una imagen TIFF mediante la opción de herramientas de DoseLab *BatchTPS*.

La imagen obtenida al escanear, dada en tonos de color, se transformó a dosis por medio de la curva de calibración, utilizando la opción *Film to Dose* de las herramientas de DoseLab.

Una vez que se obtienen las dos imágenes, se cargan en DoseLab, donde se elige el tipo de comparación de dosis: con alguno de los tres maniquís previamente registrados por DoseLab o imagen con imagen, misma que puede ser con o sin necesidad de registro de las mismas. En este caso se eligió la comparación imagen con imagen con registro necesario. El registro puede ser automático o manual; en este último se comparan las imágenes y se mueven manualmente en la dirección *x* y/o *y* y para lograr una correcta superposición de ambas distribuciones de dosis.

Al cargarse las imágenes, se introduce al software el factor de conversión de dosis (el cual le indica al equipo las unidades en las que se trabaja) y la resolución espacial de cada distribución y se elige entre una gama de exámenes y opciones de despliegue según las necesidades del usuario. El tipo de exámenes y comparaciones realizadas en esta tesis se describen a continuación.

El primer paso para evaluar las distribuciones de dosis es hacer un examen visual de las distribuciones de dosis calculadas y medidas. La distribución y simetría de las curvas de los contornos de las distribuciones permiten verificar la alineación y el correcto registro de las distribuciones a comparar. Además permiten apreciar de una manera rápida y sencilla, aunque aproximada, la similitud entre el cálculo y la impartición de la dosis.

Para esta comparación se utilizaron las imágenes en dosis de las distribuciones así como y los perfiles de dosis horizontales y verticales, y las imágenes de las curvas de isodosis de ambas distribuciones sobrepuestas entre sí.

A pesar de que las pruebas mencionadas anteriormente permiten hacer una comparación entre cálculos y mediciones, otro tipo de exámenes son necesarios para la aprobación final de un tratamiento. Imágenes e histogramas de diferencias en la dosis, cálculos de distancia a concordancia (Distance to agreement en inglés, DTA) e indicadores numéricos del índice gamma son comúnmente utilizados para evaluar el nivel de concordancia entre distribuciones de dosis calculadas y medidas, especialmente en la práctica clínica para IMRT, en donde los criterios de evaluación más comúnmente utilizados (Childress et al, 2005) son de 5% de diferencia en dosis y 3 mm en distancia (abreviado 5% -3 mm), 2% - 2 mm o 3% - 3 mm. Sin embargo, los criterios de evaluación o aceptación dependen del tipo de tratamiento o irradiación que se realice y los niveles de precisión que se requieran. En este trabajo, debido al tamaño de nuestros blancos y colimadores, los criterios utilizados fueron de 2% -2 mm para las irradiaciones colimadas con el cono de 7.5 mm y de 1% -1 mm para aquellas con el cono de 4 mm.

Las pruebas realizadas en este proyecto arrojaron:

- Histogramas de dosis - DTA.
- Índices gamma.
- Histogramas de dosis.

3.4.1.1 *Histogramas de dosis.*

Los métodos de evaluación mencionados en la sección anterior comparan directamente los valores de las distribuciones de dosis calculadas y medidas. Generalmente se dividen en regiones de bajos y altos gradientes de dosis.

En las regiones de bajos gradientes de dosis, las dosis son comparadas directamente. La diferencia numérica en la dosis es calculada, punto por punto y puede ser:

- Diferencias porcentuales locales, es decir, diferencias absolutas de dosis divididas por la dosis calculada en cada punto.
- Diferencias porcentuales relativas, diferencias absolutas de dosis normalizadas por la dosis máxima de la distribución calculada.

Estas diferencias proveen distribuciones continuas, en las que pueden fácilmente distinguirse regiones de mayores o menores diferencias. También pueden mostrarse en forma de histogramas. La opción de DoseLab de histogramas de dosis arroja histogramas de las

diferencias de dosis porcentuales locales y relativas, así como los histogramas de frecuencias de los índices gamma.

3.4.1.2 Distancia a concordancia.

En regiones de altos gradientes de dosis (suponiendo que la extensión espacial de la región es suficientemente grande) un pequeño error, tanto en el cálculo como en la medición, resulta en grandes diferencias de dosis. Entonces, diferencias de dosis en zonas de alto gradiente pueden ser poco importantes, y el concepto de DTA es usado para determinar la aceptabilidad de un cálculo de dosis (Low et al., 1998). El DTA es la distancia entre un punto medido y el punto más cercano de la distribución calculada que muestra la misma dosis. Esto es equivalente a localizar la aproximación más cercana de la curva de isodosis o la superficie en la distribución evaluada correspondiente a la misma dosis que aquella de referencia.

El DTA es invariante respecto a cuál distribución es elegida para ser la distribución de referencia, así que puede ser la distribución calculada o la medida, dependiendo de las necesidades del usuario (Low et al., 2003).

El DTA puede mostrarse también como una distribución o como un histograma.

3.4.1.3 Índice gamma.

El índice gamma evalúa cada punto para determinar si excede las tolerancias seleccionadas por el usuario de las diferencias de dosis (DD) y DTA, generalmente de 3% y 3 mm en radioterapia, respectivamente. Provee un índice numérico que sirve como una medida de la discrepancia en regiones que no cumplen el criterio de aceptación e indica la calidad del cálculo en las regiones que pasan el examen.

La función o índice gamma se define independientemente para cada punto de referencia, de modo que los puntos vecinos no influyen en el cálculo de gamma en ese punto.

Este índice puede ser visto como la distancia medida para cada punto de una distribución de dosis evaluada con respecto a la distribución de referencia (Mingli et al. 2009). Es una medida de aceptabilidad definida como la distancia mínima multidimensional entre los puntos de las distribuciones calculadas y medidas en distancia física y de diferencia de dosis, escalada como una fracción de los criterios de aceptación.

Más concretamente, si $D_R(x)$ representa la distribución de dosis de referencia y $D_T(y)$ a la distribución evaluada, el índice gamma definido para cada punto en la distribución evaluada está dado por (Mingli et al. 2009):

$$\gamma_{D_T D_R}(y) = \min \sqrt{\left(\frac{y-x}{\delta}\right)^2 + \left(\frac{D_T(y)-D_R(x)}{\alpha}\right)^2} \quad (3.4)$$

Donde δ y α son los criterios de aceptación para la posición y la dosis, respectivamente. Estos factores también pueden verse como factores de peso para el DTA y la diferencia de dosis, y deben ser proporcionales a los errores de medición de la distribución medida o al tamaño del bin de la distribución calculada. Entonces la concordancia entre los puntos evaluados es considerada aceptable si:

$$\gamma_{D_T D_R}(\mathbf{y}) \leq 1 \quad (3.5)$$

Para facilitar la evaluación de las distribuciones, DoseLab provee el porcentaje de puntos evaluados que pasa el examen gamma, es decir, que tienen un índice gamma menor o igual que 1.

CAPITULO 4

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Calibración.

Como se mencionó en el capítulo 3, para poder caracterizar las películas y poder relacionar un nivel de oscurecimiento con una dosis impartida es necesario calibrarlas. Idealmente, la calibración de las películas se realiza bajo las mismas condiciones de irradiación, tamaño de campo, tipo de colimador, etc.; sin embargo, por cuestiones de tiempo o precisión las condiciones pueden ser diferentes. En el INNN, el tamaño de campo de referencia es de $10 \times 10 \text{ cm}^2$, colimado por los colimadores primarios, mientras que las irradiaciones realizadas fueron colimadas con conos. Por ello se decidió realizar dos diferentes calibraciones, en las cuales se utilizaron el campo de referencia del equipo ($10 \times 10 \text{ cm}^2$) y un campo circular de 15 mm de diámetro.

El objetivo fue verificar que la calibración de la película sea independiente del colimador utilizado, es decir, del espectro de energía de los fotones que salen del colimador y llegan a la película. La figura 4.1 muestra las curvas obtenidas para ambas calibraciones. Los cuadros negros son los puntos correspondientes a la calibración con el cono de 15 mm, mientras los triángulos grises corresponden a la calibración con el campo cuadrado de referencia de $10 \times 10 \text{ cm}^2$.

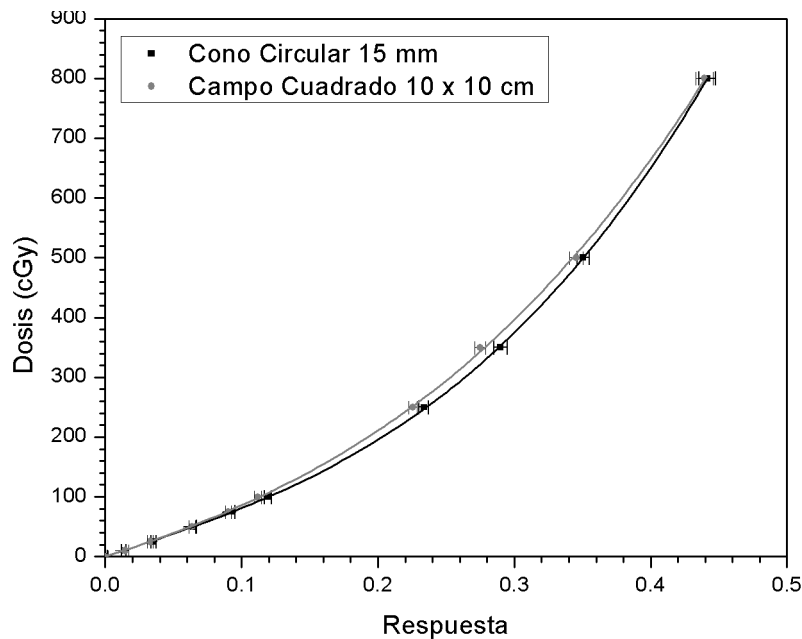


FIGURA 4.1 Curvas de calibración para las películas radiocrómicas EBT2.

A estos puntos se les ajustaron curvas, siendo el ajuste más adecuado a éstas un polinomio de grado 3. Las ecuaciones que representan las curvas de calibración obtenidas son:

- $D(\text{cGy}) = 5271R^3 + 76R^2 + 752R$, para el cono de 15 mm y
- $D(\text{cGy}) = 3675R^3 + 832R^2 + 741R$, para el campo cuadrado.

Para comprobar la hipótesis de que no existe diferencia significativa entre las dos curvas de calibración se realizó, mediante el software Sigmaplot, el examen estadístico Mann-Whitney, una versión no paramétrica de la habitual prueba t de Student (Elliott A.C. et al, 2007). Dicho examen mostró que la diferencia en los valores de la mediana entre los dos grupos no es lo suficientemente grande para excluir la posibilidad de que la diferencia se deba a la variabilidad del muestreo aleatorio, en otras palabras, la probabilidad de que las diferencias entre las curvas se deba al muestreo es grande ($p=0.82$ y $U=46.5$), demostrando así que las curvas no muestran una diferencia significativa entre sí. Las incertidumbres en la respuesta son menores que 6%, se obtuvieron al realizar la propagación de error de las desviaciones estándar de las intensidades de color de las películas irradiadas (todas ellas menores que 1%) y presentan una media de 0.0031 y una desviación estándar de 0.0016 para el caso de la calibración con cono y 0.0032 y 0.0015, respectivamente, para el caso del campo cuadrado. En ambos casos se presenta un nivel de confianza del 95%, lo que indica la poca variabilidad de la incertidumbre en la aplicación de la dosis.

Para el análisis de las distribuciones de dosis se utilizó la calibración con el campo cuadrado $10 \times 10 \text{ cm}^2$, ya que es el que se utiliza como campo de referencia en la dosimetría del equipo.

4.2 Resultados de las irradiaciones con el cono de 7.5 mm

En esta tesis se realizaron dos tipos diferentes de irradiaciones. El primer tipo estuvo basado en el protocolo de irradiación a Lesión Traumática de la Médula Espinal (LTME) del INNN mencionado en el capítulo 1, en el que ratas Wistar con LTME son irradiadas con un plan de tratamiento que consta de 2 arcos coplanares colimados con el cono de 15 mm, impartiendo 5 Gy a la lesión.

Para verificar la aplicabilidad de este tipo de tratamientos a animales con equipos médicos para humanos, así como para realizar el control de calidad del mismo, se irradió al maniquí con un plan similar al utilizado en este protocolo, detallado en el inciso 3.3.1, que constó igualmente de 2 arcos coplanares, pero en el que se utilizó el cono de 7.5 mm, ya que provee un haz pequeño pero suficientemente ancho para medidas dosimétricas confiables.

Con objeto de estudiar el efecto de la presencia de cavidades de aire cerca de la zona a irradiar, este experimento se dividió en dos casos o regiones: a) Abdomen, en el que el maniquí es enteramente uniforme, y b) Tórax, en el que la lesión se simula cerca de cavidades de aire que representan los pulmones.

El plan de tratamiento utilizado para estas irradiaciones fue muy sencillo pero representa los tratamientos ya utilizados en la investigación preclínica en el INNN y los resultados de este proyecto ayudarán a garantizar la calidad de dichos estudios.

El análisis realizado a las distribuciones de dosis obtenidas en los experimentos desarrollados en este proyecto de tesis arrojó resultados como curvas de isodosis o perfiles de dosis, además de histogramas de dosis e índices gamma, que muestran la similitud o diferencia entre diferentes características y parámetros de las distribuciones medidas y sus correspondientes distribuciones calculadas.

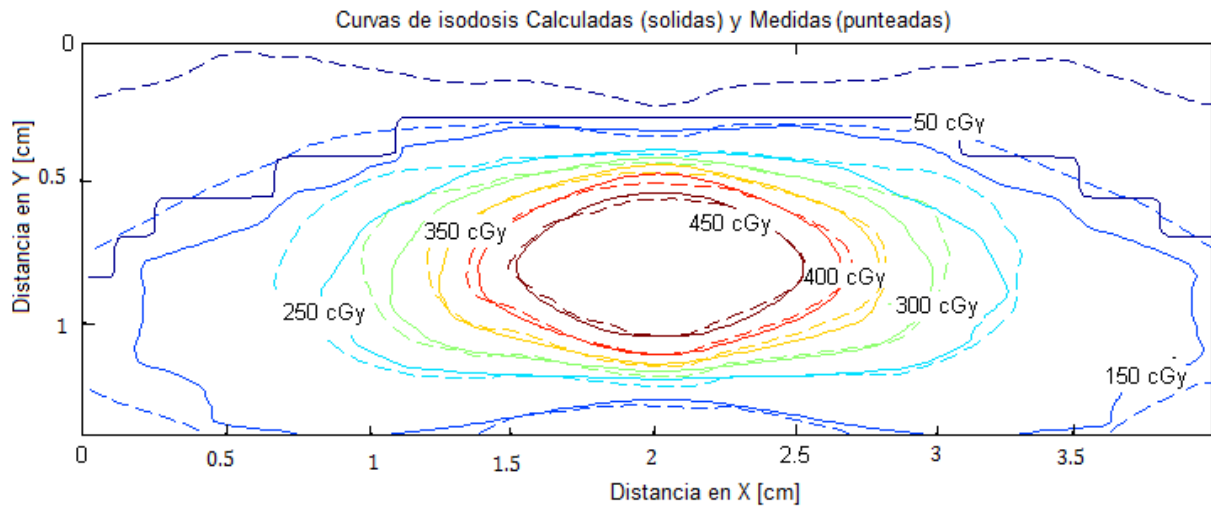
4.2.1 Curvas de isodosis.

Aunque en general el criterio utilizado en la clínica para exámenes de este tipo (por ejemplo control de calidad en los tratamientos de IMRT) es de 3% -3 mm, en este caso se decidió por un criterio más riguroso ya que la zona analizada es relativamente pequeña (una lesión cilíndrica de 5 mm de diámetro y 10 mm de largo y un área irradiada de $39 \times 13.5 \text{ mm}^2$) y el plan de tratamiento sencillo, sin grandes gradientes de dosis. Así, se estableció que los criterios de aceptación serían del 2% en diferencia de dosis y de 2 mm en DTA (abreviado 2%-2 mm) asignado al software para el análisis de las distribuciones una región de análisis o de búsqueda alrededor del punto evaluado de 3.5 mm.

Para ambos casos de la irradiación con el cono de 7.5 mm, se obtuvieron los contornos correspondientes a las dosis de 50 cGy, 150 cGy, 250 cGy, 300 cGy, 350 cGy, 400 cGy y 450 cGy. Las distribuciones calculadas y medidas para cada caso se superpusieron entre sí, para comparar la forma y disposición de las curvas de isodosis de las distribuciones y así estimar de la semejanza entre la distribución de dosis calculadas por el sistema de planeación de tratamiento y las distribuciones correspondientes medidas con la película radiocrómica.

Las figuras 4.2a y 4.2b muestran los contornos sobrepuestos para el caso del abdomen y el del tórax, respectivamente. Las líneas sólidas representan las curvas de la distribución calculada, mientras las líneas punteadas corresponden a la distribución medida. Tanto en el caso de abdomen como en el tórax, puede observarse que las curvas de isodosis por encima de los 350 cGy, es decir, mayores que el 70% de la dosis prescrita de 500 cGy, muestran concordancia entre sí, presentando separaciones entre sí menores a 1 mm.

a)



b)

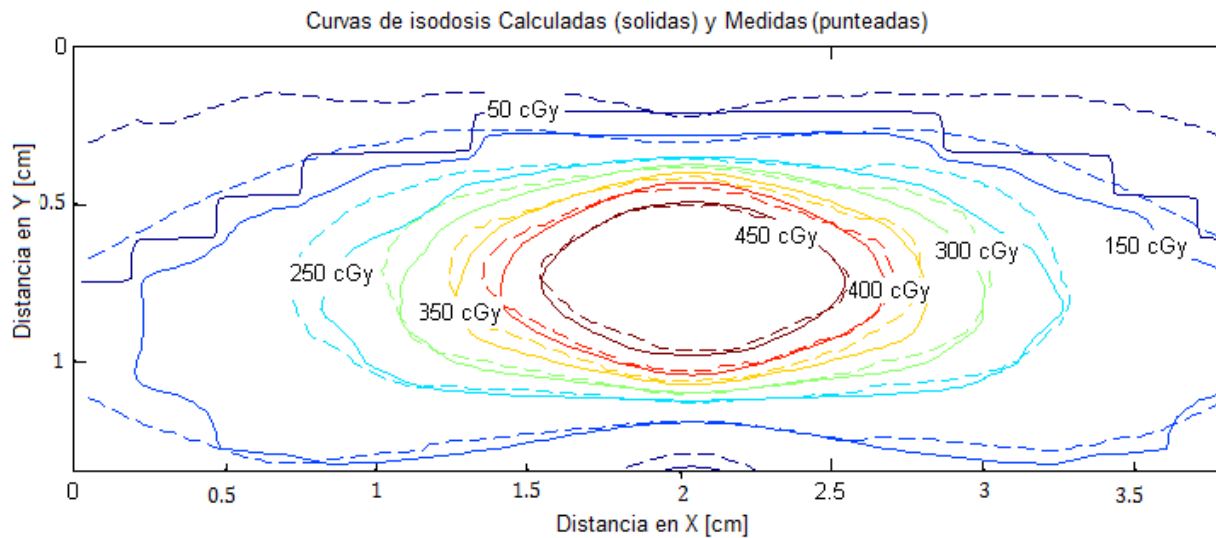


FIGURA 4.2 Curvas de isodosis sobrepuestas para el caso Abdomen (a) y Tórax (b).

Sin embargo, existe un desfase cada vez mayor en el sentido horizontal de los contornos de las curvas de isodosis de 300 a 50 cGy. Este desfase de las curvas de isodosis se incrementa hacia las esquinas superiores de la distribución, siendo estas las direcciones de incidencia de

los haces entrantes. Además, el desfase es mayor en las curvas de más bajas dosis, debido a que se encuentran cerca de la superficie del maniquí, en la zona de incremento.

El desfaseamiento en las curvas de isodosis cerca de interfaces se corrobora en la parte baja central de la Figura 4.2b, en el caso de tórax, donde las últimas curvas de isodosis, las correspondientes a 50 cGy (curva color azul marino), se separan casi 1 mm.

Las diferencias más acentuadas en las curvas más cercanas a las cavidades de aire o a la superficie del maniquí indican la pobre aproximación del cálculo del TPS cerca de interfaces entre tejido blando y aire, tal como se ha demostrado en trabajos previos (Coronado, 2007). Sin embargo, estas curvas son relativamente lejanas a la lesión y sus dosis no contribuyen significativamente, mientras que las curvas de mayor dosis, las más inmediatas a la zona de la lesión y de mayor contribución, muestran un mejor concordancia, indicando una buena alineación y colocación del maniquí y la película, así como un mejor cálculo en regiones más alejadas de las interfaces y/o cavidades de aire.

4.2.2 Perfiles de dosis.

También se obtuvieron los perfiles de dosis centrales, tanto verticales como horizontales, para cada uno de los casos. En la figura 4.3 pueden verse las posiciones y direcciones en las que se obtuvieron los perfiles sobre la imagen de la distribución de dosis medida obtenida con el escáner. Las figuras 4.4 y 4.5 muestran los perfiles obtenidos para el caso de abdomen y de tórax, respectivamente. Los puntos grises corresponden al perfil obtenido de la distribución medida y la línea negra representa el perfil de la distribución de dosis calculada. En ellos se puede apreciar que existe concordancia entre los perfiles en la dirección vertical, para los dos casos, a diferencia de la dirección horizontal, donde el desfase observado en las curvas de isodosis mostradas anteriormente es notorio, sobre todo en los puntos más externos de las distribuciones, donde el TPS subestima la dosis, al ser puntos más cercanos a la superficie del maniquí.

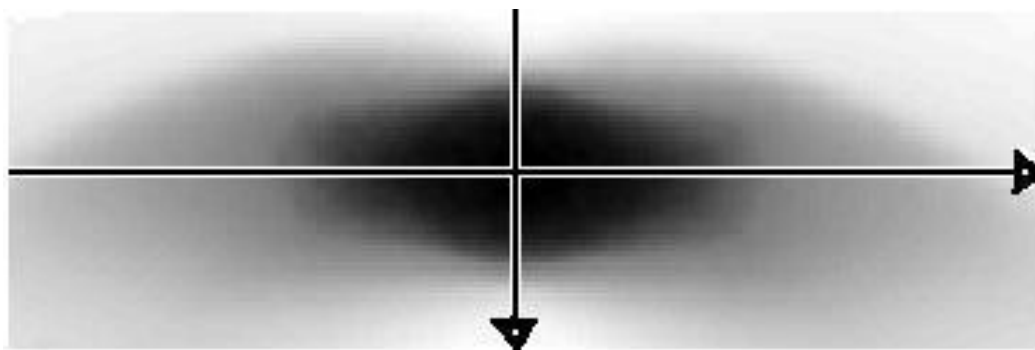


FIGURA 4.3 Posiciones y direcciones de los perfiles horizontales y verticales.

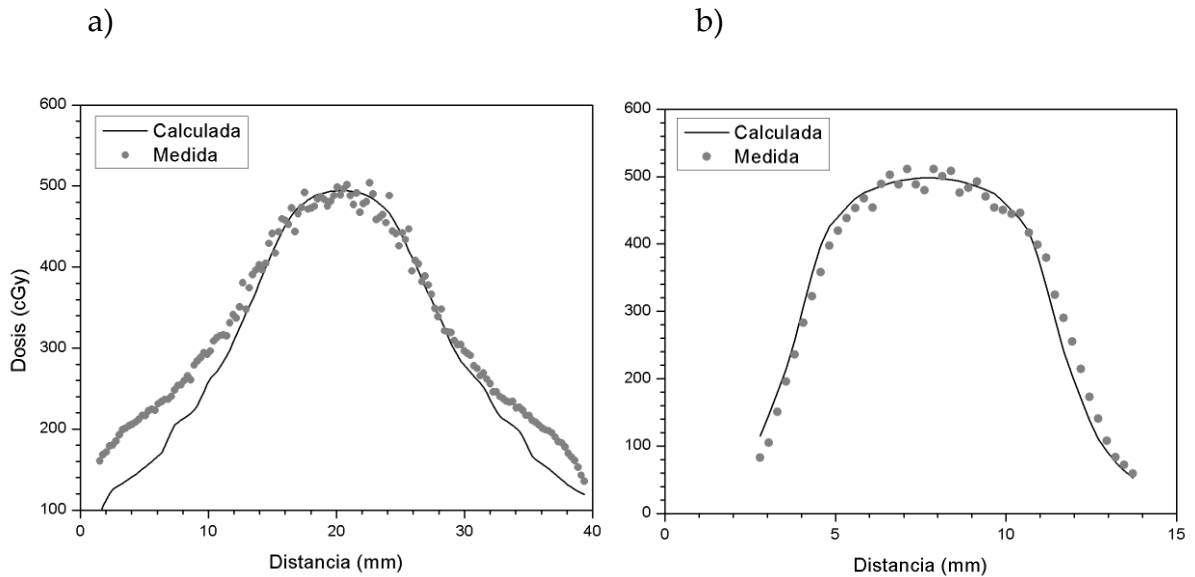


FIGURA 4.4 Perfiles (a) horizontal y (b) vertical para el caso abdomen

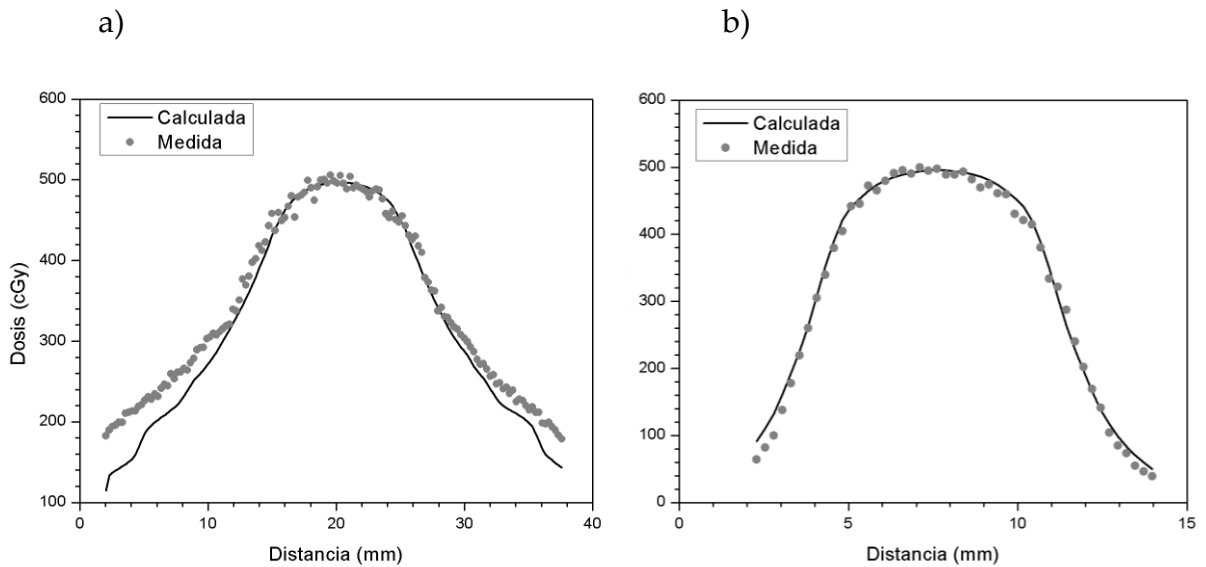


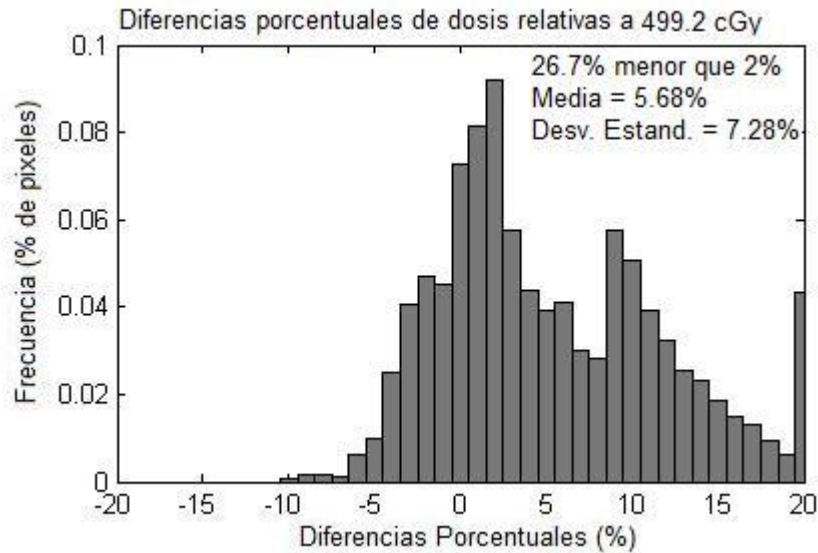
FIGURA 4.5 Perfiles (a) horizontal y (b) vertical para el caso de tórax.

4.2.3 Histogramas de dosis.

Las figuras 4.6a y 4.6b muestran los histogramas de dosis para el caso abdomen y tórax, respectivamente. En ellos se presentan la frecuencia de puntos con cierta diferencia porcentual de dosis. Entonces, el 26.7% de los puntos en el caso del abdomen tienen una diferencia en dosis menor o igual que 2%, es decir, cumplen con el criterio de dosis determinado, mientras que en el caso del tórax el 23.6% lo cumple. Estos porcentajes parecen bajos, pero es necesario considerar que las curvas de dosis más bajas son más extensas por lo que cuentan con más puntos a evaluar que aquellas curvas de dosis más altas y más cercanas al blanco (o PTV); además, de ser estas curvas las que presentan las mayores

discrepancias, de modo que este mayor número de puntos con diferencias de dosis grandes reduce el porcentaje de puntos que cumple con el criterio. Sin embargo, estos puntos se encuentran alejados del PTV (definido por la curva de 350 cGy, 75% de la dosis prescrita) y tiene menor peso en la evaluación comparados con los puntos dentro del PTV, como se podrá ver en los próximos exámenes.

a)



b)

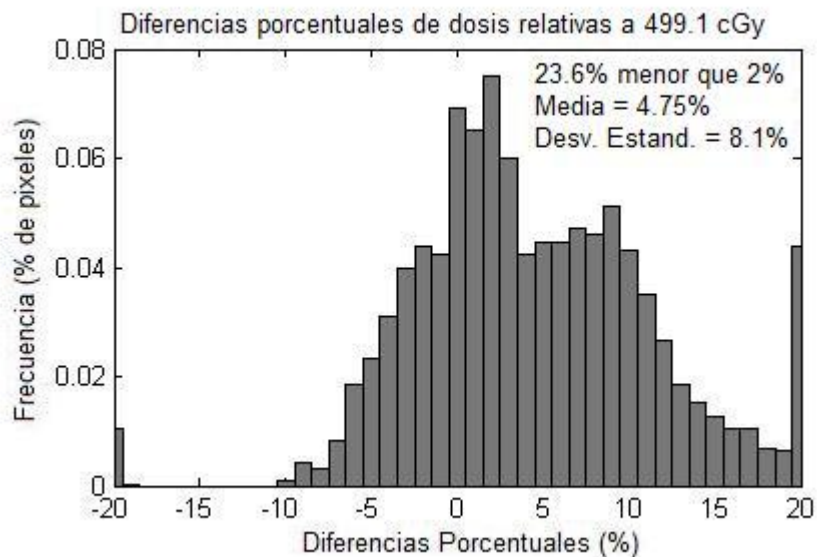
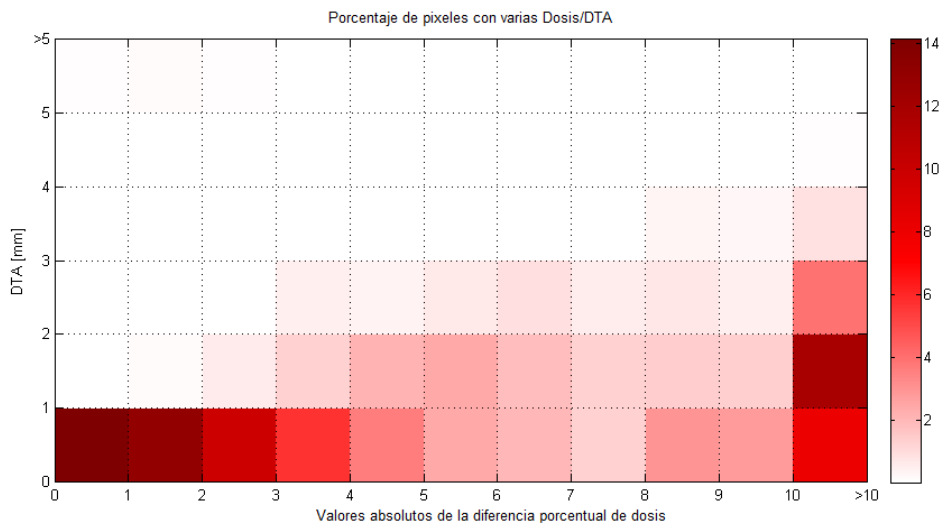


FIGURA 4.6 Histograma de las diferencias porcentuales de dosis para el caso de (a) abdomen y (b) de tórax.

4.2.4 Histograma Dosis - DTA.

Según se definió previamente en la sección 3.4.1.2, la distancia a concordancia o DTA, es la distancia de un punto en la distribución medida al punto más cercano de la distribución calculada con la misma dosis. Los histogramas Dosis-DTA obtenidos en estos experimentos y mostrados en las figuras 4.7 y 4.8 ilustran mediante tonos de color el porcentaje de puntos evaluados de la distribución medida que presentan una cierta diferencia porcentual de dosis con su correspondiente punto en la distribución calculada (eje X) y la distancia entre dichos puntos (eje Y). Así, por ejemplo, del primer cuadro del histograma se puede decir que más del 12% de los puntos evaluados en el caso de abdomen, tiene una diferencia de dosis menor o igual que 1% y una DTA de 1 mm.

a)



b)

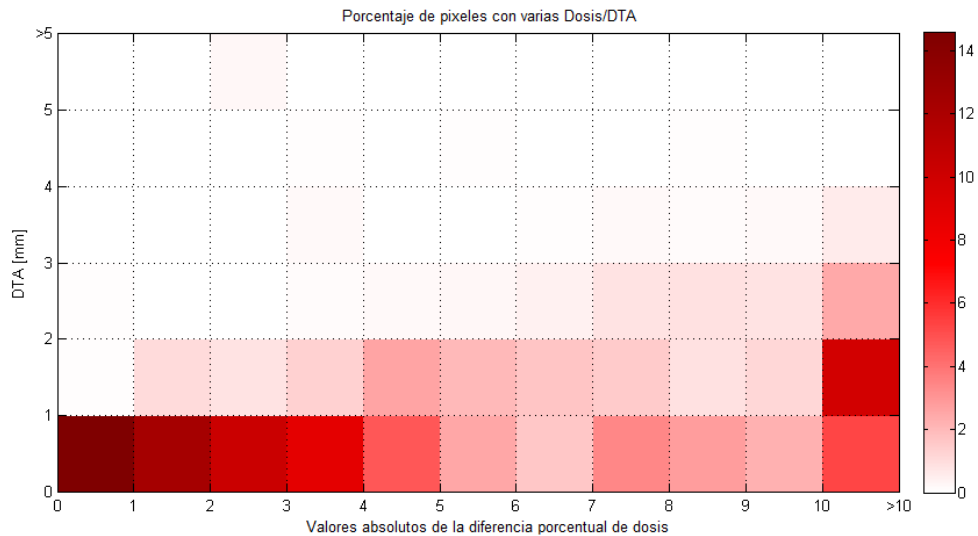


FIGURA 4.7 Histograma Dosis-DTA (a) caso de abdomen y (b) caso de tórax.

De ese modo el 91% de los puntos evaluados en el caso de abdomen cumple con el criterio de DTA menor o igual que 2 mm utilizado en este análisis, mientras que el 88% en el caso de tórax pasa ese criterio. Con diferencias menores que 1 mm en las curvas de dosis mayores al 70%.

Como se mostró en las imágenes de las curvas de isodosis, las curvas correspondientes a las dosis más bajas son las que muestran mayores diferencias (de entre 4 y 9.5 mm en las curvas de dosis menores que 180 cGy), al mismo tiempo que consideran una mayor cantidad de puntos, siendo esto evidente en el gran porcentaje de puntos con diferencias en dosis mayores al 10% y a los 2 mm en DTA mostradas en las equinas inferiores derechas de los histogramas de las figuras 4.7a y 4.7b.

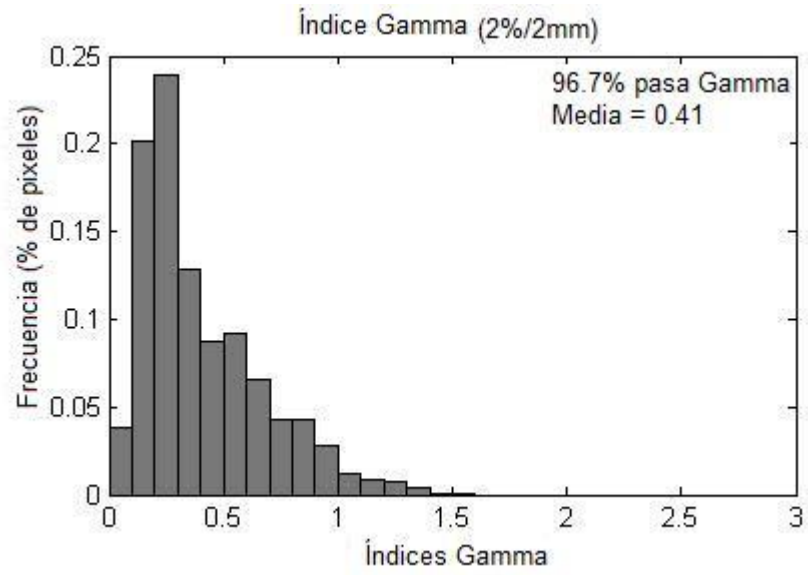
4.2.5 Índice gamma.

Finalmente, el examen más comúnmente utilizado clínicamente, en el que se evalúan simultáneamente los dos criterios de aceptación, es el examen Gamma (γ). En dicho examen, para cada punto se calcula el índice γ , la distancia multidimensional entre los puntos de la distribución de dosis medida y los de la calculada en un espacio compuesto por coordenadas espaciales y de dosis, escalada como una fracción de los criterios de aceptación. Los puntos que pasan dicho examen son aquellos con un γ menor o igual que 1. El porcentaje de puntos evaluados que pasan el examen nos da la medida de aceptabilidad del tratamiento, pero el porcentaje que se elija para considerar a la irradiación como aceptable dependerá de las condiciones y tipo de tratamiento que se imparta. Para las irradiaciones con el cono de 7.5 mm los criterios de evaluación fueron de 2% -2 mm, tal que el 96.7% de los puntos en el caso de abdomen pasaron dicho examen y 96.2% lo hicieron en el caso del tórax, según lo mostrado en los histogramas de la figura 4.8, lo que indica buena concordancia entre lo planeado y lo medido.

Para ambos casos, los puntos con grandes diferencias en dosis y en distancia pertenecen a las dosis más bajas, por lo que están alejados del volumen blanco de la planeación o PTV y, aunque son numerosos, al pertenecer a curvas de isodosis más extensas, tienen poca contribución clínica. Tomando esto en cuenta, DoseLab no considera al momento del cálculo del índice γ los puntos que pertenecen a curvas de isodosis menores a la del 75% de la dosis máxima (en este caso curvas de dosis menores que los 375 cGy), es decir, puntos fuera del PTV que además presente una dosis medida menor a la calculada.

Esto debe tomarse en cuenta al momento de utilizar este software, en especial cuando se utiliza para el control de calidad de tratamientos a pacientes.

a)



b)

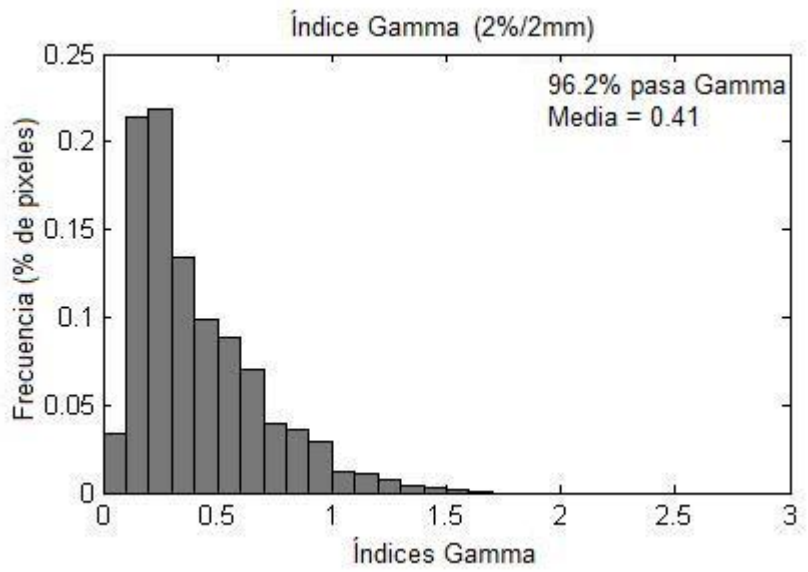


FIGURA 4.8 Histograma de índices gamma para abdomen (a) y tórax (b).

4.3 Resultados de las irradiaciones con el cono de 4 mm.

Una vez comprobado, con los resultados anteriores, la buena concordancia entre las distribuciones de dosis obtenidas de la planeación del tratamiento para la irradiación de ratas con el protocolo de LTME y las distribuciones de dosis medidas, se decidió estudiar el desempeño del equipo en sus límites de diseño, es decir, utilizando el colimador más pequeño y un plan de tratamiento más complejo y conformal, que incluyó 6 arcos no coplanares impartiendo una dosis de 700 cGy a una lesión esférica de 2.5 mm de diámetro.

Debido a que la lesión y el tamaño del haz utilizados son muy reducidos, la distribución de dosis es pequeña (esfera de 2.5 mm de diámetro) y se encuentra más alejada de la superficie y de las cavidades de aire del maniquí en comparación con las distribuciones de dosis obtenidas en las irradiaciones con el haz de 7.5 mm. Esto, sumado a la diferencia poco significativa observada en los experimentos anteriores entre los casos de abdomen y tórax, sugirió realizar la irradiación con el haz de 4 mm sólo en la región de abdomen, es decir, utilizando el maniquí uniforme.

Considerando la escala de las distribuciones (de $14 \times 9 \text{ mm}^2$ de área irradiada en este caso), la alineación es muy importante, pues un pequeño error en la colocación puede generar grandes diferencias en las curvas de isodosis. Así que se puso especial énfasis en el posicionamiento del maniquí, se alineando más cuidado aun la película con los láseres del búnker antes de fijar el maniquí al marco estereotáctico.

4.3.1 Curvas de isodosis.

La importancia de una buena alineación puede observarse en las curvas de isodosis mostradas en la figura 4.9, donde puede verse la concordancia entre las curvas de isodosis de la distribución calculada y las de la distribución medida, sobre todo para las curvas con dosis mayores que 345 cGy. Además, puede observarse una pequeña asimetría hacia el lado derecho de la distribución, debido a un mínimo desfaseamiento en la alineación de la película. El cambio es más notorio en las curvas de dosis más bajas, las correspondientes al 29% y 10% de la dosis máxima medida de 698.6 cGy (las curvas de 205 cGy y 70 cGy, respectivamente); sin embargo, al ser dosis más bajas y estar más lejos del PTV (curva del 75%, 490 cGy) tienen menos peso al momento de las evaluaciones. Además, aunque las distancias entre las curvas parezcan grandes, debe considerarse la escala de la distribución, con un tamaño menor que 2 cm, lo que implica que las diferencias, aunque notorias, son pequeñas.

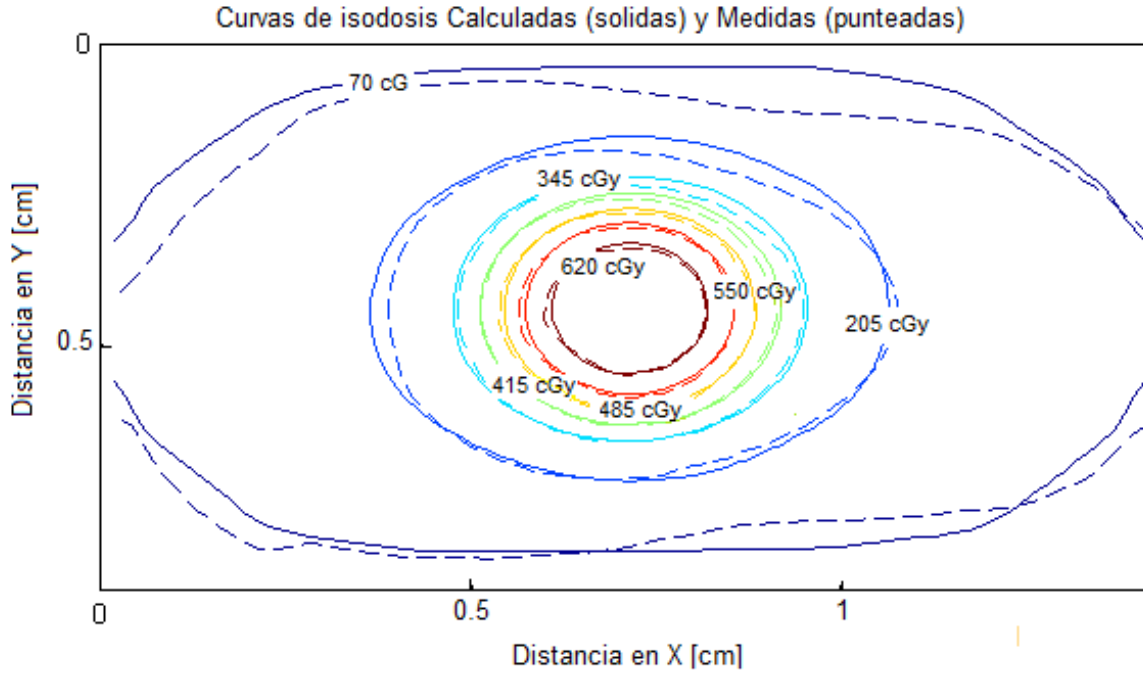


FIGURA 4.9 Curvas de isodosis sobrepuestas de la irradiación con cono de 4 mm.

4.3.2 Perfiles de dosis.

Los perfiles centrales de dosis de las figuras 4.10a y 4.10b confirman la concordancia en dosis y distancia de las distribuciones y muestran el ligero desfase observado en las curvas de isodosis del lado izquierdo de las distribuciones.

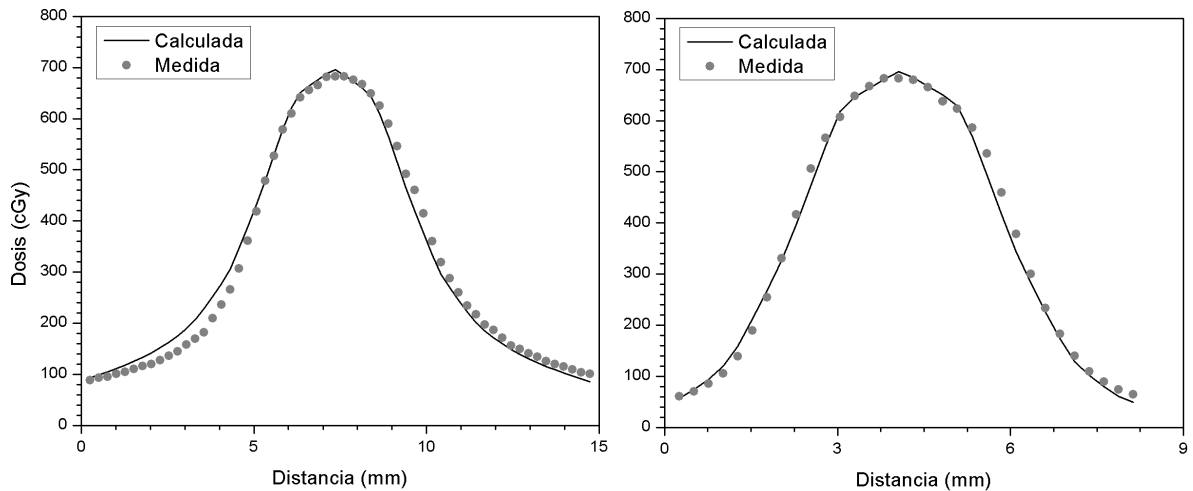


FIGURA 4.10 Perfiles (a) horizontal y (b) vertical en el caso de haz de 4 mm.

4.3.3 Histogramas de dosis.

Siendo una distribución de dosis pequeña y un plan de tratamiento más complejo, los criterios para la valoración de las distribuciones de este experimento se hicieron más estrictos, reduciéndose a 1% de dosis y 1 mm de distancia.

Como se aprecia en los resultados mostrados con anterioridad, la concordancia en la dosis es buena, de tal manera que más del 41% de los puntos cumple con el criterio de diferencia porcentual de dosis menor o igual que 1%, como puede verse en el histograma de dosis de la figura 4.11, donde, además se puede observar que prácticamente todos los puntos de la distribución medida presentan una diferencia porcentual de dosis menor que 5% respecto a sus correspondientes puntos en la distribución calculada.

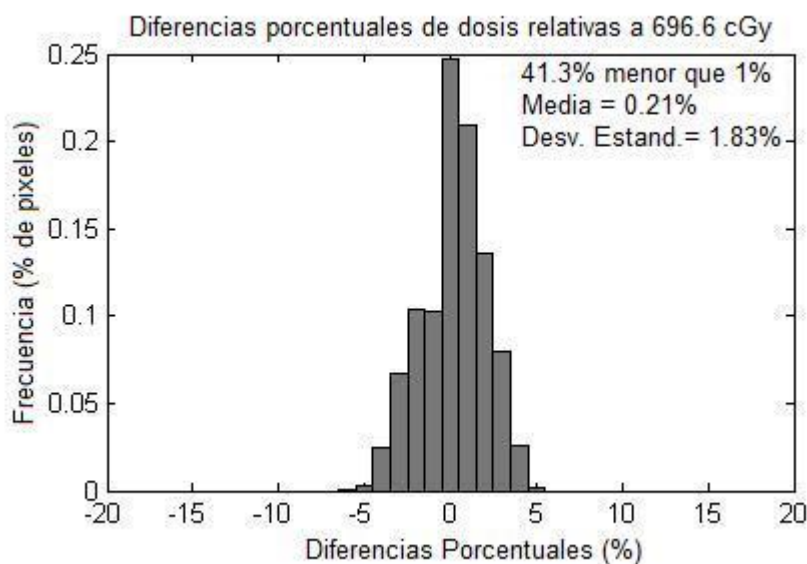


FIGURA 4.11 Histograma de diferencias porcentuales de dosis para el cono de 4 mm.

4.3.4 Histograma Dosis - DTA.

En cuanto a la evaluación en DTA, la acumulación de puntos en la esquina inferior izquierda del histograma Dosis-DTA de la figura 4.12 indica que todos los puntos evaluados muestran una diferencia en DTA menor o igual que 1 mm, es decir, ningún punto excede el criterio establecido de 1 mm, mientras que la gran mayoría difiere en menos del 3% de la dosis, como se señaló en la figura 4.11. Se comprueba así que el equipo cumple con precisiones milimétricas y de dosis necesarias, aún en sus límites inferiores.

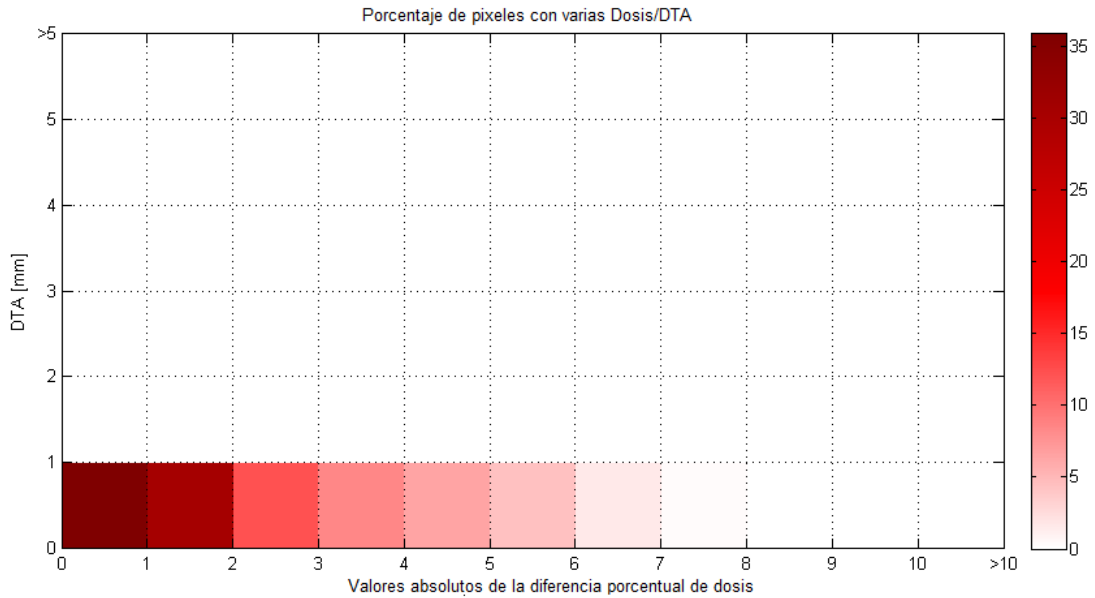


FIGURA 4.12 Histograma Dosis-DTA de la irradiación con cono de 4 mm.

4.3.5 Índice gamma.

Finalmente, el examen gamma corrobora todos los resultados anteriores. La concordancia entre lo calculado y lo medido es tan buena, que el 100% de los puntos obtuvieron un índice gamma menor o igual que 1 (Figura 4.13).

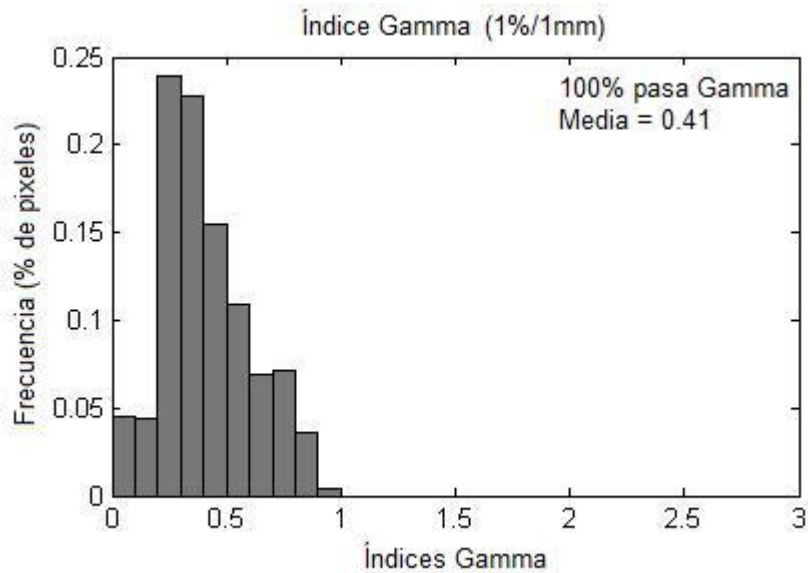


FIGURA 4.13 Histograma de índices gamma para irradiación con cono de 4 mm.

La lesión pequeña y el haz angosto, así como los arcos no coplanares hicieron que los haces atravesaran suficiente material para alejar a la lesión de la zona de incremento mejorando la concordancia entre lo planeado y lo medido y corroborando que las diferencias presentadas entre las distribuciones medidas y calculadas para las irradiaciones con el haz de 7.5 mm se deben a su cercanía con las interfaces y la zona de incremento. Demostrando así que, colocando la lesión más allá de la zona de incremento y asegurando una correcta alineación, el equipo Novalis puede ser utilizado confiablemente para irradiaciones a modelos animales así sea en los límites más pequeños del equipo.

CAPITULO 5

CONCLUSIONES

En esta tesis se presenta el diseño y construcción de un maniquí modular con materiales plásticos tejido-equivalentes basado en la anatomía de una rata de laboratorio Wistar típica utilizado para realizar medidas experimentales de distribuciones de dosis impartidas con haces angostos generados con un acelerador lineal de 6 MV, las cuales se compararon con cálculos dosimétricos utilizando un TPS comercial.

Las mediciones se obtuvieron con película radiocrómica GafChromic EBT2 la cual fue calibrada en dos condiciones diferentes de irradiación, con un haz circular colimado con un cono de 15 mm y con el campo cuadrado de referencia del equipo de 10 x 10 cm². De dichas irradiaciones se consiguieron dos curvas de calibración, las cuales no mostraron una diferencia significativa entre sí, de lo que se concluyó que la respuesta de la película es independiente de las condiciones de colimación en la calibración, es decir, independiente del espectro de energía del haz que sale del colimador.

Las irradiaciones realizadas tuvieron por objetivo verificar la aplicabilidad y confiabilidad de tratamientos de radioterapia con haces angostos a animales con equipos médicos diseñados para humanos, como el acelerador lineal dedicado Novalis propiedad del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNN).

Para ello se diseñaron dos planes de tratamiento distintos. El primer plan de tratamiento constó de 2 arcos coplanares colimados con un cono de 7.5 mm y una dosis prescrita de 500 cGy, que a su vez se dividió en 2 casos, abdomen y tórax, para verificar el efecto de la presencia de cavidades de aire cerca de la zona a irradiar. Las distribuciones de dosis fueron medidas y calculadas en un corte transversal del maniquí de la zona central de la lesión, sobre el isocentro.

En estos dos casos estudiados se encontró concordancia entre las distribuciones medidas y las calculadas. Las curvas de isodosis y los perfiles de dosis mostraron concordancia en la zona central de las irradiaciones, cerca de la lesión y dentro de la cobertura del blanco, en puntos pertenecientes a curvas de dosis mayores que 350 cGy, es decir, más allá del 70% de la dosis prescrita, con distancias menores que 1 mm; sin embargo, existe un desfase en el sentido horizontal de los contornos de las curvas de dosis menores, el cual se incrementa hacia las esquinas superiores de las distribuciones debido a la falta de equilibrio de partícula cargada en la zona de incremento, siendo estas las direcciones de incidencia de los haces entrantes y zonas muy cercanas a la superficie del maniquí. Efecto que se corrobora en la zona baja central de la distribución en el caso del tórax, área próxima a las cavidades de aire que simulan los pulmones del animal, evidenciando el pobre cálculo que realiza el sistema de planeación de tratamiento cerca de las interfaces. Por ello se recomienda, al igual que en el

caso de pacientes humanos, evitar que los haces pasen por cavidades de aire y si es necesario irradiar zonas poco profundas, utilizar bolos o material tejido-equivalente que asegure el equilibrio electrónico. Muchas veces, en tratamientos utilizados en protocolos de investigación preclínica, como el de LTME en el que se basaron estos experimentos, no se considera importante la protección al tejido sano, pero esto podría lograrse si se aumenta la conformalidad del tratamiento aumentando su complejidad. Esto dependerá de las necesidades de irradiación y de tiempo que la investigación requiera.

El análisis de las distribuciones de dosis se realizó con el software DoseLab con el que, además de obtener curvas de isodosis y perfiles de dosis, se evaluó la distancia a concordancia (DTA) y se obtuvo el porcentaje de puntos evaluados que consiguieron un índice gamma menor o igual que 1, es decir, que pasaron el examen gamma. Los criterios de aceptación utilizados para estos análisis en las irradiaciones con el cono de 7.5 mm fueron de diferencias porcentuales de dosis menores o iguales que 2% y diferencias en distancia de 2 mm. Así, el 91% de los puntos evaluados en el caso de abdomen y el 88% en el caso de tórax cumplen con el criterio de DTA de 2 mm mientras que para el criterio de dosis, 26.7% de los puntos en el caso del abdomen y 23.6% en el caso de tórax cumplen con el criterio de 2%.

Como se mencionó anteriormente, las mayores diferencias, tanto en dosis como en distancia, se presentan en las curvas de dosis más bajas y lejanas al PTV, puntos con poca contribución clínica. DoseLab no considera los puntos fuera de la curva del 75% de la dosis máxima al momento del cálculo en el examen gamma, por lo que, a pesar de haber muchos puntos que no pasan los criterios, el 96.7% de los puntos evaluados del caso de abdomen pasa el examen gamma y el 96.2% lo hizo en el caso de tórax.

El porcentaje de puntos que pasa el examen gamma es una medida de la aceptabilidad del tratamiento, pero deben considerarse las condiciones de la irradiación y lo que se busca tratar, el tiempo con el que se cuenta para corregir posibles errores y la manera en que el software de análisis utilizado realiza el cálculo, para poder juzgar correctamente el nivel de aceptabilidad del tratamiento.

Además de la concordancia, se observó que no existe una diferencia importante entre los dos casos estudiados debido a la presencia de cavidades de aire en este tipo de irradiaciones, por lo que para el siguiente tratamiento, un plan más complejo y conformal, se realizó sólo el caso de abdomen.

En este caso se impartieron 700 cGy a una lesión esférica simulada en la columna del maniquí enteramente uniforme con 6 arcos no coplanares colimados con el cono de 4 mm de diámetro. Al obtenerse una distribución de dosis mucho más pequeña que la de los primeros casos, los criterios de aceptación se redujeron a 1% en dosis y 1 mm en DTA. Siendo una distribución más conformada, se tomó especial precaución en la alineación del maniquí, ya que un pequeño error en la localización puede generar grandes diferencias. Las curvas de isodosis y los perfiles de dosis mostraron gran concordancia entre las distribuciones de dosis, pero la ligera asimetría en un lado de las curvas de dosis más bajas remarca la necesidad de una correcta y minuciosa alineación de la película con el plano de la distribución calculada que se evaluará. Se estima necesario que, para futuras irradiaciones del maniquí o de

animales, se diseñe un soporte especial que asegure la precisión y fijación necesaria para irradiaciones de este tipo.

Los análisis de DTA y de dosis para este caso arrojaron que el 100% de los puntos pasa el criterio de distancia y el 41.3% pasa el de dosis, por lo que el 100% de los puntos obtuvieron un índice gamma menor o igual que 1. Estos valores corroboran la similitud entre el cálculo y la medición, comprobando así que el equipo cumple con precisiones milimétricas y de dosis necesarias, aún en sus tamaños de campo más pequeños.

De todo esto se concluye que el maniquí desarrollado en este proyecto puede ser utilizado para el control de calidad de irradiaciones a modelos animales para investigación preclínica y que el equipo Novalis propiedad del INNN puede ser utilizado para irradiar a animales pequeños con suficiente confiabilidad, aún si las irradiaciones implican el uso de haces angostos y planes de tratamiento complejos.

REFERENCIAS

- Attix F.H., (1986). "Introduction to radiological physics and radiation dosimetry". John Wiley & Sons. USA.
- BrainLAB Physics (2008), "Technical Reference Guide", Rev. 1.0.
- Chao T.C., Chen A.M., Tu S. J., et al., (2009). "The evaluation of electron beams for small animal irradiation", *Phys. Med. Biol.* **Vol. 54**, pp. 5847–5860.
- Chen M., Lu W., Chen Q., et al., (2009). "Efficient gamma index calculation using fast Euclidean distance transform", *Phys. Med. Biol.* **Vol. 54**, pp. 2037–2047.
- Childress N.L., Dong L., Rosen I.I. (2002). "Rapid radiographic film calibration for IMRT verification using automated MLC fields", *Med. Phys.*, **Vol. 29**, No. 10, pp. 2384-2390.
- Childress N.L., White R.A, Bloch C., et al., (2005). "Retrospective analysis of 2D IMRT verification", *Med. Phys.*, **Vol. 32**, No. 4, pp. 838-850.
- Coronado L.V., (2007). "Estudio del efecto de inhomogeneidades en distribuciones espaciales de dosis en tratamientos de radioterapia", México DF., Tesis de maestría, Posgrado en Ciencias Física, Universidad Nacional Autónoma de México.
- Díaz A., Guízar G., Ríos C., (2002). "Estrategias neuroprotectoras después de una lesión traumática de la médula espinal", *Rev. Med. IMSS*, **Vol. 40**, No. 5, pp. 437-455.
- Elliott A.C., Woodward W. A., (2007). "Statistical Analysis quick reference guide book: with SPSS examples", Sage Publications, California, USA, pp. 195-197.
- GafChromic® EBT2, (2009). "Self-Developing Film for Radiotherapy Dosimetry", Technical Brief, ISP.
- Galván De la Cruz O.O., García-Garduño O.A., Hernández-Reyes B., et al. (2009). "Measurement of Entrance Skin Dose Due the Imaging Systems for Treatment Planning of Stereotactic Radiosurgery of Arteriovenous Malformations". WC, IFMBE Proceedings. O. Dössel and W.C. Schlegel (Eds.): 25/III, pp. 390–392.
- Galván Hernández E., Ríos Castañeda C., Díaz Ruiz A., et al. Efecto de la Radiación ionizante como estrategia terapéutica en la recuperación funcional de la lesión traumática en médula espinal en ratas. *J. Neurosc. Res.*, in press.
- García-Garduño O.A., Lárraga-Gutiérrez J.M., Rodríguez-Villafuerte M., et al., (2010). "Small photon beam measurements using radiochromic film and Monte Carlo simulations in a water phantom", *Radiotherapy and Oncology*, No.96, pp. 250–253.
- Graves E.E., Zhou H., Chatterjee R. (2007). "Design and evaluation of a variable aperture collimator for conformal radiotherapy of small animals using microCT scanner". *Med. Phys.* **Vol.34**, pp. 4359-4367.

- Hildebrandt G., Seed M.P., Freemantle C.N., et al. (1998). "Effects of low dose ionizing radiation on murine chronic granulomatous tissue". *Strahlentherapie Onkologie*, **Vol. 174**, pp. 580 – 588.
- IAEA, (1987). "Absorbed Dose Determination in Photon and Electron Beams -An International Code of Practice", Technical Reports Series No. 277.
- Jaffray D., Moseley D., Chow J., et al, (2006). "An image-guided irradiation system for pre-clinical radiation therapy studies". *Med. Phys.* **Vol 33**, pp. 2241.
- Kalderon N., Fuks Z., (1996). "Structural recovery in lesioned adult mammalian spinal cord by x-irradiation of the lesion site". *Proc Natl Acad Sci USA.*, **Vol. 93**, pp. 10079-10084.
- Khan F. M., (1994). "The Physics of Radiation Therapy", Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, USA.
- Kiehl E., Malinowski K. T., Limbricket D., et al, (2008). "Feasibility of small animal cranial irradiation with the microRT system", *Med. Phys.* **Vol. 35**, pp. 4735–4743.
- Li S., Medin P., Pillai S., Solberg T., (2006). "Analysis of photon beam data from multiple institutions: an argument for reference data", *Med. Phys.* **Vol.33**, pp. 1991.
- Low D. A., Dempsey J. F. (2003). "Gamma dose comparison tool", *Med. Phys.* **Vol. 30**, No. 9.
- Low D. A., Harms W. B., Mutic S., and Purdy J. A., (1998). "A technique for the quantitative evaluation of dose distributions", *Med. Phys.* **Vol. 25**, No. 5, pp. 656-661.
- Meritxell A., Félix G., Meritxell G., et al, (2006). "Anti-inflammatory effects of Low-Dose Radiotherapy in a experimental model of systemic inflammation in mice", *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **Vol. 66**, No. 2, pp. 560–567.
- Mingli C., Weiguo L., Quan C., et al. (2009). "Efficient gamma index calculation using fast Euclidean distance transform", *Phys. Med. Biol.*, **Vol. 54**, pp. 2037–2047.
- Niroomand-Rad A., Blackwell C.R., Coursey B.M. et al., (2000). "Radiochromic film dosimetry" Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA), Aspectos físicos de la garantía de calidad en radioterapia: Protocolo de control de calidad.
- Niroomand-Rad A., Blackwell C.R., Coursey B.M., et al, (1998). "Recommendations of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 55". *Med. Phys.* **Vol. 25**, pp. 2093-2115.
- Pagliacci M.C., Celani M.G., Zampolini M., et al, (2003). "An Italian survey of traumatic spinal cord injury". *Arch Phys Med Rehabil*, **Vol. 84**, No. 9, pp. 1266-1275.
- Schaue D., Jahns J., Hildebrandt G et al, (2005). "Radiation treatment of acute inflammation in mice", *Int. J. Radiat. Biol.*, **Vol. 81**, No. 9, pp. 657–667.
- Schreiber E. C., Chang S. X., (2009). "Monte Carlo Simulation of an X-Ray Pixel Beam Microirradiation System", *Radiation Research*, **Vol. 171**, pp. 332–341.
- Stojadinovic S., Low D.A., Hope E.J., et al, (2007). "MicroRT small animal conformal irradiator", *Med. Phys.*, **Vol. 34**, No. 12, pp. 4706-4716.

Stojadinovic S., Low D.A., Vicic M., et al, (2006). "Progress toward a microradiation therapy small animal conformal irradiator", *Med. Phys.*, **Vol. 33**, No. 10, pp. 3834-3845.

Trott K.R., (1994). "Therapeutic effects of low radiation doses", *Strahlentherapie Onkol*, **Vol. 170**, pp. 1–12.

Valdés S., Álvarez A.L., Del Barrio G., (2009). "Los modelos animales en la evaluación preclínica de antivirales contra los virus del herpes simple", *Rev. Salud Anim.*, **Vol. 31**, pp 86-92.

Verhoeff J., Stalpers L., Coumou A.W., (2007). Experimental iodine-125 seed irradiation of intracerebral brain tumors in nude mice, *Radiation Oncology*, Vol 2, No. 38.

Weber L., Nilsson P., (2002). "Verification of dose calculations with a clinical treatment planning system based on a point kernel dose engine", *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, **Vol. 3**, No. 2, pp. 73-87.

Westermarck M., Arndt J., Nilsson B., Brahme A., (2000). "Comparative dosimetry in narrow high-energy photon beams", *Phys. Med. Biol.*, pp. 45 685–702.

Yang J.N, Pino R., (2008). "Analytical calculation of central-axis dosimetric data for a dedicated 6-MV radiosurgery linear accelerator", *Medical Physics*, **Vol. 35**, No. 10, pp. 4333-4341.

Yin F., Zhu J., Yan H., et al, (2002). "Dosimetric characteristics of Novalis shaped beam surgery unit", *Med. Phys.*, **Vol. 29**, No.8, pp. 1729-1738.

FASES DE LA INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA.

Fase I.

El objetivo de un estudio clínico de fase I es comprobar que un nuevo medicamento o tratamiento, que demostró ser seguro para su utilización en animales, también puede administrarse de manera segura a los seres humanos. Los médicos recopilan datos sobre la dosis, la frecuencia y la seguridad de la terapia en investigación. Las personas que participan en estudios clínicos de fase I suelen ser las primeras en recibir una nueva terapia o una nueva combinación de terapias.

En los estudios clínicos de fase I, la dosis de un medicamento en investigación se aumenta gradualmente a fin de determinar la dosis óptima inocua. Este proceso se llama aumento escalonado de dosis. Los primeros participantes reciben una pequeña dosis del medicamento. Si los efectos secundarios son escasos o nulos, el siguiente grupo recibe dosis mayores del medicamento hasta que los médicos determinan la dosis óptima con la menor cantidad de efectos secundarios. A veces, los médicos necesitan obtener información sobre la mejor forma de administrar el nuevo tratamiento, por ejemplo, por vía oral o intravenosa. Por último, recopilan datos sobre la absorción, el procesamiento y la distribución del medicamento en el cuerpo.

Por lo general, los estudios clínicos de fase I duran desde varios meses hasta un año e incluyen una cantidad reducida de personas, habitualmente no más de 10 a 20. A menudo, se ofrece a las personas, cuyos cánceres no han respondido a un tratamiento anterior, participar en estudios clínicos de fase I. Sin embargo, los estudios clínicos de fase I no evalúan cuán bien funciona un tratamiento o una combinación de tratamientos. En ocasiones, el cáncer de una persona responderá en esta fase a los tratamientos en investigación, pero esta situación es poco común.

Fase II.

Los estudios clínicos de fase II están destinados a brindar información más detallada sobre la seguridad del tratamiento, así como a evaluar la eficacia de éste. Estos estudios clínicos se concentran en determinar si el nuevo tratamiento tiene un efecto en un cáncer determinado, por ejemplo, la reducción del tamaño de un tumor o la mejoría de los resultados de los análisis de sangre. Toma alrededor de dos años completar los estudios clínicos de fase II y, por lo general, se incluyen entre 20 y 40 participantes. La tasa de respuesta en esta fase debe ser equivalente o superior a la del tratamiento estándar a fin de continuar con los estudios clínicos de fase III.

Fase III.

El objetivo de los estudios clínicos de fase III es tomar un nuevo tratamiento en el que se demostraron resultados favorables al tratar una cantidad reducida de pacientes con una enfermedad determinada, y compararlo con la norma o el estándar de atención actual para esa enfermedad específica. En esta fase, se recopilan datos de una gran cantidad de pacientes para determinar si el nuevo tratamiento es más efectivo y posiblemente menos tóxico que el tratamiento estándar actual. Generalmente, los estudios clínicos de fase III son aleatorios; es decir, que se asigna a los pacientes el tratamiento en investigación o el tratamiento estándar sin respetar un orden, como cuando se lanza una moneda al aire. A pesar de que los estudios clínicos de fase III se concentran en pacientes con una enfermedad determinada, en general se incluyen pacientes de diversas edades, múltiples etnias y ambos sexos de modo que los resultados, una vez obtenidos, puedan aplicarse a una gran cantidad de personas. El número de participantes en un estudio clínico de fase III puede oscilar entre cientos y miles y tales estudios pueden demorar muchos años en completarse.

Una vez que se demostró el éxito de un medicamento en un estudio clínico de fase III, los investigadores pueden presentar una solicitud de autorización a las autoridades competentes. Si los datos obtenidos de los estudios clínicos cumplen con las normas de la dicha autoridad se aprobará el tratamiento para un uso determinado.