



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA.

TITULO DE TESIS

ENMIENDA DEL ESTUDIO DOSIMÉTRICO COMPARATIVO DE IRRADIACION MEDULAR
CON INTENSIDAD MODULADA TIPO ARCO VS 3D CONFORMAL, COMO
ACONDICIONAMIENTO DE TRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN

RADIO ONCOLOGÍA

PRESENTA:

DR. ALEJANDRO RODRIGUEZ CAMACHO

ASESOR PRINCIPAL DE TESIS:

DRA. MARÍA FÁTIMA CHILACA ROSAS

Médico Adscrito del servicio de Radioterapia en UMAE
Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional SigloXXI.

Tel: 01 (55) 56276900 extensión. 22624

Correo electrónico: fatychro@hotmail.com

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2018



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
PROGRAMAS DE POSGRADO**

TITULO:

ENMIENDA DEL ESTUDIO DOSIMÉTRICO COMPARATIVO DE IRRADIACION MEDULAR CON INTENSIDAD MODULADA TIPO ARCO VS 3D CONFORMAL, COMO ACONDICIONAMIENTO DE TRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

Que presenta como tema de tesis para obtener el título de la Especialidad de Radio-Oncología.

TESISTA:

DR. ALEJANDRO RODRIGUEZ CAMACHO

Matrícula IMSS 98378410 UNAM 515231478

Médico residente de Radio Oncología. UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tel: 4433555403.

Correo electrónico: hjuan20@hotmail.com

ASESORES:

MARÍA FATIMA CHILACA ROSAS

Médico Adscrito del servicio de Radioterapia en UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tel: 01 (55) 56276900 extensión. 2624

Correo electrónico: fatychro@hotmail.com

AGRADECIMIENTOS.

A la Dra. Fátima Chilaca Rosas quien por su entusiasmo, y motivada por generar más conocimiento a partir de la investigación para mejorar la práctica clínica, nació la idea de desarrollar este proyecto.

A la M. en C. Alicia Guillermina González Noguez, y sus alumnos el Ing. Carlos y el Físico Juan, quienes sin su conocimiento no hubiera sido factible realizar este estudio.

A mis maestros, Dra. Ónix Garay Villar, y el Dr. Armando Félix Leyva, por la constante transmisión de su conocimiento, práctica y experiencia a nosotros, los residentes, durante toda la especialidad.

A mi esposa la Dra. Dharely Cid, que por su constante apoyo, amor y respeto, fue posible la culminación a tiempo de este proyecto, agradezco también a la familia de mi esposa, por su siempre trato amable, cordial, de respeto y amor, en este ambiente no se dificulta iniciar o culminar algún proyecto.

A mi familia, principalmente a mi madre, la Dra. Patricia Rodríguez, a mi hermana Minerva, y a mi hermano Ángel, que siempre han estado conmigo en momentos buenos, malos y difíciles, siempre con apoyo incondicional.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI
SERVICIO DE RADIOONCOLOGIA**

**DR. JESUS ARMANDO FELIX LEYVA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE RADIOONCOLOGIA H. ONCOLOGIA
CMN SIGLO XXI**

**DRA. MARIA FATIMA CHILACA ROSAS
INVESTIGADOR RESPONSABLE
H. ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI**

**DRA. PATRICIA PEREZ MARTINEZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
H. ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI**

**DR. ODILON FELIX QUIJANO CASTRO
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
H. ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI**



Dictamen de Modificación Autorizada

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **17 CI 09 015 057** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **06/06/2017**

M.E. MARIA FATIMA CHILACA ROSAS

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que la modificación al protocolo de investigación en salud con título: **ESTUDIO DOSIMÉTRICO COMPARATIVO DE IRRADIACION MEDULAR CON INTENSIDAD MODULADA TIPO ARCO VS 3D CONFORMAL, COMO ACONDICIONAMIENTO DE TRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.** y con número de registro institucional: **R-2016-3602-45** y que consiste en:

Cambio de coautores
Cambio de alumnos
Cambio metodológico

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **MODIFICACION AUTORIZADA.**

ATENTAMENTE

DR. (A.) PEDRO MARIO ESCUBERO DE LOS RÍOS
PRESIDENTE DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD No.3602

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: R-2016-3602-45

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	7
HOJA DE DATOS DE TESIS	10
INTRODUCCIÓN.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS	18
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	27
CONCLUSION	29
REFERENCIAS.....	30

RESUMEN

Enmienda Del Estudio Dosimétrico Comparativo De Irradiación Medular Con Intensidad Modulada Tipo Arco Vs 3d Conformal, Como Acondicionamiento De Trasplante Alogénico En Pacientes Con Leucemia Linfoblástica Aguda.

OBJETIVO/PROPÓSITO: En la actualidad, en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda considerados de riesgo alto de recaída medular o extramedular y refractariedad al tratamiento, se ha mostrado beneficio en supervivencia global al someterlos a trasplante de médula ósea, y en los casos de trasplante alogénico relacionado y no relacionado como parte del esquema de acondicionamiento se han obtenido mejores resultados con esquemas que incluyan radioterapia, que los que únicamente reciben quimioterapia; a pesar de la morbilidad aguda y crónica conferida a la exposición a radioterapia. En la búsqueda de disminuir la morbilidad por radioterapia se han valorado nuevas técnicas de posicionamiento, contorno y planeación, que permitan disminuir la dosis a órganos en riesgo y por consiguiente reducir la toxicidad aguda y crónica, por lo que esta enmienda tiene como objetivo la verificación preclínica de la distribución de la dosis a superficie en un fantoma antropomórfico, simulando el escenario clínico de irradiación medular total como acondicionamiento para trasplante alogénico de médula ósea, y así determinar su seguridad, factibilidad y reproducibilidad, pretendiendo la transición, en la práctica clínica, de la técnica de irradiación corporal total a la irradiación medular total en nuestra institución.

ANTECEDENTES: En la tesis, a la cual se realiza esta enmienda, realizada en 2016 y publicada en el 2017 en la revista Journal of Clinical Oncology, se realizó un análisis dosimétrico comparativo de la planeación de dos modalidades de radioterapia: radioterapia conformal y radioterapia de intensidad modulada con técnica de arco (VMAT). El análisis que se realizó fue de 10 estudios tomográficos

de pacientes candidatos a trasplante alogénico de médula ósea, en el Hospital de Oncología de Centro Médico Siglo XXI. La planeación fue realizada mediante 10 arcos con tres isocentros optimizados para energía de 6MV, con una angulación del colimador de 10-100°, y comparativamente con planos de técnica conformal. La dosis de prescripción de 12Gy por fracción, para la cobertura de un PTV que consistió en todo el esqueleto desde el vértex hasta tercio medio de fémur con el fin de cobertura de médula ósea activa; con objetivos para los órganos de riesgo con restricción de dosis mediana menor de 10Gy, y se valoró el beneficio en términos de conformalidad, homogeneidad y cobertura. Se concluyó que la técnica VMAT parece ser mejor a la técnica conformal para la irradiación medular como acondicionamiento de trasplante alogénico, en términos de conformalidad, homogeneidad para acondicionamiento de trasplante alogénico; y reduce la dosis integral a órganos de riesgo

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio dosimétrico para analizar la distribución de la dosis en un fantoma RANDO® tipo mujer, simulando un tratamiento irradiación medular total (TMI), en el Hospital de Oncología de CMN SXXI en Julio 2018. Se realizó un plan de tratamiento, sobre la tomografía de simulación del fantoma, y se dividió en 4 subplanes con fines de determinación de control de calidad. A cada uno de los subplanes se les asignó un isocentro y 8 arcos en total, 2 por cada isocentro para asegurar que la dosis de prescripción del tratamiento se otorgue al volumen blanco de planeación (PTV), definido como todas las estructuras óseas más 4mm de margen, con adecuada calidad de cobertura y homogeneidad de la dosis. La verificación de la distribución dosimétrica a superficie se realizó mediante la colocación de 22 dosímetros luminiscentes de estimulación óptica (OSL) en la superficie del fantoma antropomórfico, distribuidos en cráneo y cuello, tórax, abdomen, pelvis y espalda, y su posterior comparación con perfiles de dosis en superficie en el plan de tratamiento. Para asegurar un adecuado control de calidad del tratamiento se realizó la dosimetría portal para cada isocentro.

CONCLUSIONES: Los resultados de este estudio sugieren que la irradiación medular total con técnica de VMAT, es dosimétricamente precisa, segura y eficaz,

sin embargo un paso importante a seguir antes de la transición a la clínica, sería la evaluación dosimétrica tridimensional en fantoma y la utilización de modelos biológicos para determinar su factibilidad y seguridad radiobiológica.

HOJA DE DATOS DE ENMIENDA DE TESIS

Datos del alumno (Autor)	Datos del alumno (Autor)
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s): Teléfono: Universidad: Facultad o Escuela: Carrera: No. De Cuenta:	Rodríguez Camacho Alejandro 4433555403 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Medicina, Radio Oncología 515231478
Datos de asesor	Datos de asesor (es)
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s):	Chilaca Rosas María Fátima
Datos de la Tesis	Datos de la tesis
Título: No. De páginas: Año: Número de Registro:	ENMIENDA DE ESTUDIO DOSIMÉTRICO COMPARATIVO DE IRRADIACION MEDULAR CON INTENSIDAD MODULADA TIPO ARCO VS 3D CONFORMAL, COMO ACONDICIONAMIENTO DE TRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA. 31 páginas. 2018 R-2016-3602-45

INTRODUCCIÓN

La mortalidad mundial en leucemia se ha calculado del 3.2% de los casos diagnosticados. En México, se encuentra de forma similar de 3 a 3.5% por lo cual es un tema de interés en el ámbito de salud pública. En el registro epidemiológico de neoplasias hemato – oncológicas nacional publicado en el 2008 se registraron alrededor de 1,329 casos nuevos, correspondiendo a Leucemias Linfoblástica aguda (LLA) al 1.28% del total de cáncer diagnosticado, siendo de importancia en nuestra población.¹

La leucemia es un espectro de enfermedades que se caracteriza por proliferación descontrolada de células progenitoras de estirpe linfoide o mieloide. Desde 1976, como parte de su estudio se logró un consenso que da origen a la clasificación Franco-Americano-Británica (**FAB**) la cual considera estirpes mieloides y linfoides, basada en características morfológicas, destacando la traducción directa que tienen sobre el pronóstico del paciente, aunque no todos los casos se logró observar dicha correlación, por lo cual fue necesaria la búsqueda de otros factores pronósticos dentro de los cuales se ha evaluado perfil de cariotipo, mutaciones genéticas, epigenéticas, la edad y otras características citoquímicas como ha sido la expresión de antígenos de superficie e intracitoplasmáticos como parte de la caracterización del linaje o inmunofenotipo ².

Respecto a la presentación clínica clásica, el efecto hematopoyético ha sido principalmente: anemia, trombocitopenia y decremento funcional de neutrófilos, consecuentemente causando fácil fatigabilidad, sangrado de mucosas, fiebre y persistentes infecciones, así como dolor óseo en adultos en el 10% y en población pediátrica hasta 50%. En el 10% de los pacientes de recién diagnosticado pueden llegar a presentar conteo leucocitario mayor 100 000/L. siendo este un factor pronóstico, entre otros también enfermedad en el Sistema Nervioso Central (SNC), síndrome de lisis tumoral, visceromegalias, adenopatías mediastinales, hasta el

80% en LLA de inmunofenotipo tipo T, así como también ocasionado leucoestasis, estos dos últimos condicionando alta mortalidad en los pacientes.

El diagnóstico se realiza con toma de muestra de medula ósea con estudio de patología, citoquímica, inmunofenotipo, análisis citogenético de medula ósea y de los blastos de sangre periférica. Además, evaluaciones metabólicas, el perfil de coagulación y toma de punción lumbar para valoración de infiltración de SNC o clínica relacionada a esta última, entre otros paraclínicos para su adecuada evaluación inicial, ya que serán factores pronósticos y predictivos para el paciente.

Entonces, al haber evaluado al paciente de manera integral (clínica y paraclínica), se logra establecer el diagnóstico completo: el cual debe incluir clasificación citológica, inmunofenotipo, alteraciones cromosómicas y moleculares que conferirán al paciente su inclusión en un grupo pronóstico sin olvidar la extensión de la enfermedad inicial. Posterior a la clasificación del paciente, se establecerá la opción terapéutica indicada según subtipo de riesgo de recaída medular y extramedular; considerando el grupo de alto riesgo paciente con edades menor de 1 años y mayor de 10 años, conteo leucocitario mayor de 50 000.³ El Inmunofenotipo T, hipodiploidia (menor de 44 cromosomas), entre otras alteraciones moleculares como rearrreglos en gen MLL, amplificación intracromosómica del Cr.21, así como los casos considerados de muy alto riesgo por la alteración cromosómica determinada como filadelfia t(9:22) (q34;q11.1); y en los casos que no tengan la presencia de los factores previamente mencionados se considerará como riesgo estándar.⁴

El tratamiento en acuerdo a la clasificación de riesgo se ofrecerá en fases, siendo la primera la fase de inducción la cual su objetivo es eliminar el mayor número de blastos de la medula ósea por lo cual dicha fase consta de múltiples drogas que causaran principalmente pancitopenia. Posteriormente será la fase de consolidación la cual es asignada de acuerdo al riesgo de recaída a medula ósea y su cuyo objetivo es promover la reducción del residual leucémico, con el propósito de llevar al paciente a la remisión, realizando corroboración de medula ósea mediante estudio patológico así como cuantificación de enfermedad mínima por citometría de flujo.

Finalmente, la fase de mantenimiento la cual se compone de dosis bajas de quimioterapia por 18- 24 meses para una prolongada sobrevida libre de recaída.⁵

Los principales regímenes de tratamientos establecidos a nivel mundial han sido el de Hoelzer del grupo multicentrico British-Brankfurt–Münich (BFM), Larson desarrollado por Cancer and Leukemia Group B (CALGB), y otros esquemas mas recientes como esquema de Linker y el esquema de altas dosis de Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina y Dexametasona (Hyper-CVAD), derivado del Centro Oncológico MD Anderson. En forma global, con previos esquemas se a observado remisiones en el 80% de los adultos jóvenes que con cualquier otro esquema probado.⁶

En los pacientes de alto riesgo de recaída medular y extramedular, se ha demostrado en varios estudios mejoría de la sobrevida con trasplante hematopoyético en la primera remisión, teniendo tasas de recaída reducidas. El trasplante mieloablativo combina dosis de quimioterapia intensiva sola o con radioterapia y manejo inmunoterapéutico, con el objetivo de que las células T del donante de injerto con el tiempo eliminen las células hematopoyéticas del receptor, lo que permite el establecimiento de la hematopoyesis donante.^{7,8}

El trasplante de células hematopoyéticas es dividido en dos subtipos autólogo y alogénico, este último consiste en las siguientes fases: acondicionamiento, infusión de células madres, procedimiento para el componente alogénico y un método de esquema profiláctico para la enfermedad injerto contra huésped.⁹ El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico (TCPHa), ya sea de origen de médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical, en muchas ocasiones, es el único tratamiento potencialmente curativo para una variedad de enfermedades hematológicas malignas, incluidas leucemias agudas linfoblásticas, siendo de importancia la información clínica que confirma que las células T contenidas en el injerto son capaces de ejercer un efecto de injerto contra malignidad^{10,11}.

Sin embargo, la aplicación exitosa del TCPHa a pacientes con patología hematológica maligna se ha limitado por la toxicidad de los acondicionamientos, en acuerdo a la intensidad de los tratamientos, mismos que se encuentran en relación a la duración de citopenia y requerimientos de soporte para las células madre, por lo que pueden ser: no mieloablativos, intensidad reducida y alta intensidad o mieloablativos, este último favorece la presencia de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) e infecciones oportunistas¹². Recientemente ha habido un gran progreso con la introducción de esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida los cuales disminuyen la toxicidad y permiten el injerto.¹³

En el 70% de los pacientes que requieren un TCPHa y que no cuentan con un donador relacionado compatible una opción viable son los donadores compatibles no relacionados lo cuales según la literatura han demostrado mejoría en sobrevida libre de recaída, respuesta contra huésped y resistencia multidroga, pero solo la mitad de los que lo requieren, encontraran un donante.¹⁴

Una alternativa atractiva de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) son las obtenidas de donadores parcialmente compatibles o HLA – haploidénticos familiares. Hasta el momento esta opción tiene dos ventajas en comparación con los donadores compatibles no relacionados. Primero, siempre existe la probabilidad de encontrar un donador dado que todos los padres biológicos y sus hijos, así como los medios hermanos, comparten un haplotipo de HLA-A, B, C y DRB1 (+/-DQB1)¹⁵. Segundo, los donadores no relacionados tardan en promedio 49 días en ser encontrados, mientras que los donadores relacionados se pueden localizar casi de forma inmediata¹⁶. Las mayores complicaciones del TCPHa haploidéntico han sido, especialmente en acondicionamientos mieloablativos, la frecuencia de EICH y el rechazo de injerto¹⁷.

Posteriormente en estudios pre-clínicos demostraron que el injerto CPH incompatibles a nivel del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés) se podía lograr al acondicionar ratones con una combinación de quimioterapia e irradiación corporal total (ICT) y CFA post-trasplante, con lo cual se valoró en ensayos clínicos aleatorizados siendo desde 90's el esquema estándar.

Estudios adicionales, demostraron que la CFA post-trasplante con acondicionamiento de irradiación corporal, reduce la incidencia y severidad de EICH en este tipo de procedimientos¹⁸.

Posteriormente, se han valorado otros esquemas de acondicionamiento a TCPHa para pacientes pediátricos y adultos, con esquemas de dosis reducidas de quimioterapia o esquemas con radioterapia baja dosis para reducir los efectos agudos y crónicos. Sin embargo, en la literatura, los protocolos de pacientes pediátricos con seguimientos extensos, se ha demostrado que los TCPHa presentaron un beneficio de 37% en período libre de evento, cuando se realiza el acondicionamiento con irradiación y ciclofosfamida, comparado con el esquema de solo quimioterapia de ciclofosfamida con busulfán en especial en trasplante alogénico no relacionado¹⁹.

Sin embargo, es importante siempre considerar los efectos secundarios de los esquemas de quimioterapia utilizados con estos fines, así como el de la exposición a la radiación, en especial los crónicos con esta última, evaluado en diferentes estudios y encontrando toxicidad tardía como: catarata en el 78%, enfermedad pulmonar restrictiva global en el 74% (no en todos los casos con necesidad de manejo con oxígeno dependencia), hipotiroidismo 12%, disfunción testicular en el 87%, y en otros estudios también se ha valorado alteraciones renales sin llegar a insuficiencia renal hasta en el 78.6% y anormalidades neurocognitivas en el 85% (declinación de coeficiente intelectual de 3 puntos) ^{20,21}, pero es importante remarcar que dichas valoraciones en los diferentes reportes de la literatura, fueron con esquemas de irradiación corporal con técnica clínica con campos abiertos AP-PA y en la mayoría de los casos sin protecciones para órganos de riesgo, posteriormente se ha evaluado técnica con mayor conformación como el 3D , con el objetivo de reducir exposición a órganos de riesgo.

En la última década, se han realizado esfuerzos a nivel mundial con el fin de desarrollar técnicas de irradiación corporal con preservación de órganos principalmente como: pulmón, corazón , riñones, cerebro, ojos (cristalinos por el riesgo de catarata) y cavidad oral, mediante las técnicas clásicas que constan de

campos paralelos opuestos laterales a una distancia fuente superficie de 4 metros con el objetivo de conseguir cubrir la totalidad del paciente haciendo uso de la divergencia de los haces de radiación e incluyendo segmentos, con objetivos de mejorar la homogeneidad, sin sacrificar de manera importante la calidad de cobertura y preservación de pulmones con restricción de hasta el 19% de dosis en pulmón bilateral y 68% de la dosis prescrita en cristalinos²².

También ha existido esfuerzos con técnica de intensidad modulada de tipo arco volumétrico modulado (VMAT) la cual inicialmente se realizó con tres isocentros localizados en: cabeza, tórax y pelvis con arcos de 330°, por lo tanto esencialmente la técnica VMAT es una forma de intensidad modulada tipo arco que emplea modulación de tasa de dosis, esta última ha logrado un avance en la reducción de la dosis a órganos de riesgo como pulmón y riñón en el 20-50 % en el caso de acondicionamiento de trasplante respectivamente, la literatura presenta varios cuestionamientos como el control de calidad de la planeación, e inclusive la adecuada fijación del paciente, así como la planeación adecuada como se ha reportado en algunos estudios preclínicos respecto a la planeación del blanco terapéutico tomando como delimitaciones desde vértex a tercio medio de fémur con exclusión de los brazos completos en el PTV, siendo tendenciosa y no real cobertura a la médula ósea activa, en la planeación²³.

Posteriormente surgieron estudios con tecnología usando Tomoterapia helicoidal con el objetivo semejante con los estudios ya comentados de mejoría de distribución de dosis, homogeneidad y preservación de dosis en órganos de riesgo, en el estudio de Gruen et al 2013, se comenta una serie de 10 pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica y mielocítica aguda, tratados con una dosis total de 12 Gy, en este estudio si se comenta los medios de fijación e inmovilización ocupados, aunque el cuestionamiento principal de este trabajo fue que debido a la largas tallas de algunos pacientes, en la aplicación del tratamiento lo dividieron en dos partes provocando diferente conformación de aplicación de campo a la planeada, por lo cual se pierde la predicción realizada previamente, así como la información generada para la seguridad del paciente; aunque se comenta

que la reducción de dosis a los órganos de riesgo fue semejante a lo ya valorado con la técnica VMAT, se remarca que la toxicidad aguda de mucosas y gastrointestinal fue solo grado I de la clasificación de la CTC V3.0²⁴.

A pesar, de las diferencias y debilidades ya comentadas en los diferentes trabajos con IMRT, en todos se mantiene la constante de la mejoría en la conformalidad, homogeneidad y preservación de órganos de riesgo mejor a la técnica clínica de dosimetría *in vivo* o 3D conformal.

En nuestra unidad, se realizan acondicionamientos para TCPHa para pacientes con Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo de pacientes pediátricos y adultos, con técnica de dosimetría *in vivo*, por lo cual surge la necesidad de mejorar la conformación, homogeneidad, y reducción dosis a los órganos de riesgo con técnicas de mejor conformación como lo es VMAT, el cual es el objetivo de este trabajo de desarrollo de la técnica con estudio preclínico para su posible utilidad, y adecuado soporte con pruebas de calidad y seguridad del estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Posterior a la aprobación del proyecto inicial, se desarrolló un estudio trasversal, analítico y retrospectivo de los estudios tomográficos de 10 pacientes candidatos a trasplante alógeno con Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, con el objetivo de comparar los parámetros dosimétricos entre técnicas de 3D conformal e IMRT tipo arco (VMAT) en el Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI del período de Abril a Octubre de 2016, encontrando como resultado la superioridad en cuanto a calidad de cobertura, homogeneidad de la dosis e índice de conformalidad con una técnica de IMRT-VMAT en comparación con una técnica de 3D conformal.

Posterior a esto, se autorizó la enmienda de este proyecto, para agregar un análisis complementario al estudio trasversal analítico, en relación a la verificación del protocolo de tratamiento de Radioterapia de VMAT, previamente propuesto con la finalidad de robustecer la valoración de la calidad del tratamiento de irradiación holomedular con IMRT-VMAT, sobre un fantoma antropomórfico.

MODELO ANTROPOMÓRFICO EN LA VERIFICACIÓN DE VMAT.

El fantoma antropomórfico RANDO® mujer fue inmobilizado con estructuras de fijación externa incluidas en el equipo otorgado por el distribuidor. Se realizó una tomografía de simulación con cortes de 5mm de grosor desde vértex a tercio medio de fémur. Todos los huesos fueron contorneados, determinando así el volumen blanco clínico medular (CTV), y se le dio un margen de 4 mm para generar el PTV.

Se contonearon órganos en riesgo en acuerdo a la relevancia valorada en previa parte del proyecto inicial (pulmones, bolsa intestinal, corazón, globos oculares y cristalinos); siguiendo coordenadas recomendadas para su contorneo en el fantoma y apoyado por atlas de anatomía. El CTV fue contorneado de manera semi-automática y la duración de contorneo fue de alrededor de 4 horas. La prescripción al PTV fue de 12 Gy en 6 fracciones para lograr una cobertura de al menos 93 % del volumen con el total de la dosis prescrita y al menos el 99% del volumen con 9 Gy.

PLANEACIÓN DEL MODELO PARA TRATAMIENTO IMT-VMAT

La planeación se llevó a cabo en el sistema eclipse versión 13.3 de Varian System®, mediante técnica de planeación inversa IMRT-VMAT. Se realizaron 4 sub-planes, uno para cráneo y cuello, otro para tórax superior, tórax inferior y pelvis. Se colocaron 4 isocentros, cada uno con 2 arcos, traslapados, con angulaciones de colimador entre 10 y 350 grados y rotación de gantry entre 181 y 179 grados, el tiempo promedio para la optimización y para el cálculo de dosis para todo el plan fue de alrededor de 8 horas. La más alta prioridad durante la planeación fue disminuir la dosis a pulmones (ver figura 1).

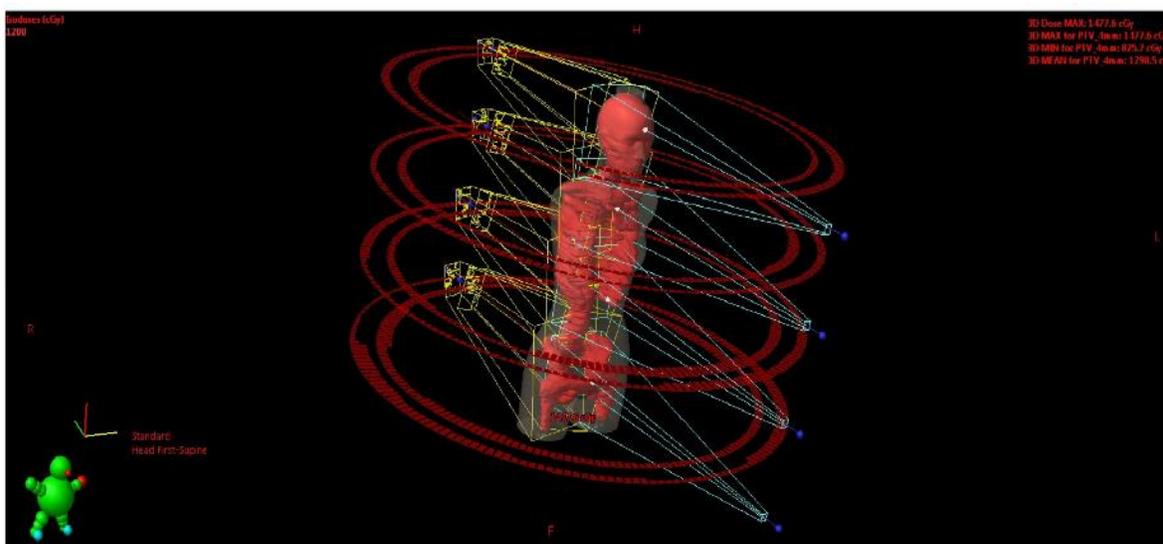


Figura 1. Geometría utilizada en la planeación con la técnica VMAT, donde se aprecian los cuatro isocentros y como se distribuyeron las ocho rotaciones.

Se utilizaron un total de 22 dosímetros OSL nanoDot de Landauer Inc® de tamaño de 1 x 1 cm² y 2 mm de espesor debajo de un bolus de gel con densidad equivalente a tejido blando, de 1.5 cm de espesor (ver figura 2), para lograr medir dosis máxima a superficie del fantoma (en relación a protocolos previamente instaurados en la unidad de Física de Radioterapia, extrapolados a los tratamientos realizados en pacientes con dosimetría *in vivo*).

Los dosímetros OSL fueron calibrados para su uso con fotones de una energía nominal de 6 MeV, generados por un acelerador lineal iX (Varian Medical Systems), fueron irradiados en los dos intervalos de fraccionamiento más comunes de 0 a 200

cGy y de 200 a 800 cGy, lo que genero 2 curvas de calibración, que se compararon con la lectura de los dosímetros irradiados tras otorgar el tratamiento al fantoma. La verificación de calidad de tratamiento se realizó mediante dosimetría portal para cada sub-plan.

Posteriormente se correlaciono la zona de colocación de los dosímetros OSL en el plan de tratamiento, mediante coordenadas y números asignados a cada corte de 2.5 cm del fantoma, y se realizó el perfil de dosis con 1 cm de diámetro en la superficie de la estructura "BODY".

Los órganos de riesgo que se analizaron fueron cristalinos, pulmones, corazón y bolsa intestinal. Además, se evaluó el volumen del blanco total (PTV), la dosis promedio a PTV, el promedio de dosis para órganos de riesgo, así como el índice de conformalidad e índice de homogeneidad de acuerdo al sugerido por el ICRU 83 para evaluación de planes de IMRT.

El análisis estadístico se realizó con Prisma v6, para la realización de estadística descriptiva e inferencial no paramétrica.



Figura 2. Fantoma semi-antropomórfico.

RESULTADOS

Se realizó un estudio dosimétrico para verificación de distribución de dosis a superficie en un fantoma semi-antropomórfico simulando irradiación holomedular con IMRT-VMAT. Figura 1.

TABLA 1. Características del fantoma RANDO®

Estatura	163 CM
Peso	54 kg
Material	Formulación de uretano equivalente a tejido blando y esqueleto humano.
Cortes	34 de 2.5 cm
Volumen de cuerpo total (cc o cm ³)	37 308.4 cc
Volumen total de PTV	7757.2 cc
Longitud del PTV	96 cm

Abreviaturas: PTV= Volumen De Tratamiento De Planeación, cm= centímetros y kg=kilogramos.

PLAN VMAT-TMI.

El plan de tratamiento para irradiación holomedular con VMAT consistió en cuatro sub-planes y un total de 8 arcos. Las unidades monitor totales (UM) fueron 2762 UM. El tiempo total de tratamiento fue de aproximadamente 11 minutos, por un tiempo de exposición a haz de aproximadamente 82 segundos por arco, con un máximo de tasa de dosis de 600 UM/minuto.

La distribución de la dosis en el plan VMAT-TMI está representada en la figura 3. Se logró una cobertura del PTV del 93 % con la totalidad de la dosis prescrita de 12Gy para un curva del 97 %, y una cobertura del 100 % del PTV con 9 Gy. Así mismo se logró minimizar la dosis a órganos en riesgo como se muestra en el histograma dosis-volumen (DVH), ver Figura 4.

La dosis cercana al máximo en 2 % del volumen del PTV fue de 1436 cGy, y la dosis cercana al mínimo en el 98 % del volumen del PTV fue de 1150 cGy, la dosis que recibió el 50 % del volumen fue 1310 cGy para un índice de homogeneidad (IH) de 0.21. El volumen de la curva de isodosis del 98 % (TV) fue de 7221 cc y el volumen total del PTV fue de 7757.2 cc para lograr un índice de conformalidad (IC) de 0.93. Tabla 2.

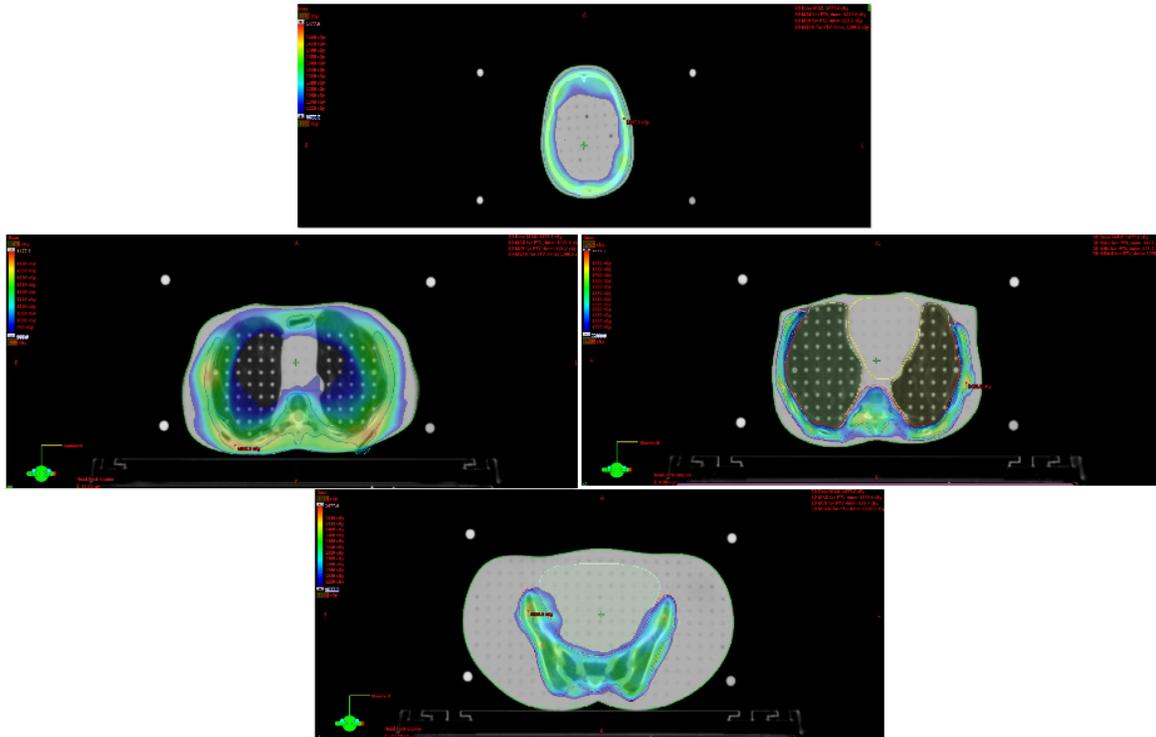


Figura 3. Distribución de la dosis en el plan de tratamiento de IMT-VMAT en fantoma antropomórfico, cortes axiales, rango de dosis 9Gy-12Gy.

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE LA DOSIS EN EL PLAN DE TRATAMIENTO.

PTV	IMT-VMAT
DOSIS CERCANA AL MÍNIMO (D98%)	1150 cGy
DOSIS CERCANA AL MÁXIMO (D2%)	1436 cGy
ÍNDICE DE HOMOGENEIDAD	0.21
ÍNDICE DE CONFORMALIDAD	0.93

IMT-VMAT: Irradiación medular total con técnica de arco.

La dosis a máxima y media a cristalinos fue de 14 Gy y 13 Gy respectivamente, la dosis máxima y media a corazón fue de 11.94 Gy y 4.07 Gy, la dosis máxima y media a pulmones bilateral fue de 14 Gy y 8.86 Gy. Tabla 3.

Tabla 3. Promedios de dosis mínima, máxima y media de tejido sano no blanco de terapéutico en cGy.

Órganos en riesgo	Dosis Máxima (cGy)	Dosis Media (cGy)	Dosis Mínima (cGy)
Cristalino derecho	1310	1282	1229
Cristalino izquierdo	1330	1292	1255
Corazón	1194	598	297
Pulmón Derecho	1424	799	278
Pulmón Izquierdo	1393	895	843
Pulmones	1424	843	278
Bolsa Intestinal	1429	741	204

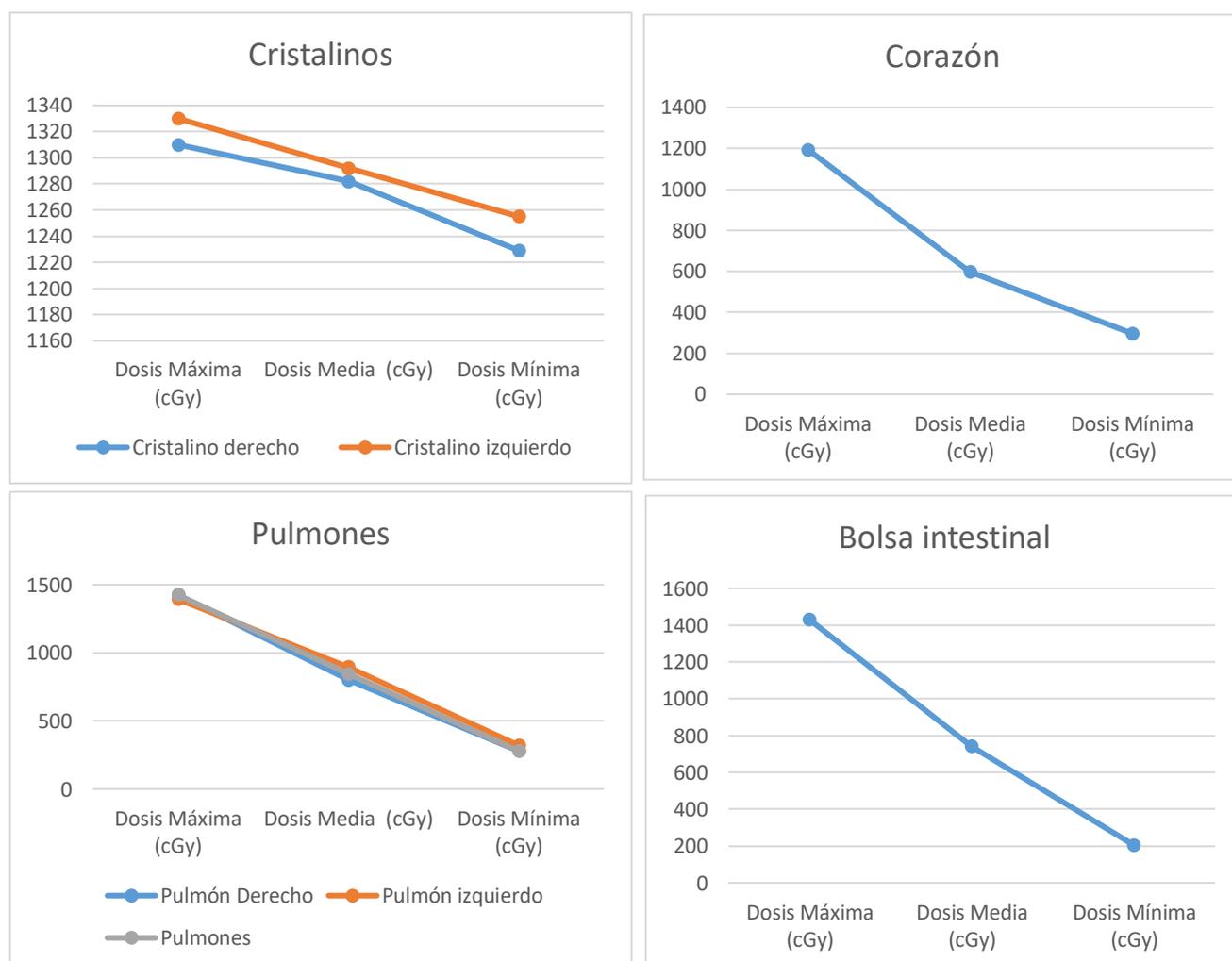


GRAFICO 1. Histogramas dosis mínima, máxima y media de los órganos de riesgo de IMRT tipo arco (VMAT) A: Cristalinos. B: Corazón. C: Pulmones. D: Bolsa intestinal.

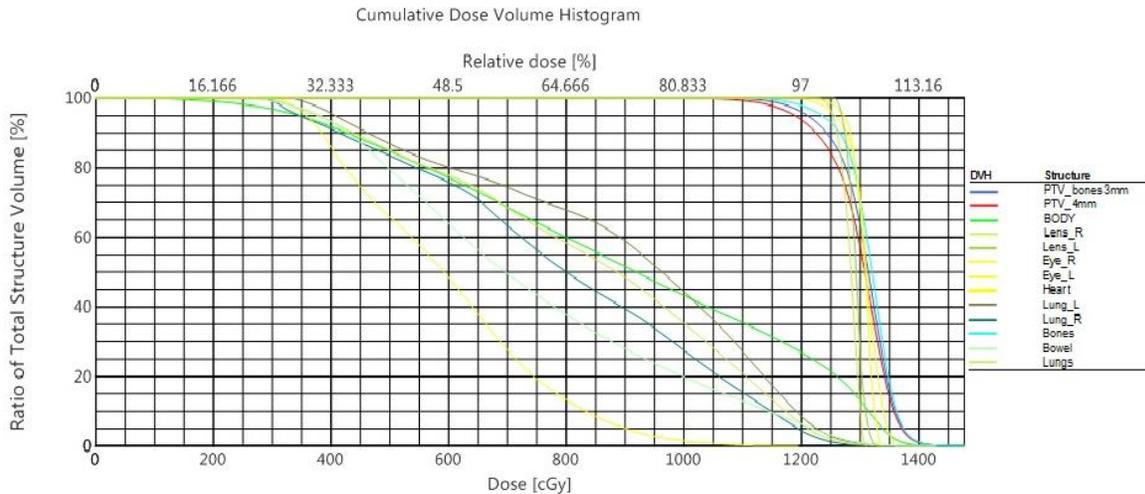


Figura 4. Histograma dosis volumen registrado en el sistema de planeación.

VERIFICACION DE LA DISTRIBUCION DOSIMETRICA EN SUPERFICIE DE FANTOMA

Se colocaron 22 dosímetros OSL (OSLd) en la superficie del fantoma semi-antropomórfico, previamente calibrados y sin información, para medir la dosis a superficie del fantoma, colocando un bolus de gel de 1.5 cm de espesor para evitar errores por “Build up”. Se asignaron números a los OSLd y se distribuyeron por corte de fantoma de la siguiente forma: corte 1, 1 OSLd, número 1; Corte 2, 2 OSLd, números 2 y 3; Corte 8, 3 OSLd, números 4, 22 y 5, estos corresponden a los segmentos de cabeza y cuello. En tórax en el corte 14, 2 OSLd, números 8 y 19; En el corte 15, 2 OSLd, números 6 y 7; En el corte 17, 2 OSLd, números 10 y 11. En el abdomen, corte 24, 4 OSLd, números 9, 12, 14 y 20. En la pelvis en corte 29, 4 OSLd, números 13, 15, 16 y 21; y en el corte 32, 2 OSLd, números 17 y 18 (Ver Figura 5).

Posterior a una sesión de IMRT-VMAT de 200 cGy, se retiraron los OSLd y se procedió a realizar su lectura en el lector MicroStar de Launder Inc. Se calcularon las mediciones con 2 curvas de calibración y se obtuvo un promedio de dosis mediada en cGy, los valores obtenidos se compararon con los calculados en la planeación del tratamiento mediante perfiles de dosis en la superficie del “BODY” donde fueron colocados los OSLd, con un emparejamiento significativamente efectivo ($p=0.033$) Se encontró en la comparación entre las dosis calculadas y las dosis medidas, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas. Tabla 4.

Tabla.4. Comparación entre dosis medida en cGy con dosímetros OSL y la realizada mediante perfil de dosis a superficie en el plan de tratamiento.

Segmento	Corte	OSLd	Dosis medidas (cGy)	Dosis calculadas (cGy)
Cabeza y Cuello	1	1	173.32	159.3
	2	2	180.5	185.6
		3	195.77	178.3
	8	4	115.3	117
		22	116.31	90.7
Tórax	14	5	82.44	104
		8	110.4	112.1
	15	19	213.03	191.6
		6	79.68	113.3
	17	7	81.4	126.76
10		162.08	115.6	
Abdomen	24	11	130.02	133.26
		9	100.4	73.83
	29	12	71.18	58.03
		14	59.03	48.8
		20	193.06	194.83
Pelvis	29	13	57.34	57.6
		15	90.2	92.9
	32	16	71.98	77.8
		21	128.1	133.7
	17	123.8	90.1	
	18	137.2	101.3	



Figura 5. Se muestra la distribución de los OSLd en el fantoma RANDO® mujer.

VERIFICACION DE LA CALIDAD DE DISTRIBUCION DE DOSIS MEDIANTE DOSIMETRIA PORTAL

Se realizó el control de calidad (QA) de tratamiento de paciente específico mediante la dosimetría portal en el Linac Varian, con enfoque “Forward Projection” sin paciente. Se realizó la adquisición de imágenes dosimétricas, el cálculo de fluencias y análisis de imágenes dosimétricas adquiridas y calculadas, mediante evaluación gamma, por el equipo para cada uno de los cuatro sub-planes, cumpliendo el control de calidad para cada uno de estos (ver Figura 6).

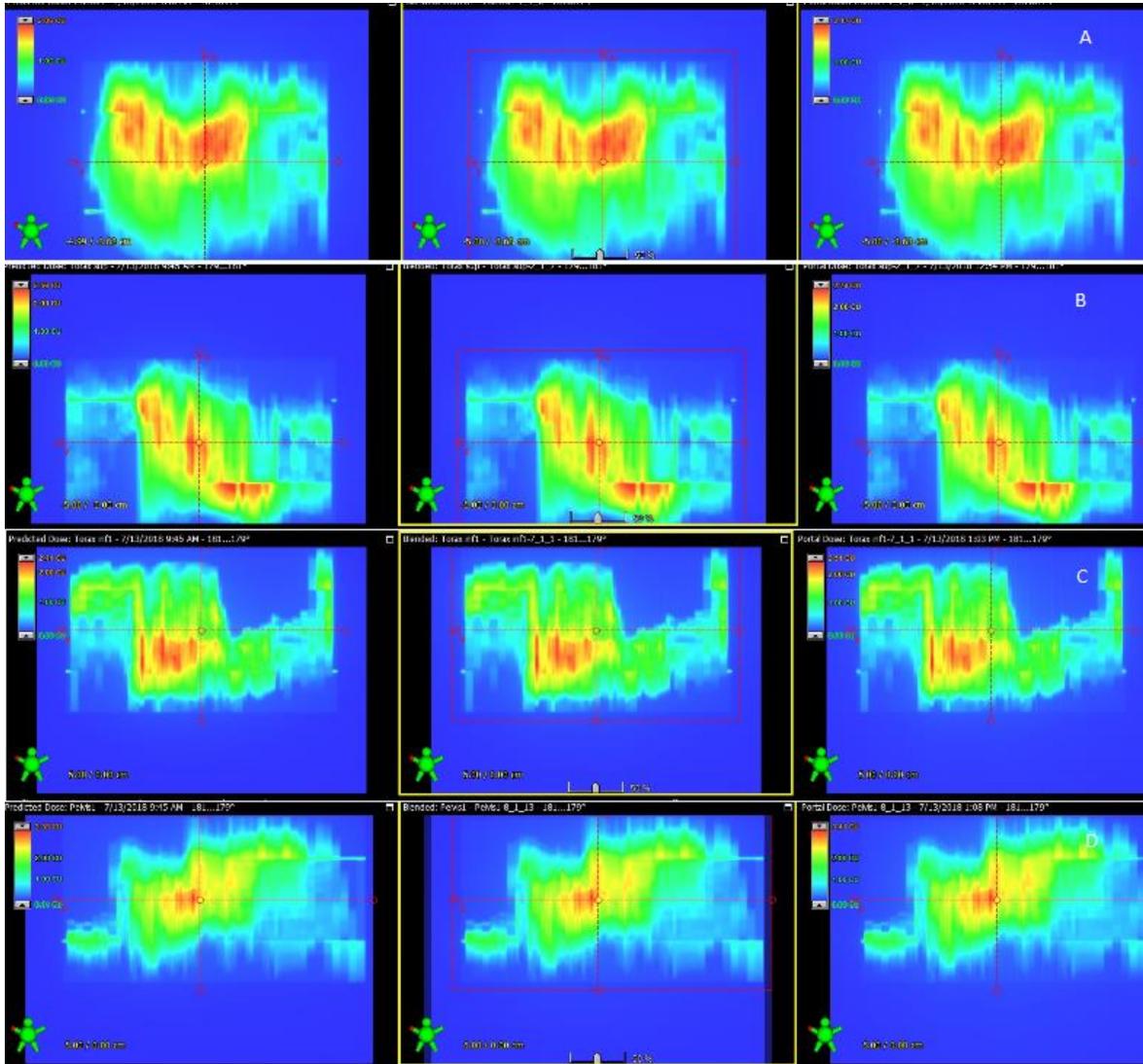


Figura 6. Se muestra la fluencia de dosis predicha y dosis medida de cada uno de los sub-planes, para cráneo, tórax, abdomen y pelvis.

DISCUSIÓN

La irradiación corporal medular es un componente importante en el acondicionamiento de trasplante alógeno de médula ósea en pacientes con diagnóstico de LLA de grupo de alto riesgo, como ha sido evidenciado el beneficio en el período libre de evento en estudios de jóvenes adultos y pacientes pediátricos en ensayos aleatorizados como el estudio encabezado por Bunin et al. 2013²⁵, en el que se valoró el esquema clásico de quimioterapia de Busulfan y Ciclofosfamida vs Ciclofosfamida con TBI (Cy/TBI) encontrando beneficio absoluto en supervivencia libre de evento del 37% de donadores no relacionados.

Además, a lo largo de la evolución de los esquemas de trasplante alógeno de médula ósea de donador no relacionado, existe evidencia en los que se ha valorado una mejor supervivencia global con los acondicionamientos a base de TBI, y como es sugerido por el Colegio Americano de Radiología la Irradiación Medular Corporal ofrece la posibilidad de dosis homogénea y reducción de resistencia a múltiples fármacos²⁶. Por lo cual, en la actualidad se promueve mayor investigación para mejorar las técnicas de irradiación medular corporal y de esta forma reducir la toxicidad tardía por la exposición de dosis corporal y el riesgo relacionado de segundas neoplasias.

En los esfuerzos de mejorar la técnica de cuerpo total con dosimetría in vivo, 3D conformal entre otras, varios grupos a nivel mundial han realizado estudios preclínicos y clínicos en pacientes adultos y pediátricos con el objetivo de mejorar la modulación de dosis y conformalidad para protección de órganos de riesgo como pulmón, sin afectar la calidad de cobertura, con propuestas de técnica de IMRT en diferentes vertientes como VMAT y Tomoterapia²⁴.

En el estudio de Aydogan et. al. 2011,²³ valoró la planeación con técnica VMAT en tomografías de seis pacientes encontrando mejoría de la conformalidad y reducción de dosis en órganos de riesgo con una factibilidad de la planeación sugiriendo su aplicabilidad clínica. Posteriormente Surucu et. al., en enero 2012,²⁸ realiza la verificación de la distribución tridimensional de la dosis para irradiación medular total con técnica de VMAT en un fantoma semi-antropomorfo, mediante la colocación de cristales termoluminiscentes (TLDs) en el interior del fantoma, concluyendo que la irradiación medular total con VMAT es dosimétricamente precisa, efectiva y segura.

Recientemente observada la aplicabilidad clínica de la técnica VMAT en el estudio de Springer et. al. 2016²⁷ en el cual se valoraron siete pacientes planeados con técnica de VMAT con energía de 6 MV en el cual resalta el autor la reducción de tiempo global de tratamiento y la reducción de dosis a pulmón, pero un aspecto cuestionable en este estudio fue la planeación del tratamiento dividida en segmento superior e inferior para lograr la cobertura del PTV total, teniendo una subvaloración de la unión de estos segmentos respecto al traslape de dosis y la reproducibilidad.

En la tesis a partir de la cual se realizó esta enmienda, que fue publicada en gran parte en 2017 en la revista *Journal Clinical of Oncology*, se valoró como objetivo principal la comparación de la técnica 3D conformal con la de VMAT para planeación de irradiación medular, observándose beneficio en conformalidad, homogeneidad.

Por lo que en el presente estudio, se valoró la factibilidad dosimétrica, reproducibilidad y seguridad de la irradiación holomedular con técnica de VMAT, mediante la verificación dosimétrica con dosímetros OSL, distribuidos en la superficie del fantoma semi-antropomórfico (en comparación con el protocolo Institucional instaurado en los tratamiento de acondicionamiento con dosimetría *in vivo*), tomando en cuenta áreas de traslape de los arcos, y comparando con perfiles de dosis medidas en el fantoma semi-antropométrico con el del plan de tratamiento calculado en el sistema Varian, encontrando sin diferencia significativa con adecuada correlación del resto de los parametros entre ambos, conservando la premicia de la mayor protección de los órganos de riesgo en la planeación.

Finalmente al realizar el QA del tratamiento mediante la dosimetría planar con Portal Dosimetry y Portal Vision, se determina que es la dosis predicha correlaciona adecuadamente con la dosis planeada, lo que supone seguridad del tratamiento, en al cálculo que el sistema genera a la medición.

Por lo previo concluimos, que el presente estudio apoya la necesidad como parte esencial el uso de sistemas de pruebas de calidad para planeación de irradiación medular total como lo son la verificación de la fluencia y la determinación de dosimetrica en el modelo antropomórfico, y consideramos que es uno de los pasos esenciales, para la transición de irradiación corporal total con técnica de 2 dimensiones a la radioterapia de intensidad modulada con técnica rotatoria y guiada por imagen para pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica aguda candidatos a Trasplante Alogénico de medula ósea que recibirán acondicionamiento con radioterapia en nuestra institución.

CONCLUSION

El fantoma semi-antropomorfo, como prueba de calidad es adecuado, mediante la simulación del tratamiento de irradiación medular total con técnica de VMAT, encontrando que esta técnica es dosimétricamente factible y precisa. Sin embargo es necesario realizar la verificación de distribución de dosis de forma tridimensional con cristales termoluminiscentes u otros métodos para complementar este estudio.

REFERENCIAS

-
- ¹ INEGI 2012 Estadísticas de Mortalidad. CONAPO 2012.SSA. Base de egresos hospitalarios.
 - ² O'Donnell, MD. Cancer management: multidisciplinary approach, 12th edition 2009. Chapter 29, Acute leukemias; p.p.1-15.
 - ³ Qureshi AK, Hall GW. Leukaemias: a review. *Pediatrics and Child Health* 2013 (23)11: 461-466.
 - ⁴ Szczepanski T, Harrison CJ y Van Dongen JJM. Genetic aberrations in paediatric acute leukaemias and implications for management of patients. *Lancet Oncol* 2010;11:880-89.
 - ⁵ Maloney Kelly W. , Giller Roger and Hunger Stephen P. Recent advances in the understanding And Treatment of pediatric leukemias. *Advances in pediatrics* 59 (2012): 329-358.
 - ⁶ Kotecha RS, Gottardo NG, Kees UR and Cole CH. The evolution of clinical trials for infant acute lymphoblastic leukemias. *Blood cancer journal* 2014; 4: 1-13.
 - ⁷ Stock W. La M, Sandford B. What determines outcomes for adolescents and young adult with acute Lymphoblastic Leukemia Treated and cooperative group protocols? A comparison of children's Cancer group and cancer Leukemia Group B studies. *Blood* 2008;112: 1646-54
 - ⁸ Hochberg, Jessica, Khaled Samer, et al. Criteria for and outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplant in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. *British Journal of Haematology*, 2013, 161, 27–42.
 - ⁹ Thomas ED, Lochte HL, Lu WC et al. Intravenous infusión of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Eng J Med* 1957; 257:491-6.
 - ¹⁰ Widen PL, Flournoy N, et al: Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogenic-marrow grafts. *N Engl J Med* 1979; 300:1068-1073.
 - ¹¹ Widen PL, Sullivan KM, et al: Antileukemic effect of cronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogenerica marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981: 1529-1533.
 - ¹² Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1628-33.
 - ¹³ Sandmaier BM, Mackinnon S, Childs RW: Reduced Intensity Conditioning for Allogenic Hematopoietic Cell Transplantation: Current Perspectives. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007;13: 87-97.
 - ¹⁴ Kollman C, Abella E, et al: Assessment of optimal size and composition of the U.S. National Registry of hematopoietic stem cell donors. *Transplantation* 2004; 78:89-95.
 - ¹⁵ McLornan DP. Principles of haematopoietic stem cell transplantation. *Therapies* 2013;41:5, pp:302-305
 - ¹⁶ Barker JN, Krepski TP, et al: Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells: availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2002 8:257-260.
 - ¹⁷ Anasetti C, Beatty PG, et al.: Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Hum Immunol* 1990; 29:79-91.

-
- ¹⁸ Mayumi H, Umesue M, Nomoto K: Cyclophosphamide-induced immunological tolerance: an overview. *Immunobiology* 1996; 195:129-139.
- ¹⁹ Bunin N, Aplenc R, Kamani N, Shaw K, Cnaan A, Simms S. Randomized trial vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:543-8.
- ²⁰ Faraci M, Barra S, Cohen A, Lanino E, Grisolia F, Miano M. Et al. Very late nonfatal consequences of fractionated TBI in children undergoing bone marrow transplant. *Int J Radiat Oncology Biology Phys* 2005;63(5): 1568-75.
- ²¹ Levy J, Tell M, Giller R, Wilkening G, Quinones R, Keating A et al. Late effects of total body irradiation and hematopoietic stem cell transplant in children under 3 years of age. *Pediatr Blood Cancer* 2012:700-4.
- ²² Yeginer M, Roeske J, Radosevich J, Aydogan B. Linear accelerator-based intensity- modulated total marrow irradiation technique for treatment of hematologic malignancies: a dosimetric feasibility study. *Int J Radiat Oncology Biology Phys* 2011;79(4):1256-65.
- ²³ Aydogan B, Yeginer M, Kavak G, Fan J y Radosevich J. Total marrow irradiation with RapidArc volumetric arc therapy. *Int J Radiat Oncology Biology Phys* 2011;81(2): 592-9.
- ²⁴ Gruen A, Ebell W, Wlodarczyk W, Neumann O, Kuehl JS et al. Total body irradiation (TBI) using helical tomotherapy in children and Young adults undergoing stem cell transplantation. *Radiation Oncol* 2013;8(1):92.
- ²⁵ Bunin N, Aplenc R, Kamani N, Shaw K, Cnaan A, Simms S. Randomized Trial Of Busulfan Vs Total Body Irradiation Containing Conditioning Regimens For Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Blood And Marrow Transplant Consortium Study. *Bone Marrow Transplant* 2003;32 (6).543-8.
- ²⁶ American College Of Radiology (ACR), American Society For Radiation Oncology (ASTRO). ACR-ASTRO Practice Guideline For The Performance Of TBI. Reston (VA): American College Of Radiology (ACR); 2011.P.7
- ²⁷ Springer Andreas, Hammer Josef, et al. Total body irradiation with volumetric modulated arc therapy: Dosimetric data and first clinical experience. *Radiation Oncology* (2016) 11:46. p.p. 2-9.
- ²⁸ Surucu M, Yeginer M, Kavak GO, Fan J, Radosevich JA, Aydogan B. Verification of dose distribution for volumetric modulated arc therapy total marrow irradiation in a humanlike phantom. *Med Phys* 2012;39:281-8.