

UNIVERSIDAD DE MURCIA

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA,
ESTOMATOLOGÍA Y RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

RADIOCIRUGÍA CON ARCO TERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA: COMPARACIONES DOSIMÉTRICAS Y RESULTADOS CLÍNICOS EN EL TRATAMIENTO DE METÁSTASIS INTRACRANEALES

D. ALFREDO SERNA BERNÁ

2015



UNIVERSIDAD DE MURCIA
 ÁREA DE GESTIÓN ACADÉMICA
 SECCIÓN DE POSTGRADO
 Fecha: 22/5/2015
 SALIDA Nº 415

UNIVERSIDAD DE
MURCIA

Vicerrectorado de
Planificación de Enseñanzas

D. ALFREDO SERNA BERNA
C/ Madre Elisea Oliver, 15, 4º A
30002 MURCIA

Vista la solicitud presentada el día 5 de marzo de 2015, por D. ALFREDO SERNA BERNA, con D.N.I.: 29003610-RN, sobre autorización para presentación de tesis doctoral como compendio de publicaciones con carácter previo a la tramitación de la misma en la Universidad de Murcia, le comunico que la Comisión de General de Doctorado, vistos:

- el informe previo del Departamento de Dermatología, Estomatología , Radiología y Medicina Física, y
- el visto bueno de la Comisión de Ramas de Conocimiento de Ciencias de la Salud ,

resolvió, en su sesión de 21 de abril de 2015, **ACCEDER** a lo solicitado por el interesado pudiendo, por lo tanto, presentar su tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones, con las siguientes publicaciones:

- 1.- Influence of multi-leaf collimator leaf width in radiosurgery via volumetric modulated arc therapy and 3D dynamic conformal arc therapy.
- 2.- Single fraction volumetric modulated arc radiosurgery of brain metastases.
- 3.- Results of 1 year of clinical experience with independent dose calculation software for VMAT fields.
- 4.- Dosimetric study of the AAA algorithm for the VMAT technique 3 using an anthropomorphic in the pelvic region.

Lo que en cumplimiento del artículo 58 de la vigente Ley 30/1992, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, de 26 de noviembre, se **notifica** a D. ALFREDO SERNA BERNA, significándole que contra este acuerdo, y conforme a lo establecido en el artículo 21.2 de los Estatutos de la Universidad de Murcia, podrá interponer recurso de alzada ante el Sr. Rector Magfco de esta Universidad, en el plazo de un mes a partir del día siguiente a la recepción de la misma.

Murcia, 21 de abril de 2015
 Vicerrector de Planificación de Enseñanzas, y
 Presidente de la Comisión General de Doctorado



[Handwritten signature]

José Manuel Mira Ros

Avda. Teniente Flomesta, 5. Edif. Convalecencia. 30003 Murcia
 Telf. + 34 868 88 4294 – 3rciclo@um.es – vicplanense@um.es –



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Miguel Alcaraz Baños, Profesor Titular de Universidad del Área de Radiología y Medicina Física, en el Departamento de **DERMATOLOGÍA, ESTOMATOLOGÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA,**

AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada **“Radiocirugía con arco terapia de intensidad modulada: comparaciones dosimétricas y resultados clínicos en el tratamiento de metástasis intracraneales “**, realizada por D. **ALFREDO SERNA BERNÁ**, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 8 de mayo de 2015



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento al Dr. **Miguel Alcaraz Baños**, Profesor Titular de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Murcia, por aceptar dirigir esta Tesis Doctoral; su constante motivación y espíritu integrador ha hecho posible que campos científicos como la Física y la Medicina se puedan complementar para conseguir una serie de publicaciones de interés científico, que han dado como resultado esta Memoria de Tesis Doctoral como compendio de publicaciones.

Así mismo, quiero agradecer a mis compañeros Dr. **Vicente Puchades**, D. **Fernando Mata** y D. **David Ramos**, radiofísicos del Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica del Hospital G. U. Santa Lucía de Cartagena, por su gran ilusión, esfuerzo y compañerismo en nuestro trabajo diario.

Quiero sumar en este agradecimiento a los facultativos del Servicio de Oncología Radioterápica, Dr. **Pedro Pablo Escolar**, Dra. **María Antonia Gómez** y Dra. **Aránzazu Iglesias**, por ayudarme en la recogida de los datos clínicos de los pacientes y su interpretación; y en especial, al Dr **Juan Salinas**, por ayudarme a entender el punto de vista clínico de los tratamientos, y por ser un gran amigo.

Por último, aunque no menos importante, quiero dar las gracias a mis padres, puesto que no hubiera llegado a ser lo que soy sin su entrega, esfuerzo y amor continuo; también a mis dos hijos, **Alfredo** y **Álvaro** que, con su alegría y cariño, me dan la fuerza para enfrentarme a nuevos retos; y finalmente a **Luisa**, que me da diariamente la imprescindible dosis de cariño y comprensión necesaria para seguir.

A mis padres y a mis hijos,
porque estoy muy orgulloso de ellos.

***No todo lo que puede ser contado cuenta, y
no todo lo que cuenta puede ser contado.***

Albert Einstein (1879 – 1955)

ÍNDICE

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN	1
• Radiobiología de la radiocirugía	9
• Técnicas de radiocirugía	17
○ Basados en fuentes de co-60	19
○ Basados en aceleradores lineales	21
• Definición de volúmenes de tratamiento	26
• Herramientas de evaluación de los planes de tratamiento	28
○ Basadas en dosimetría física	29
○ Basadas en la radiobiología	38
II. OBJETIVOS	49
III. MATERIAL Y MÉTODOS	53
1. MATERIAL	55
• Unidad de tratamiento: acelerador lineal de electrones	55
• Sistema de guiado por la imagen	60
• Sistema de planificación de tratamiento	62
• Equipamiento de control de calidad	65
○ Cálculo redundante de dosis	66
○ Medida de dosis absorbida puntual	68
○ Medida distribución planar de dosis	70
○ Verificaciones geométricas	72

2. MÉTODOS	73
• Tratamiento de radiocirugía	75
• Optimización de la técnica de tratamiento	77
• Minimización de dosis en órganos de riesgo	79
• Posicionamiento del paciente	80
• Estudios dosimétricos comparativos	82
○ VMAT vs arcoterapia dinámica conformacional	82
○ Influencia del ancho de lámina	83
• Control de calidad	85
○ Cálculo redundante de dosis	85
○ Dosimetría portal electrónica	86
○ Matriz de cámaras de ionización	87
○ Análisis mediante el índice gamma	88
○ Dosis absorbida puntual	90
○ Verificaciones geométricas	91
• Evaluación del control de las metástasis y la supervivencia global de los pacientes	93
IV. RESULTADOS	95
1. Dosimetric study of the AAA algorithm for the VMAT technique using an anthropomorphic phantom in the pelvic region. <i>Journal of Radiotherapy in Practice</i> .2015	96
2. <i>Influence of multi-leaf collimator leaf width in radiosurgery via volumetric modulated arc therapy and 3D dynamic conformal arc therapy. Physica Medica</i> 2015; 31: 293-6.	99
3. <i>Results of 1 year of clinical experience with independent dose calculation software for VMAT fields. Journal of Medical Physics.</i> 2014; 39: 219-24.	102
4. <i>Single fraction volumetric modulated arc radiosurgery of brain metastases. Clinical Translational Oncology.</i> 2015.	105

V. DISCUSIÓN	109
VI. CONCLUSIONES	133
VII. RESUMEN	137
III. BIBLIOGRAFÍA	143
IX. ANEXO I	171

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

La radiocirugía (RC) estereotáctica es una técnica radioterápica que permite administrar una dosis elevada de radiación en un volumen concreto y localizado espacialmente de forma que se minimice la irradiación de los tejidos sanos circundantes. Se utiliza principalmente en el tratamiento de lesiones intracraneales de pequeño volumen cuyo abordaje quirúrgico resulta muy difícil o supone un riesgo excesivo para el paciente (AETS, 1997).

En 1951 el neurocirujano Lars Leksell desarrolló la primera técnica de radiocirugía estereotáctica en el Hospital Karolinska de Estocolmo (Leksell, 1951). El procedimiento ideado consistía en la destrucción de estructuras localizadas en profundidad en el cerebro pero evitando la morbilidad asociada a los procedimientos de cirugía abierta practicada en aquella época.

Las primeras implementaciones prácticas se realizaron con haces colimados de rayos X de ortovoltaje, convergiendo en un punto

común. Sin embargo, debido a la baja energía de la radiación empleada, la dosis de radiación a la entrada del tejido sano era elevada, con lo que podrían resultar lesiones secundarias. Por consiguiente, se hizo pronto patente la necesidad de emplear haces de radiación más energéticos.

Posteriormente, se emplearon haces de protones provenientes de un ciclotrón para el tratamiento de varias patologías cerebrales (Leksell et al., 1960). A pesar de los resultados positivos, el procedimiento asociado al uso de protones resultaba caro y altamente complicado para poder ser ampliamente empleado. Por aquella época, Leksell evaluó el uso de un acelerador lineal de primera generación, pero lo rechazó por carecer de suficiente precisión.

Leksell y el físico Larsson desarrollaron el primer dispositivo de RC basado en 179 fuentes fijas colimadas de cobalto-60 focalizadas en un único punto (Leksell, 1968). La primera unidad se instaló en 1968 en Sophiahemmet Hospital en Estocolmo. Leksell le llamó *stralkniven*, cuchillos de radiación en español. El dispositivo evolucionó hasta convertirse comercialmente en el Gammaknife[®], que contiene 201 fuentes colimadas de cobalto-60 (actividad 1.11 TBq de cada fuente) localizadas en un hemisferio, también convergente en un punto focal común. La segunda unidad se instaló en el Hospital Karolinska, en 1974, siendo ya entonces una unidad dedicada exclusivamente al tratamiento de radiocirugía.

A pesar de la brillante solución alcanzada por Leksell y del incremento de aplicaciones clínicas, el número de unidades Gammaknife[®] en el mundo no ha experimentado un crecimiento importante, debido, en parte, a la exclusividad de la unidad para el tratamiento de radiocirugía.

En España, en la década de los 70, el profesor Juan Luis Barcia de la Universidad de Valencia, comenzó a hacer radiocirugía utilizando un sistema estereotáctico propio con un equipo de telecobaltoterapia (Barcia-Salorio et al., 1982).

Larsson, en 1974, propuso el uso de un acelerador lineal isocéntrico como fuente de radiación para radiocirugía (Larsson et al., 1974); en 1983, en Argentina, se desarrolla el concepto de acelerador lineal modificado para la realización de RC con múltiples arcos no-coplanares con haces de rayos X de 10 MV (Betti y Derechinsky, 1983). Posteriormente, se desarrollaron dispositivos para el uso de aceleradores lineales en RC, en Italia (Colombo et al., 1985), en Alemania (Hartman et al., 1985), en Canadá (Podgorsak et al., 1987) y en Estados Unidos de América (Lutz et al., 1988). Desde entonces, cientos de centros en todo el mundo han implementado la técnica de radiocirugía con arcos no coplanares empleando inmovilización del paciente con sistemas de fijación cruentos y rígidos.

La mayoría de las técnicas de RC consiguen la conformación de la dosis de radiación empleando diferentes tamaños de colimadores cónicos y/o varios isocentros distribuidos por el tumor, con el inconveniente de obtener distribuciones de dosis muy inhomogéneas. Posteriormente, la introducción de los colimadores multiláminas (MLC) proporcionó una mayor capacidad de conformación en tumores de contornos irregulares, además de permitir el uso de las técnicas de intensidad modulada (IMRT) aplicada al campo de la radiocirugía. La introducción reciente de la técnica de arco terapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT) ha supuesto un paso adelante en las técnicas de IMRT, mejorando fundamentalmente la eficiencia de los tratamientos.

Finalmente se produjo un salto tecnológico importante con la introducción del Cyberknife® en 1997 (Adler et al., 1997) en la Universidad de Standford, consistente en un acelerador lineal de 6 MV montado sobre un brazo robótico.

La RC está experimentando un importante incremento, favorecido tanto por el mayor número de centros capaces de realizar este tratamiento como por el aumento de indicaciones, extendiéndose a localizaciones extracraneales, y dando lugar a los tratamientos de radiocirugía estereotáctica corporal.

Además, con la mejora de la supervivencia de los pacientes con cáncer metastásicos, debido a los avances de los tratamientos sistémicos, será cada vez más importante un manejo óptimo de las metástasis cerebrales. Gracias a la adecuada selección de subgrupos de pacientes por factores pronósticos adecuados, la RC de metástasis cerebrales no se limita a la paliación de los síntomas, sino también a proporcionar un control perdurable, con la consiguiente mejora de la dependencia funcional y calidad de vida de los pacientes (Lam et al., 2014).

La RC es actualmente utilizada en diversos conjuntos de patologías intracraneales, que básicamente pertenecen a uno de estos cuatro grupos: desórdenes funcionales, lesiones vasculares, tumores benignos y tumores malignos.

Los primeros tratamientos de RC estuvieron enfocados a aplicaciones funcionales tales como el tratamiento de la enfermedad del Parkinson, la epilepsia, el alivio del dolor intratable y la neuralgia del trigémino. En la actualidad, estas indicaciones representan un porcentaje pequeño del total de los tratamientos realizados.

La RC es ampliamente usada en el tratamiento de lesiones vasculares cerebrales incluyendo, en la mayoría de los casos, las malformaciones arteriovenosas (MAV). Las MAV surgen de los defectos congénitos en la vascularización cerebral que conectan anormalmente arterias y venas. La valoración del riesgo anual de hemorragia es crucial a la hora de decidir el tratamiento. El objetivo del tratamiento de una MAV es la obliteración, que significa que no habrá flujo sanguíneo a través de la MAV. La elección entre embolización, cirugía y radiocirugía debe hacerse en función de la valoración de eficacia, morbilidad y mortalidad esperada con cada una de las técnicas en cada caso particular. En abril de 1970 se realizó el primer tratamiento de una MAV con una unidad Gammaknife® en el hospital Karolinska (Steiner et al., 1972).

La tasa de obliteración conseguida en la actualidad con RC está entre el 50 % y el 90 %, con una tasa de complicaciones entre el 2 % y el 10 % (Sheehan et al., 2014).

El tratamiento de MAV se realiza en sesión única es debido a que no es un tejido tumoral por lo que no es recomendable el uso de tratamientos fraccionados, ya que la dosis necesaria para producir la obliteración es normalmente bien tolerada por los tejidos sanos adyacentes.

Por otra parte, la RC es efectiva en el tratamiento de numerosos tumores benignos intracraneales, tales como neurinomas del acústico, meningiomas y adenomas pituitarios. En los neurinomas del acústico, la cirugía presenta secuelas neurológicas postoperatorias que pueden llegar a ser bastante frecuentes: alteraciones cerebelosas, lesiones del nervio facial y trastornos funcionales del nervio trigémino. El tratamiento de esta patología supone el 22% de los tratamientos de RC en España (AETS, 1997).

Los meningiomas constituyen aproximadamente el 20% de todos los tumores benignos intracraneales primarios (Mirimanoff et al., 1985). La cirugía es pues el tratamiento primario de elección para la mayoría de los pacientes con este tipo de tumores. La RC se ha propuesto como un tratamiento primario en ciertos meningiomas, y como una terapéutica complementaria para aquellos casos en los que el tumor no puede ser totalmente resecado. Por ejemplo, se obtiene un excelente control tumoral y una baja tasa de morbilidad comparado con la cirugía sola en meningiomas pequeños asintomáticos de base de cráneo, en pacientes que no son candidatos a la cirugía convencional y como terapia adyuvante para lesiones recurrentes o residuales (Vera et al., 2014).

Los adenomas pituitarios representan entre el 10 % y el 20 % del total de los tumores intracraneales (Sheehan et al., 2014) y pueden ser tratados en ocasiones con radiocirugía, aunque debido a la proximidad del quiasma óptico, pueden ocasionar ceguera (Kajiwara et

al., 2010). Por ello, estos tumores se tratan normalmente con microcirugía o terapia endocrina, reservándose la radiocirugía para aquellos pacientes que no toleran el tratamiento medicamentoso.

Por último, los tumores malignos más comúnmente tratados con radiocirugía incluyen los hemangioblastomas, cordomas, condrosarcomas, ependimomas, schwannomas, astrocitomas de bajo grado, craneofaringiomas, gliomas y las metástasis cerebrales. Los tumores de células gliales son los tumores primarios malignos predominantemente tratados con RC, aunque debido a que son tumores invasivos, cuyos márgenes no se encuentran bien delimitados, el tratamiento con RC debe completarse con radioterapia para cubrir adecuadamente la zona de infiltración peritumoral.

Aunque la RC fue usada para MAV y adenomas pituitarios antes que en tumores malignos, las metástasis cerebrales representan la mayor indicación de RC actualmente, siendo un tratamiento eficiente para los pacientes, bien como tratamiento único o bien usado en combinación con la irradiación cerebral o resección quirúrgica (Mehta et al., 2005; Sperduto et al., 2010; Kocher et al., 2011; Boehling et al., 2012). Las metástasis cerebrales no solo representan la patología maligna intracraneal más frecuente, sino que su incidencia aumenta continuamente (Smedby et al., 2009). Durante muchos años, la irradiación cerebral o el tratamiento de soporte, eran los tratamientos primarios puesto que el pronóstico de estos pacientes era pésimo. Sin embargo, con el reconocimiento de factores pronóstico específicos y la mejora de las terapias sistémicas, se han identificado subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de supervivencia, para los que se necesitan unas estrategias de tratamiento más agresivas (Gaspar et al., 1997; Sperduto et al., 2008; Sperduto et al., 2010). Actualmente, se considera a la RC como un tratamiento exclusivo, y no solo una alternativa a la irradiación cerebral, sino también como el tratamiento de elección para pacientes seleccionados con metástasis cerebrales.

Radiobiología de la radiocirugía

Los estudios experimentales y teóricos en radiobiología contribuyen al desarrollo de la radioterapia en tres aspectos (Steel, 1993): (a) proporcionando una base conceptual en radioterapia, identificando mecanismos y procesos de respuesta tumoral y del tejido sano a la radiación que explique los fenómenos observados; (b) desarrollando nuevas estrategias en radioterapia, como la radioterapia de alto LET, radioterapia acelerada o el hiperfraccionamiento; y (c) ayudando a la selección y comparación de distintos protocolos de tratamiento.

La pérdida de la capacidad reproductiva causada por roturas de doble cadena en el ADN es la causa primaria por la cual la radiación mata a las células; puesto que cualquier célula que es incapaz de reproducirse indefinidamente se considera muerta, aunque se conserve metabólicamente activa durante algún tiempo. Por tanto, la respuesta de los tumores a la radiación se ha caracterizado en función de los factores que influyen sobre la capacidad de la radiación de dañar el ADN y que afecta a la recuperación de la población de células en el tumor de dicho daño.

Los factores biológicos que influyen en la respuesta de los tejidos normales y neoplásicos a la radioterapia fraccionada se resumen en las 4 Rs de la radioterapia (Withers, 1975; Steel, 1993):

- **Reparación**, es la capacidad de las células de reparar, en pocas horas, el daño subletal inducido. La tasa de reparación depende de varios factores tales como: la dosis por fracción, la tasa de dosis y la naturaleza del tejido o de las células (Elkind y Sutton, 1960). La cinética de reparación del daño subletal en células irradiadas es bifásico, compuesto por una componente rápida, con vida media es de 0.3 h, y una lenta, con 4 h (Fowler et al., 2004). Esta pérdida de efectividad biológica es previsiblemente mayor para las complicaciones tardías en ciertos tejidos sanos que en tumores. Así mismo, el daño vascular causado por la RC, y el consiguiente entorno caótico

intratumoral, puede dificultar la reparación del daño por radiación. Este es el fundamento de la radioterapia fraccionada, en la cual el tejido sano tiene mayor capacidad de reparación que el tejido tumoral.

Por tanto, en irradiaciones de larga duración, como suele ser la RC, se puede producir una disminución de la eficacia debida a una reparación temprana del daño subletal. La pérdida de efectividad de la radiación en una hora de duración se estima en torno al 5 % para dosis de 2 Gy, mientras que para fracciones de 23 Gy se estima la pérdida en torno al 15 % (Fowler et al., 2005).

- **Redistribución**, la radiosensibilidad de las células varía considerablemente conforme avanzan por su ciclo celular, siendo la fase G2 y la mitosis las más sensibles, mientras que la fase S es la más resistente. La mayor radiosensibilidad de la fase G2 es probablemente debido a que las células disponen de poco tiempo de reparación antes de entrar en mitosis (Steel, 1993). Cuando se irradian las células a dosis convencionales de radiación se inducen fundamentalmente paradas del ciclo en G2 y la muerte celular mitótica. Sin embargo, tras la irradiación de altas dosis, como es el caso de la RC, con dosis superiores a 15-20 Gy en una única sesión, las células se detienen en la correspondiente fase del ciclo celular en la que estaban cuando fueron irradiadas y llevadas posteriormente a muerte celular en interfase (Song et al., 2012).

- **Repoblación**, durante el curso del tratamiento de la radioterapia fraccionada, las células tumorales o normales que sobreviven a la irradiación comienzan a proliferar. Por tanto, el número de células tumorales que deben ser destruidas aumenta cuando los tumores son tratados con los esquemas de fraccionamiento convencionales de radioterapia. Este proceso ocurre entre 3 y 4 semanas tras el inicio del tratamiento con radiaciones, y si ésta se prolonga excesivamente puede tener una pérdida de eficacia. Por este motivo se pusieron en marcha fraccionamientos acelerados, para reducir el tiempo total de tratamiento y minimizar el efecto de la repoblación tumoral, con el objeto de conseguir mejores resultados

terapéuticos (Horiot et al., 1997). Puesto que el tratamiento con RC dura un corto intervalo de tiempo, máximo 2 semanas para los tratamientos fraccionados, la repoblación de las células tumorales no tiene un impacto significativo.

- **Reoxigenación**, la respuesta de las células a la radiación ionizante es muy dependiente del nivel de oxígeno. Las células bien oxigenadas presentan una menor supervivencia a la radiación que las células hipóxicas, en un factor aproximado de 3. Por tanto, la existencia de una componente de células hipóxicas en los tumores, variable entre el 1 % y el 50 % (Steel, 1993), disminuye la eficacia de la radiación. Sin embargo, cuando los tumores son tratados con radioterapia convencional fraccionada una proporción de células hipóxicas son reoxigenadas durante el intervalo entre fracciones (Hall, 2006). Esta recuperación de radiosensibilidad de las células tumorales se considera una de las principales ventajas de la radioterapia fraccionada.

Modelos radiobiológicos

La supervivencia celular tras una exposición a la radiación depende de la dosis administrada. La mayoría de líneas celulares de los mamíferos presentan una curva de supervivencia celular característica, compuesta por un hombro en las dosis bajas seguido de una marcada pendiente hacia la región de dosis más altas. Un modelo simple para la muerte celular asume que la rotura de doble cadena del ADN es suficiente para causar la muerte celular. Las roturas de doble cadena se pueden lograr con un único evento de ionización o por dos eventos separados espacialmente. Este tipo de modelo puede representarse analíticamente mediante el formalismo lineal cuadrático (LQ) de la siguiente forma,

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (\text{Ecuación 1})$$

donde S representa la fracción de supervivencia, D representa la dosis de radiación administrada, α es el coeficiente relacionado con la muerte celular en único evento y β es el coeficiente relacionado con la muerte celular a través de la interacción de varios eventos subletales (McBride y Withers, 2004).

Los diferentes tipos de células y de tejidos pueden variar su cociente α/β , resultando en ligeras diferencias de forma de sus respectivas curvas de supervivencia (Figura 1). El cociente α/β es la dosis de radiación para la cual la muerte celular global está igualmente distribuida entre las dos componentes (Figura 2) de muerte celular. Así pues, para valores de dosis inferiores a α/β predomina la muerte celular por evento único, mientras que a dosis mayores predomina la muerte celular por varios eventos. Los tejidos o tumores que tienen un α/β bajo tienen una mayor capacidad de reparación del daño subletal comparado con aquellos de α/β elevado. Los tumores que son radiorresistentes a fraccionamientos convencionales de dosis bajas tienen un α/β bajo, mientras que los tumores que son radiosensibles presentan un α/β elevado (Thames et al., 1982). Los tejidos de respuesta rápida (alto α/β) se caracterizan por tener células con alta capacidad de renovación, tales como la piel o las células epiteliales del tracto digestivo, y por tanto se observan efectos tempranos, en días o semanas, producidos por la radiación. Por el contrario, los tejidos de respuesta tardía (bajo α/β) tienen una capacidad de renovación inferior, tal como las neuronas, y por tanto los efectos solo aparecen meses o años después de la exposición a la radiación (Balagamwala et al., 2012).

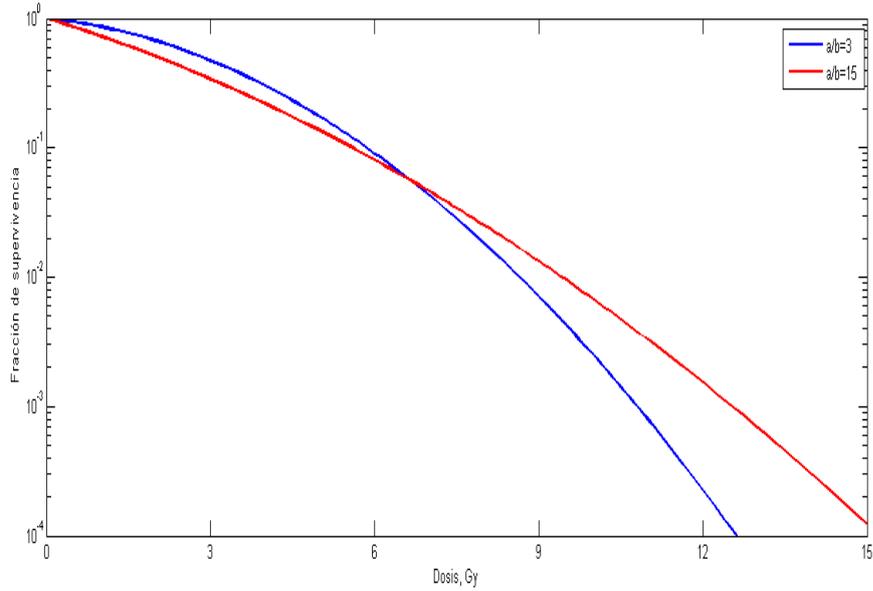


Figura 1. Curvas de supervivencia del modelo lineal cuadrático típicas para tejidos tumorales ($\alpha/\beta=15$) y tejido sano ($\alpha/\beta=3$). La fracción de supervivencia se representa en escala logarítmica, frente a la dosis de radiación en escala lineal.

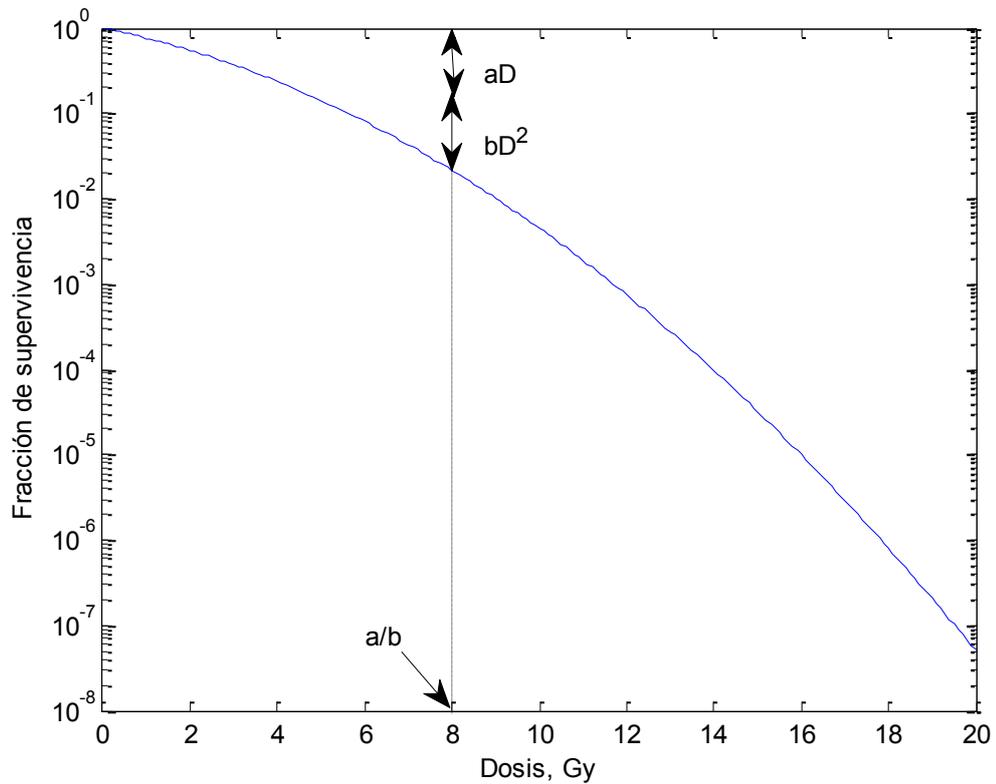


Figura 2. Curva dosis respuesta típica cuando la dosis es administrada en una sesión. Se muestra también, que el cociente α/β representa la dosis para la cual la contribución lineal y la cuadrática tienen el mismo valor numérico.

Al contrario de lo que ocurre en radioterapia convencional, donde los tratamientos son fraccionados para aprovechar la mayor posibilidad de reparación del tejido sano, en radiocirugía se emplean dosis elevadas en una única o pocas sesiones de tratamiento. Aunque teóricamente sería menos efectivo el uso de tratamientos con dosis únicas en vez de fraccionados, los datos clínicos revelan lo contrario. Esto puede ser debido a que cuando se emplean altas dosis en sesión única no solamente el daño al ADN inicia la muerte celular, sino también el daño endotelial vascular secundario a la activación del ácido esfingomielinasa (Paris et al., 2001; Garcia-Barros et al., 2003; Fuks y Kolesnick, 2005).

El modelo *LQ* ha probado ser una herramienta muy valiosa para ayudar al entendimiento de los efectos del fraccionamiento y de la dosis en radioterapia convencional (Fowler, 1989; Dale, 1985). Así mismo, a pesar de su simplicidad formal se ha demostrado que es un modelo mecanicista y por tanto está menos sujeto a errores frente a los modelos puramente empíricos (Brenner et al., 1998). Sin embargo, existe un debate en la bibliografía sobre las predicciones del modelo *LQ* en el caso de tratamientos con fraccionamientos extremos, donde se administran elevadas dosis de radiación en pocas sesiones, tal como ocurre en la radiocirugía (Kirkpatrick et al., 2008; Brenner, 2008; Kirkpatrick et al., 2009).

Serna et al. (2008) realizaron un estudio del daño radioinducido sobre linfocitos, mediante el análisis de la inducción de micronucleos. El ajuste lineal cuadrático resultó ser válido hasta dosis aproximadas de 5 Gy, y obtuvieron un valor del cociente α/β de 3,7 (Figura 3). Por encima de ese valor, mostraron que la predicción del daño por radiación era mayor que la observada; por ello concluyen que el modelo lineal cuadrático, al menos para linfocitos humanos de sangre periférica, es válido cuando se emplean dosis únicas de radiación hasta 5 Gy.

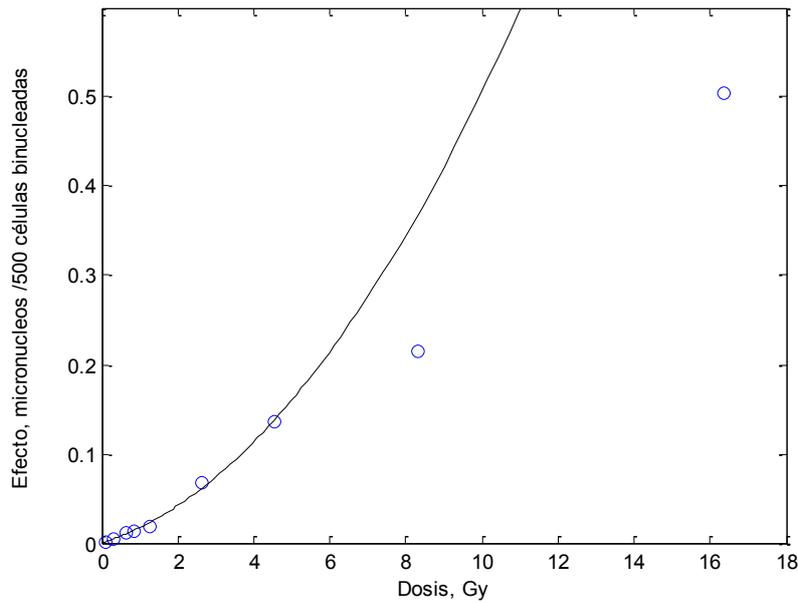


Figura 3. Ajuste lineal cuadrático de la inducción de micronucleos en linfocitos de sangre periférica, $\alpha = 0,0136 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta = 0,0037 \text{ Gy}^{-2}$. (Serna et al., 2008)

En un intento de completar el modelo para dosis elevadas, diversos autores han propuesto la modificación de la formula LQ (Park et al., 2008; Wang et al., 2010). Sin embargo, debido a la simplicidad y gran ayuda clínica ofrecida por el modelo LQ se sigue empleando en la mayoría de esquemas convencionales, con fraccionamientos entre 2 y 10 Gy. Por encima de 10 Gy, hasta los 15 -18 Gy, el modelo es cada vez menos exacto aunque todavía puede ser empleado en el diseño de ensayos clínicos (Brenner, 2008).

Un principio básico de la radiobiología y la radioterapia es que el fraccionamiento de la dosis tiene un efecto protector para todo tipo de células y tejidos. De modo que, para una misma dosis total el daño biológico es menor cuando se administra de forma fraccionada. Para tener en cuenta el efecto del fraccionamiento se define la magnitud Dosis Biológica Efectiva (BED, del inglés *Biological Effective Dose*) a partir de la Ecuación 1, de la siguiente forma

$$\text{BED}(Gy_{\alpha/\beta}) = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - F(T) \quad (\text{Ecuación 2})$$

donde $\text{BED}(Gy_{\alpha/\beta})$ se expresa en $Gy_{\alpha/\beta}$ para indicar que solo debe usarse para comparar los efectos en tejidos para un mismo α/β , n es el número de fracciones de dosis d , y por tanto nd es la dosis total, y $F(T)$ es el factor de repoblación, que tiene en consideración la disminución del efecto biológico de la dosis debido a la prostración de la exposición a la radiación (Withers, 1988). Los tratamientos administrados en una única sesión o pocas sesiones próximas este factor de repoblación es próximo o igual a cero.

Tal como se puede observar en la Ecuación 2, conforme α/β sea mayor el fraccionamiento produce una pequeña mejora de protección. Esta es la base de los tratamientos fraccionados en radioterapia, donde los tejidos sanos tienen un α/β en torno a 3 mientras que es de 10 para los tumores.

El significado radiobiológico de la BED es la dosis que tendríamos que administrar al tejido o tumor para conseguir el isoeffecto deseado en fracciones infinitamente pequeñas (n infinitamente grande), suponiendo que la célula sólo tiene la posibilidad de morir siguiendo la vía de muerte celular α . Además, puesto que la formulación de BED establece que un cierto efecto se corresponde con una cierta fracción de células muertas, la BED es aditiva. De esta manera, el efecto global de varias irradiaciones con distintos fraccionamientos puede calcularse como la suma de las BED de cada irradiación.

El formalismo del BED está siendo empleado para estudios de escalada de dosis, radioquimioterapia, braquiterapia, tratamientos con partículas de alto LET, terapia con radionúclidos y para cuantificar los resultados de cualquier tratamiento empleando radiaciones ionizantes (Fowler, 2010). A partir del cálculo del BED es posible establecer la correspondencia entre distintos fraccionamientos, de modo que dos tratamientos son igualmente efectivos cuando sus respectivos BED son

iguales. Así pues, si tenemos un primer tratamiento con n_1 fracciones de dosis d_1 , y queremos hacer nuevo tratamiento con n_2 fracciones y d_2 dosis, se debe cumplir que:

$$n_1 d_1 \left(1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta}\right) = n_2 d_2 \left(1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta}\right) \quad (\text{Ecuación 3})$$

En los tratamientos fraccionados de radioterapia la dosis estándar por sesión es de 2 Gy, mientras que en radiocirugía la dosis se administra en una sola sesión. Por tanto para conocer la dosis equivalente a 2 Gy (EQD2, del inglés *EQuivalent Dose*) de un tratamiento que se ha administrado una determinada dosis, D , en sesión única se obtiene a partir de la Ecuación 3 como:

$$\text{EQD2} = D \frac{\left(1 + \frac{D}{\alpha/\beta}\right)}{\left(1 + \frac{2}{\alpha/\beta}\right)} \quad (\text{Ecuación 4})$$

Técnicas de Radiocirugía

El tratamiento con altas dosis de radiación, como es la radiocirugía, requiere una precisión global de aproximadamente 1 mm (Schell et al., 1995). La incertidumbre en el tratamiento proviene fundamentalmente de dos procesos: (a) la definición del volumen de tratamiento; y (b) las tolerancias mecánicas y dosimétricas de la unidad de tratamiento, incluyendo la inmovilización del paciente.

En los últimos años, el campo de la radiocirugía ha sido testigo de numerosos avances tecnológicos, incluyendo nuevos dispositivos dedicados exclusivamente a la radiocirugía, el uso de sistemas reposicionables de las pacientes y la introducción de sistemas de guiado por imagen (Schlesinger, 2014; Kim, 2014; Descovich, 2014). Los sistemas empleados para RC se pueden dividir de forma general

entre aquellos que emplean fuentes de cobalto-60 y aquellos basados en aceleradores lineales de electrones (Sahgal et al., 2007).

El sistema comercial GammaKnife® está dedicado exclusivamente a realizar radiocirugía cerebral, requiriendo de una guía invasiva estereotáctica para la localización e inmovilización, y compuesto por entre 192 y 201 fuentes de cobalto-60 focalizadas en un punto. El modelo más actual de este sistema es el Perfexion®, que, según el fabricante, representa una mejora significativa respecto de los modelos anteriores.

Por otro lado, los sistemas basados en aceleradores lineales tienen una gama más amplia de modelos y sistemas de administración precisa de la dosis de radiación (Jin et al., 2011). Inicialmente se emplearon aceleradores lineales convencionales con un equipamiento adicional exclusivo para radiocirugía, como los aplicadores cónicos de diferente diámetro, y fijaciones del paciente a la mesa de tratamiento. Posteriormente se desarrollaron nuevos aceleradores lineales con mayor precisión mecánica y sistemas de planificación especialmente dedicados para radiocirugía, como CyberKnife®. La inclusión de colimadores multiláminas, sistemas de imagen guiada basadas en haz de radiación cónico, CBCT (del inglés, *Cone Beam CT*) y de sistemas de posicionamiento robótico de la mesa de tratamiento, han permitido mejorar la precisión del tratamiento hasta alcanzar el rango milimétrico. Con estos avances, se logra realizar tratamientos de RC sin marco invasivo, llamándose la técnica de radiocirugía *frameless*. Con este método *frameless* el paciente es inmovilizado con un marco reposicionable o una máscara termoplástica, por lo que ya no es necesario el empleo de marcos invasivos atornillados al cráneo del paciente. Así pues la RC *frameless* guiada por la imagen constituye el *state-of-the-art* de los tratamientos de radiocirugía cerebral (Sahgal et al., 2009).

Las dos casas comerciales dedicadas a fabricar aceleradores lineales convencionales, Elekta y Varian, disponen de los elementos necesarios para realizar RC *frameless*, cada uno de ellos con sus

particularidades. CyberKnife® es el único sistema robótico especialmente diseñado para la radiocirugía *frameless* usando colimadores circulares de diámetro variable.

El empleo de cualquiera de los sistemas descritos ha obtenido excelentes resultados en el tratamiento de metástasis cerebrales con RC. Por tanto, la selección del mismo se basa en diversos factores como: las técnicas de inmovilización, la flexibilidad de uso del equipo, los tiempos de planificación y administración del tratamiento, el coste del equipo, la satisfacción y comodidad del paciente, etc.

El siguiente apartado lo dedicaremos a revisar los equipos empleados en RC, describiendo sus características principales y estableciendo una comparativa entre ellos.

Sistemas basados en fuentes de cobalto-60

El Gammaknife® (Elekta AB, Stockholm, Suecia), consiste en 201 fuentes de cobalto-60 focalizadas radialmente mediante colimadores a un punto común de intersección. La distancia desde la fuente al isocentro es de 40 cm y disponen de tamaños de colimación circular de 4, 8, 14 y 18 mm de diámetro que se colocan manualmente como un casco sobre el paciente. El modelo más reciente de este tipo de sistemas es el Perfexion® (Figura 4), consistente en 192 fuentes de cobalto-60 con una disposición en sección cónica con la posibilidad de mover sectores independientes de colimadores y poder variar la distancia fuente superficie. Según el fabricante se consigue una mayor tasa de dosis sin modificar la actividad de las fuentes radiactivas (Lindquist y Paddick, 2008). La posibilidad de bloquear sectores automáticamente permite obtener además mejores distribuciones de dosis con relación a los modelos anteriores (Sahgal et al., 2009).

Entre las ventajas del sistema Gammaknife® destacan (Schlesinger, 2014):

- larga experiencia clínica;
- alta precisión geométrica, en torno a 0,2 mm;
- gradiente de dosis elevado;
- sistema de inmovilización del paciente muy estable;
- planificación del tratamiento es relativamente directa; y
- es bien aceptada por la comunidad médica de neurocirugía, por ser una herramienta propia de su especialidad.

Entre sus debilidades destacan:

- se limita exclusivamente a lesiones cerebrales. Para lesiones de gran tamaño con formas complicadas es necesario el uso de múltiples isocentros, incrementando la complejidad y el tiempo de tratamiento;
- debido al decaimiento de las fuentes radiactivas de cobalto-60, es necesario su recambio periódico para no aumentar excesivamente el tiempo de tratamiento; y
- no hay posibilidad de registro y verificación de la dosis administrada.

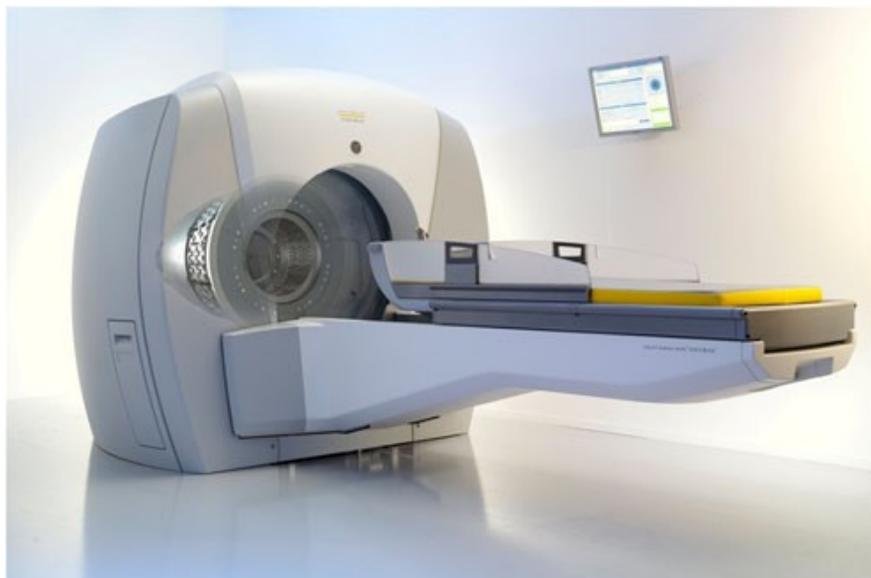


Figura 4. Equipo Leksell Gammaknife® Perfexion® (Elekta, Estocolmo, Suecia)

Sistemas basados en acelerador lineal de electrones

Cyberknife®

El sistema Cyberknife® (Accuray, Sunnyvale, CA, EEUU) consiste en un acelerador compacto acoplado a un brazo robótico, y RX de 6 MV, con 6 grados de libertad (Figura 5). El sistema está inherentemente acoplado a un sistema de guiado por imagen estereoscópico, el cual permite la administración del tratamiento con una precisión submilimétrica (Antypas y Pantelis, 2008). Esta tecnología fue pionera en el uso de sistemas *frameless* guiado por imagen usando máscaras termoplásticas, de modo que propició la introducción de la RC hipofraccionada para las lesiones de gran tamaño para evitar la aparición de radionecrosis cerebral (Kim et al., 2014).

El sistema emplea cientos de haces de radiación estrechamente colimados, con colimadores cónicos entre 0,5 cm y 6 cm de diámetro, optimizados a través de planificación inversa. Una de las mayores ventajas del sistema consiste en la corrección en tiempo real de los movimientos intrafracción del paciente con precisión de 1 mm (Boheling et al., 2012). Cuando el sistema detecta una desviación de posición, el robot reajusta inmediatamente la radiación en cada uno de los 6 grados de libertad. El tiempo de tratamiento de RC con estos equipos se pueden prolongar varias horas (Ma et al., 2014a).



Figura 5. Equipo Cyberknife® (Accuray, California, EEUU)

Acelerador lineal convencional

Arco circular

La RC basada en acelerador lineal convencional se desarrolló inicialmente usando colimadores cónicos (Figura 6), basándose en múltiples arcos de radiación que convergen sobre el volumen blanco. Los colimadores circulares cónicos divergentes, construidos con tungsteno o plomo, se fijan al cabezal del acelerador por medio de una bandeja adicional. La planificación de tratamiento consiste típicamente entre 5 y 9 haces no-coplanares, rotando alrededor del isocentro, y empleando uno o varios isocentros. De esta forma, la distribución de dosis obtenida es de tipo elipsoidal, similar a las obtenidas con Gammaknife®.

El uso de colimadores cónicos es especialmente útil para lesiones de tamaño muy pequeño, inferiores a 1 cm. La geometría del colimador permite adaptarse bien a la forma de la lesión, y al mismo tiempo proporciona una baja penumbra en comparación con los colimadores convencionales del acelerador, pues se trata de una colimación terciaria que está más próxima a la superficie del paciente. El tamaño menor de estos colimadores cónicos es del orden de 5 mm, que lo hacen especialmente indicado para el tratamiento de lesiones pequeña, como la neuralgia del trigémino (Gerbi et al., 2004).



Figura 6. Radiocirugía basada en colimadores circulares en un acelerador lineal (Brainlab, Feldkirchen, Alemania)

Arco terapia dinámica conformacional

Con frecuencia las lesiones cerebrales no presentan forma esférica, presentando una forma irregular que varía en función del ángulo de incidencia de la radiación. Por tanto, el uso de colimador cónico de tamaño fijo no puede conformar la dosis de radiación al blanco de forma adecuada. Como solución se propone el uso de varios tamaños de colimador y/o varios isocentros para mejorar la conformación de dosis, incrementándose tanto la dificultad de la planificación del tratamiento como el tiempo de administración del mismo (Bova et al., 2007).

Con el objeto de resolver el problema de volúmenes irregulares se desarrolló la arcoterapia dinámica conformacional, DCA (del inglés, *Dynamic Conformal Arc*); con esta técnica, la apertura del haz de radiación varía continuamente para ajustarse a la forma del volumen blanco conforme gira el brazo del acelerador. Solberg et al. (2001) publicaron la primera aplicación de la técnica DCA, en la que emplearon un sistema comercial de planificación y un colimador micro-multiláminas (Solberg et al., 2001). Los colimadores micro-multiláminas consisten en un conjunto de láminas de tungsteno con un ancho en el isocentro entre 2,5 y 5 mm; por lo que el prefijo *micro* se corresponde más con una estrategia comercial que con la correcta unidad de medida.

Comparado con la técnica de colimadores circulares con múltiples isocentros, la DCA mejora la homogeneidad de dosis en el volumen blanco y consigue una disminución de la dosis absorbida en los tejidos sanos. Con DCA la mayoría de las direcciones de los haces de radiación están orientados en dirección cráneo-caudal, y por tanto, la distribución de dosis en el volumen blanco muestra frecuentemente una zona de sobredosificación en la parte superior y una subdosificación en la parte inferior, debido a que los haces de radiación deben atravesar más tejido para alcanzar esa zona. Existen distintas estrategias para solventar este problema, por ejemplo añadir dos arcos con la mesa de tratamiento a cero grados (Chen et al., 2006).

Arco terapia de intensidad modulada VMAT

Tanto la técnica de colimadores circulares como la DCA no disponen de mucha flexibilidad para proteger selectivamente estructuras críticas, además de la limitación en la homogeneidad de dosis de radiación administrada. El desarrollo de la técnica de Radioterapia de Intensidad Modulada, IMRT (del inglés, *Intensity Modulated Radiation Therapy*) ha constituido uno de los avances tecnológicos más importantes en los tratamientos radioterápicos. La IMRT, que es una extensión de la técnica conformacional 3D, proporciona la posibilidad de administrar mayor dosis de radiación al tejido tumoral, protegiendo al mismo tiempo los órganos críticos próximos o envueltos por el tumor. Debido a la complejidad de la fluencia de radiación emitida es necesario el empleo de sistemas de planificación inversa para obtener la distribución de dosis óptima.

La aplicación de la IMRT en el campo de la radiocirugía ha dado lugar a la técnica llamada Radiocirugía de Intensidad Modulada, IMRS (del inglés, *Intensity Modulated Radio Surgery*). En ella se emplean múltiples campos estáticos que permiten una elevada conformación de dosis en volúmenes blanco con formas altamente irregulares. Además, debido a que el número de campos empleados no puede ser muy elevado, para no incrementar en exceso el tiempo de tratamiento, la dosis de radiación no se distribuye de forma óptima como ocurre con las técnicas basadas en arco (Jin et al., 2011). Así pues, una técnica de IMRT basada en arcos combinaría las ventajas de distribución de dosis de la arco terapia con el alto nivel de conformación y protección de estructuras de la IMRT.

El concepto de arcoterapia de intensidad modulada fue propuesto por primera vez en 1995, como una alternativa a la tomoterapia (Yu, 1995). Posteriormente, en 2008 se desarrolló el algoritmo necesario para su adaptación comercial (Otto, 2008), pasando finalmente a denominarse Arco Terapia Volumétrica de Intensidad Modulada, VMAT (del inglés, *Volumetric Modulated Arc Therapy*). Una de las ventajas principales de VMAT frente a IMRT es la

reducción tanto del tiempo de tratamiento como de las unidades de monitor. En radiocirugía, donde la dosis de radiación prescrita es muy elevada, el tiempo es un factor importante a tener en consideración. En cuanto a la reducción de unidades de monitor, significa un incremento de la eficiencia de la radiación empleada así como una teórica reducción en la inducción de segundas neoplasias en pacientes con larga esperanza de vida, como es el caso de los pacientes pediátricos.

La Arco Terapia Volumétrica Modulada es una técnica de radioterapia que ha tenido una rápida implementación en la mayoría de localizaciones en tratamientos oncológicos debido a su alta eficiencia en comparación con otras técnicas de intensidad modulada (Matuszak et al., 2010). La alta conformación de dosis y la protección de los órganos de riesgo se consigue modulando los haces de radiación a la vez que gira el gantry con el movimiento continuo del colimador multiláminas.

El empleo de la técnica VMAT, al no requerir de equipamiento adicional al usado normalmente en los tratamientos radioterápicos, es una técnica que potencialmente puede extender el uso de la radiocirugía. Su aplicabilidad en tratamientos de radiocirugía craneal ha sido estudiada por diversos autores (Lagerwaard et al., 2009; Clark et al., 2012); por ejemplo, Audet et al. (2011) realizan un estudio comparativo de esta técnica con respecto a otras basadas en acelerador lineal, como el arco dinámico conformado e IMRT, y concluyen que la posibilidad de emplear giros de mesa permite distribuir la dosis de radiación a la entrada del paciente, a la vez que se mantiene un alto nivel de conformación (Figura 8). Clark et al. (2010) evalúan la eficiencia de la técnica VMAT usando un único isocentro para casos con múltiples metástasis, concluyen que para lesiones próximas entre sí se hace necesario el uso de arcos no coplanares, llegando a reducirse el tiempo de irradiación a la mitad en comparación con el uso de varios isocentros. Mayo et al. (2010) publican la experiencia inicial de tratamiento de metástasis cerebrales de 12 pacientes y 14 lesiones, haciendo especial hincapié en las

características dosimétricas y el reducido tiempo de irradiación de los pacientes, aunque no proporcionan datos de seguimiento clínico.

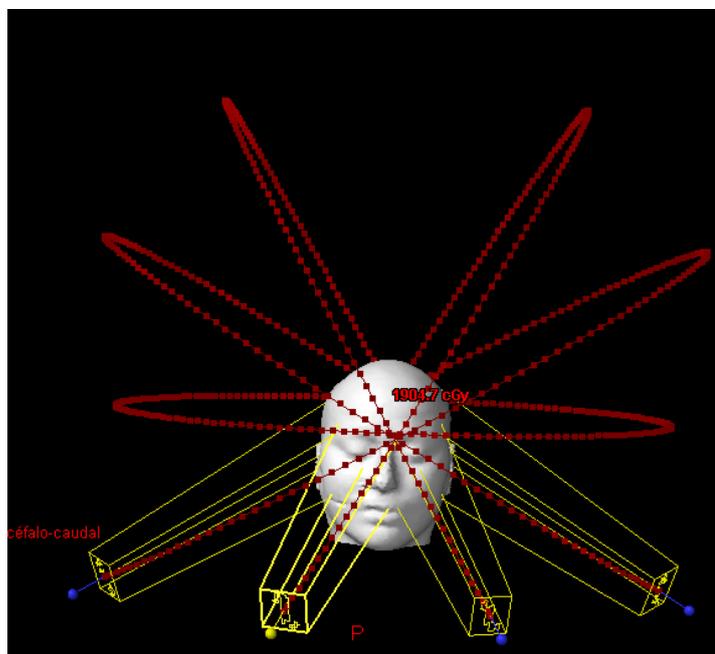


Figura 8. Ejemplo de tratamiento de radiocirugía con 5 arcos VMAT empleado en el H.G.U. Santa Lucía, Cartagena.

Definición de volúmenes

La correcta y sistemática delineación de los volúmenes tumorales y de los tejidos sanos es un paso necesario previo a la realización de los planes de tratamiento. El desarrollo de la radioterapia de alta conformación de dosis puede conllevar un incremento del riesgo de no incluir células cancerosas si no se establece de forma precisa la delimitación de los volúmenes y los márgenes de seguridad necesarios. Desde la aparición del informe 50 de la Comisión Internacional de Medidas y Unidades de Radiación, ICRU (del inglés, *International Commission on Radiation Units and Measurements*), se ha estandarizado el proceso de definición de los volúmenes de tratamiento, así como la nomenclatura empleada para ellos (ICRU, 1993). Posteriormente estas recomendaciones fueron ampliadas en función de la aparición de nuevas técnicas de imagen y de tratamiento (ICRU, 1999; ICRU, 2010).

Los volúmenes de relevancia en radiocirugía son:

- *Volumen tumor macroscópico*, GTV (del inglés, *Gross Tumor Volume*), es la extensión y localización, visible, palpable y demostrable del crecimiento maligno, determinado bien mediante exploración física o a través de técnicas radiológicas o de imagen.
- *Volumen blanco clínico*, CTV (del inglés, *Clinical Target Volume*), es un volumen de tejido que contiene al GTV y/o la enfermedad maligna subclínica cuya probabilidad de ocurrencia sea considerada relevante para la terapia. El CTV es por tanto un concepto anatómico-clínico. Aunque no existe un consenso general sobre la probabilidad que debe ser considerada relevante, típicamente se considera que por encima del 5 % al 10 % es necesario el tratamiento. Por tanto, es el CTV el volumen que debe ser tratado para conseguir alcanzar el objetivo de la terapia.
- *Volumen blanco de planificación*, PTV (del inglés, *Planning Target Volume*), es un concepto geométrico para la planificación y evaluación del tratamiento, y por tanto no se corresponde necesariamente con límites de tejidos u órganos. Es el volumen recomendado para dar forma a la distribución de dosis, de modo que nos aseguramos, con una probabilidad clínica aceptable, que el CTV recibirá la dosis prescrita. Así pues, el PTV contiene al CTV más un margen, que incluye las incertidumbres tanto internas como externas. Las incertidumbres externas dependen de varios factores, como: la variación del posicionado del paciente, las incertidumbres mecánicas y las dosimétricas. Por otro lado, las incertidumbres internas dependen del movimiento y variación del tamaño, posición y forma de los órganos y tejidos contenidos en el CTV o adyacentes al mismo. Aunque en la bibliografía existen múltiples procedimientos para determinar el margen apropiado (Stroom et al., 1999; McKenzie et al., 2000; van Herk et al., 2002), depende de la técnica empleada así como de las unidades de tratamiento y localización disponibles.

Por lo tanto, la aplicación de un margen general para todos los procedimientos y centros no son de aplicabilidad. Por ejemplo, los protocolos de tratamiento que incluya la obtención diaria de imagen de los tejidos y corrección de posición del paciente, como es el caso del uso de CBCT, permiten la aplicación de márgenes individualizados y reducir por tanto la probabilidad de complicaciones (Shields et al., 2013).

- *Órgano de riesgo*, OAR (del inglés, *Organ At Risk*), o estructuras normales críticas, son tejidos que si son irradiados a un determinado nivel de dosis, podrían sufrir una morbilidad significativa, por lo que influyen en la planificación del tratamiento y/o prescripción de la dosis. En radiocirugía cerebral los OAR más significativos son: el cerebro, el tronco encefálico, el quiasma óptico, los nervios ópticos, ojos, el cristalino, los pares craneales y zonas específicas del cerebro, como áreas elocuentes.

Herramientas para la evaluación de los planes de tratamiento de radiocirugía

Tras el cálculo de la distribución de la dosis de radiación es necesario realizar una evaluación del plan de tratamiento, para asegurarnos de que se ha obtenido un adecuado recubrimiento de dosis en el volumen de tratamiento y al mismo tiempo se ha minimizado adecuadamente la dosis en los órganos críticos próximos.

Una primera aproximación consiste en la inspección visual de las isodosis (superficies de igual dosis) en distintos planos, tanto transversales, como sagitales y coronales. El cálculo de la distribución de dosis requiere de una matriz de puntos dentro de la superficie externa del paciente. En el caso de radiocirugía, donde frecuentemente nos encontramos con volúmenes de tratamiento y de los órganos de riesgo de pequeño tamaño, tales como el quiasma óptico, es necesario el uso de una resolución en el cálculo de dosis en torno a 1 mm, para asegurarnos que el muestreo de puntos de dosis dentro de dichos volúmenes sea el adecuado.

A partir del mapa de isodosis se puede extraer unos pocos parámetros dosimétricos, como la dosis mínima y máxima de los volúmenes de interés. Actualmente, con el uso extensivo de la planificación 3D conformacional y la introducción de la IMRT, los sistemas de planificación generan una gran cantidad de datos que requiere del uso de nuevos métodos para condensar y presentar la información dosimétrica en un formato fácilmente interpretable. Además, en radiocirugía se emplean normalmente múltiples haces no coplanares, obteniéndose por lo tanto distribuciones de dosis muy diferentes de las convencionales, que requieren nuevas herramientas para su evaluación.

En este apartado, vamos a describir dos conjuntos de herramientas para la evaluación del plan de tratamiento, por un lado las herramientas basadas en la dosis física y por otro lado los índices basados en la radiobiología.

Herramientas basadas en dosis física

Incluyen los histogramas dosis volumen (DVH, del inglés *Dose Volume Histogram*) y los índices de conformación, gradiente y homogeneidad.

Histogramas dosis volumen

Los DVH se emplean para resumir gráficamente la distribución de dosis dentro de un volumen de interés para un determinado plan de tratamiento. Existen dos tipos de DVH, el diferencial (dDVH) y el acumulativo (normalmente denominado DVH). En el dDVH se representa el volumen que recibe un determinado intervalo de dosis frente a un conjunto equiespaciado de intervalos de dosis; mientras que en el DVH acumulativo se representa en el eje de ordenadas el volumen que recibe una dosis igual o superior que un determinado nivel de dosis frente a la dosis en el eje de abscisas. Normalmente los volúmenes se representan en modo relativo, aunque en algunas situaciones, sobre todo para los órganos críticos, se puede emplear

volúmenes en modo absoluto (Figura 9). Los DVH son una herramienta muy útil para verificar si el recubrimiento de dosis es adecuado y uniforme en los volúmenes de tratamiento, así como la extensión y valores de las zonas sobredosificadas o subdosificadas, pero debido a la pérdida de información posicional en el volumen en consideración, no debe ser usado como único criterio de evaluación; aunque, a pesar de esta limitación, ha sido probada su utilidad en la evaluación y comparación de planes alternativos de tratamiento (Drzymala et al., 1991). Los DVH de cada estructura o volumen objetivo, se emplean como datos de partida para calcular tanto los índices físicos como radiobiológicos, con el objetivo de facilitar la elección y comparación para diversos planes de tratamiento en radioterapia conformacional y radiocirugía.

Según recomendaciones internacionales se debe emplear especificaciones dosis-volumen para informar sobre los planes de tratamiento (ICRU, 2010) de modo que la dosis absorbida que cubre una determinada fracción de volumen V , se representa como D_v . Así pues, para determinar la dosis mínima en un determinado volumen objetivo se puede emplear el $D_{100\%}$, que significa la dosis mínima que cubre el 100 % del volumen de interés. Sin embargo, esta expresión de dosis mínima puede que no sea suficientemente precisa, pues está normalmente localizada en la zona de alto gradiente en el borde de PTV, haciéndolo muy sensible a la resolución del cálculo y a la precisión en la delimitación del CTV o del PTV. Por lo cual, para expresar la dosis mínima en el PTV es recomendable emplear una magnitud más precisa como la dosis quasi-mínima, $D_{98\%}$, que significa la dosis mínima que recubre al menos el 98 % del volumen objetivo. De forma similar se define la dosis quasi-máxima, $D_{2\%}$, como la dosis más elevada que recibe el 2 % del volumen de interés. La prescripción de dosis se basa en la dosis mediana, $D_{50\%}$, que es una magnitud representativa de la dosis absorbida cuando la distribución de dosis es relativamente homogénea.

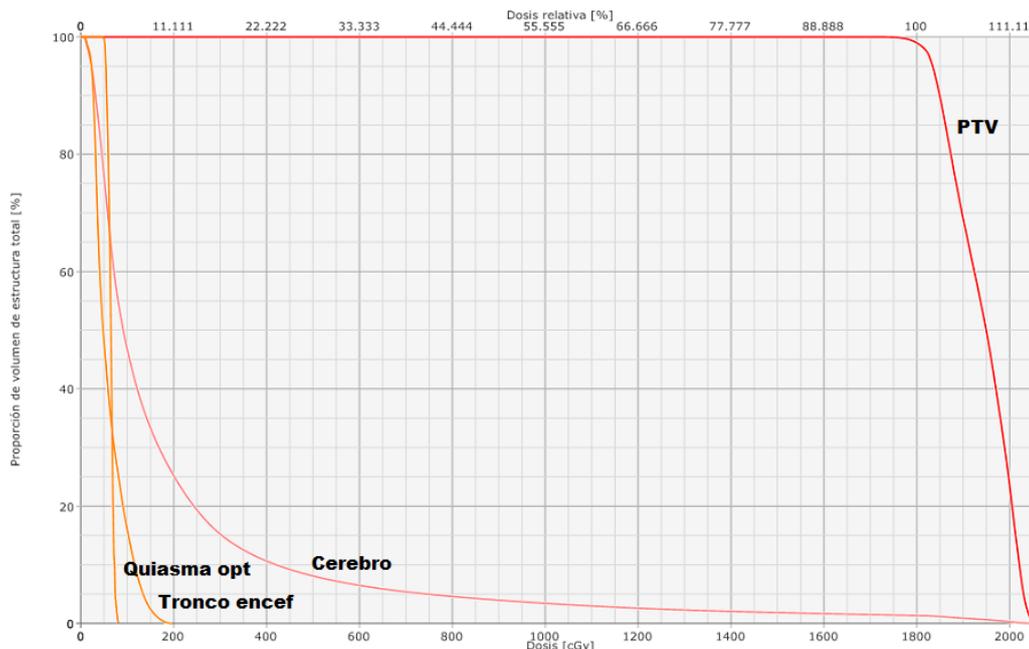


Figura 9. Histograma dosis volumen.

En cuanto a las magnitudes dosis-volumen asociadas con los órganos de riesgo, se debe tener en consideración si tienen una estructura funcional serie o paralelo (Källman et al., 1992). Tejidos u órganos con una estructura serie, como la médula espinal o el nervio óptico, pueden perder su función si solamente una pequeña parte del mismo resulta dañado, por lo que para este tipo de estructuras el parámetro dosimétrico relevante es la dosis máxima.

Por otro lado, los tejidos que presentan estructura funcional de tipo paralelo, tales como el pulmón o el hígado, tienen suficiente capacidad de reserva de modo que, si el daño producido ocurre en un volumen limitado, pueden tolerarlo sin ocurrir complicaciones clínicas. En este caso se evalúan magnitudes como el volumen que recibe una cantidad determinada de dosis; por ejemplo en pulmón se emplea frecuentemente el V_{20Gy} inferior a 30 % para limitar el riesgo de neumonitis (Lawrence et al., 2010).

En los tratamientos de radiocirugía cerebral los órganos críticos de interés que normalmente se emplean son: cerebro, tronco encefálico, nervios ópticos y quiasma óptico. Los principales efectos

tardíos ocasionados por la radioterapia en el cerebro son la radionecrosis y el deterioro cognitivo, mientras que para los nervios ópticos y en el quiasma es la pérdida de visión parcial o completa.

En radiocirugía, la incidencia de necrosis depende de la dosis, el volumen y la zona irradiada (Lawrence et al., 2010). Se ha publicado que el riesgo de necrosis se incrementa de forma significativa, independientemente de la conformación de la dosis, cuando el volumen de cerebro que recibe más de 12 Gy es superior a 10 cm³ (Korytko et al., 2006). Cuando hay áreas elocuentes (como cuerpo calloso o tronco encefálico) se debe restringir en mayor medida la dosis de radiación. Además, con el objeto de minimizar el riesgo, cuando las lesiones presentadas tienen un volumen significativo se puede fraccionar el tratamiento entre 2 y 5 sesiones (Minniti et al., 2014).

Tal como se apunta, el daño a los nervios ópticos o al quiasma puede dar como toxicidad una pérdida visual total o parcial. Debido al reducido tamaño o grosor de estas estructuras (nervio óptico entre 2 y 5 mm de grosor) es necesario emplear técnicas de imagen de suficiente resolución, con espaciado inferior a 3 mm, y delinear la estructura completa en toda su extensión, pues de lo contrario la evaluación del DHH sería errónea, pudiendo producirse toxicidades severas. En tratamientos radioterápicos normo-fraccionados, con dosis por fracción inferior a 2 Gy, la incidencia de neuropatías ópticas radioinducidas es prácticamente cero cuando la dosis máxima es inferior a 50 Gy. El riesgo se incrementa entre 3 % y 7 % en el intervalo de dosis entre 55 y 60 Gy, siendo sustancial, en torno al 20 %, para dosis superiores a 60 Gy (Parsons et al., 1994; Bhandare et al., 2005; Hoppe et al., 2008). En los tratamientos de radiocirugía, los estudios muestran que la toxicidad ocurre en raras veces cuando la dosis es inferior a 8 Gy, aumentando en el intervalo de 8 Gy a 10 Gy, estando en torno al 10 % para dosis comprendidas entre 12 Gy y 15 Gy (Tishler et al., 1993; Leavitt et al., 2013).

Índices de conformación

El índice de conformación, que fue desarrollado como una extensión del análisis dosimétrico visual de las isodosis y de los DVH, se puede definir como un valor absoluto resultante de una relación entre el volumen tumoral, o una parte de ese volumen, y el volumen de una determinada isodosis. El índice de conformación es una medida de lo bien que la distribución de dosis se ajusta al tamaño y forma del volumen objetivo.

En 1993 el Grupo de Oncología Radioterápica de EEUU (RTOG, del inglés *Radiation Therapy Oncology Group*) propuso para la evaluación de los planes de tratamiento de radiocirugía un índice de conformación fácil de interpretar (Shaw et al., 1993),

$$IC_{RTOG} = \frac{V_{IP}}{V_{PTV}} \quad (\text{Ecuación 5})$$

donde V_{IR} es el volumen de la isodosis de prescripción y V_{PTV} es el volumen objetivo.

Un valor de IC_{RTOG} igual a 1 se corresponde con una conformación ideal; si el valor es inferior a 1 indica que el volumen objetivo está parcialmente irradiado; mientras que si es superior a 1 el volumen irradiado a la isodosis de referencia es mayor que el volumen objetivo, y por consiguiente irradia en exceso tejido sano adyacente. Según las guías del RTOG, una planificación se considera aceptable si el valor del índice de conformación está comprendido entre 1 y 2; si el índice está entre 2 y 2,5 o entre 0,9 y 1, se considera que es una desviación menor; y si es superior a 2,5 o inferior a 0,9 se considera una desviación mayor. Este índice presenta un inconveniente importante, pues no tiene en consideración el grado de intersección entre los volúmenes o sus formas (Feuvret et al., 2006). Puesto que el éxito de la radiocirugía, que es un procedimiento altamente conformacional, depende en gran medida de la precisión con que este

parámetro es determinado, Paddick (2000) propuso un nuevo índice, específico para radiocirugía, que resuelva el problema que presenta el IC_{RTOG} ; para ello definió el siguiente índice de conformación

$$IC_{Paddick} = \frac{V_{PTV \cap IP}}{V_{PTV}} \times \frac{V_{PTV \cap IP}}{V_{IP}} \quad (\text{Ecuación 6})$$

donde $V_{PTV \cap IP}$ es el volumen de intersección entre PTV y la isodosis de prescripción (IP). El primer factor define la calidad del recubrimiento en el volumen blanco, mientras que el segundo factor define el volumen de tejido sano que recibe una dosis igual o mayor que la dosis de prescripción. El $IC_{Paddick}$ varía entre 0 y 1, de modo que cuanto menor sea el índice peor conformación tiene el plan. En radiocirugía este índice no debe ser inferior a 0,5 (Kocher et al., 2014). Por ejemplo, un índice de 0,9 indica tanto una sobredosificación como una subdosificación de un 10 %. Ohtakara et al. (2011a) demostraron que la correlación de este índice con la dosis de recubrimiento en el volumen objetivo es menos dependiente de la isodosis de prescripción elegida.

El índice de conformación de Paddick, Ecuación 6, fue por tanto el índice seleccionado para evaluar y comparar las distintas planificaciones de tratamiento de radiocirugía realizadas en la presente investigación.

Índices de homogeneidad

En radioterapia convencional es una práctica común procurar que el PTV reciba una dosis tan homogénea como sea posible, evitando tanto las zonas de dosis frías como calientes. El índice de homogeneidad de la dosis caracteriza la uniformidad de la distribución de dosis en el PTV . Una distribución de dosis perfectamente homogénea en el PTV se caracterizaría por una caída vertical del correspondiente DVH en ese valor de dosis. Sin embargo, en

radiocirugía, donde frecuentemente se emplea isodosis de prescripción inferiores al 80 %, se producen distribuciones de dosis altamente inhomogeneas dentro del volumen blanco.

Existen pocos estudios sobre cómo afecta la homogeneidad de dosis a las complicaciones clínicas; así, dependiendo de la tecnología empleada, los investigadores han dado mayor o menor importancia a la homogeneidad de la dosis, de modo que aquellos que emplean Gammaknife®, con prescripción a la isodosis del 50 %, prefieren obtener mayor gradiente de dosis en lugar de aumentar la homogeneidad; y los grupos que realizan radiocirugía con aceleradores lineales usando IMRT, pueden obtener altos niveles de conformación y buena homogeneidad de dosis; mientras que aquellos que emplean aceleradores lineales con conos, están en una situación intermedia, pues prescriben a la isodosis del 80 %, empleando el mínimo número isocentros y favoreciendo en lo posible la homogeneidad de dosis (Lunsford et al., 1998).

En comparación con otros índices dosimétricos, se ha prestado poco interés al índice de homogeneidad en la bibliografía; por ejemplo, se han descrito índices compuestos donde interviene la conformación y el gradiente pero no se incluye la homogeneidad (Wagner et al., 2003). Aunque el índice de homogeneidad es un buen indicador de la calidad del plan, todavía no se ha encontrado una definición ideal (Kataria et al., 2012).

En 1993, el RTOG propuso una serie de guías para evaluar los planes de tratamiento de radiocirugía, entre los que define el índice de homogeneidad de la siguiente manera (Shaw, 1993)

$$IH_{RTOG} = \frac{D_{m\acute{a}x}}{D_p} \quad (\text{Ecuación 7})$$

donde $D_{m\acute{a}x}$ es la dosis máxima dentro del PTV y D_p es la dosis de prescripción. Este índice toma el valor 1 cuando la isodosis de prescripción coincide con la dosis máxima.

En radiocirugía, el IH_{RTOG} debe ser inferior a 2, considerándose una desviación menor cuando es superior a 2,0 pero inferior a 2,5, y una desviación mayor si es superior a 2,5. La razón por la que considera el valor 2,0 como límite es debido a que las planificaciones de Gammaknife® se prescribe a la isodosis del 50 %. Esta definición de homogeneidad de dosis indica solamente la sobredosificación de dosis, pero no indica si existe subdosificación dentro del volumen objetivo, por lo que no es recomendable su uso. Una fórmula más descriptiva teniendo en cuenta máximos y mínimos de dosis dentro del volumen objetivo fue sugerida por ICRU (2010)

$$IH_{ICRU} = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}} \quad (\text{Ecuación 8})$$

donde $D_{2\%}$, $D_{98\%}$ y $D_{50\%}$ se obtienen a partir del histograma dosis volumen. El IH_{ICRU} es siempre mayor de cero, de modo que cuanto menor sea este valor mayor grado de homogeneidad de dosis existe dentro del PTV.

El índice de homogeneidad recomendado por ICRU, Ecuación 8, fue el índice seleccionado para evaluar y comparar las distintas planificaciones de tratamiento de radiocirugía realizadas en el presente trabajo.

Índices de gradiente

Las técnicas actuales de administración de la radiocirugía consiguen unos altos niveles de conformación de dosis, incluso con volúmenes de tratamiento complejos. De igual manera, cuando no de mayor importancia, es un requisito de la técnica de radiocirugía asegurar que la disminución de dosis fuera del PTV sea lo más pronunciada posible, sobre todo en proximidad de OARs. Wagner et al. (2003) fueron los primeros en definir un índice de gradiente basado en los volúmenes de dos niveles de dosis de la siguiente manera.

$$IG_W = 100 - \{100 \cdot [(R_{\text{Eff},50\%} - R_{\text{Eff},100\%}) - 0.3\text{cm}]\} \quad (\text{Ecuación 9})$$

donde $R_{\text{Eff},50\%}$ es el radio efectivo de la isodosis igual al 50 % de la dosis de prescripción, y $R_{\text{Eff},100\%}$ es el radio efectivo de la isodosis de prescripción. El radio efectivo se calcula según la expresión

$$R_{\text{Eff},i} = \sqrt[3]{\frac{3V_i}{4\pi}} \quad (\text{Ecuación 10})$$

donde V_i es el volumen de la isodosis correspondiente. Este índice de gradiente es menor o igual a 100, correspondiéndose con un gradiente de 3 mm o menos, que se corresponde con el valor obtenido empíricamente a partir de casos clínicos de radiocirugía tratados con colimadores cónicos, con diámetro inferior a 20 mm, en aceleradores lineales. Una disminución de 10 puntos del IG_W se corresponde con una reducción de 1 mm de gradiente de dosis, por lo que cuando IG_W es igual a 90 el correspondiente gradiente de dosis efectivo es de 4 mm, y así sucesivamente.

En el tratamiento de lesiones pequeñas y geometrías simples, es posible obtener con colimadores cónicos IG_W superior o igual a 90, mientras que para lesiones grandes e irregulares, el uso de técnicas de IMRT disminuyen el IG_W hasta 60-80.

Posteriormente, Paddick et al. simplificó el índice de gradiente mediante la siguiente expresión (Paddick y Lippitz, 2006)

$$IG_P = \frac{V_{50\%}}{V_{100\%}} \quad (\text{Ecuación 11})$$

donde $V_{50\%}$ es el volumen de la isodosis correspondiente al 50% de la dosis de prescripción y $V_{100\%}$ es el volumen de la isodosis de prescripción.

El IG_p está diseñado para diferenciar planes con el mismo nivel de conformación pero distinto gradiente de dosis. La selección de la isodosis de prescripción modifica tanto la conformación como el gradiente de dosis. En base a un análisis retrospectivo de casos clínicos, Paddick considera apropiado un valor de $IG_p \leq 3$.

El índice de Paddick, según la Ecuación 11, fue el empleado en nuestra investigación.

Índices radiobiológicos

Los radiofísicos que trabajan en el campo de la radioterapia dedican gran parte de su esfuerzo en medir la dosis de radiación en maniqués, según protocolos bien establecidos, así como en calcular con posterioridad la distribución de dosis en los pacientes según la disposición de haces elegida. Esto es así, porque el especialista en radioterapia prescribe el tratamiento en términos de una dosis al volumen blanco, junto con unas restricciones sobre la dosis y el volumen irradiado en determinados órganos de riesgo. Sin embargo, los objetivos finales de relevancia clínica son la probabilidad de curación (TCP, del inglés *Tumor Control Probability*) para un determinado nivel de toxicidad (NTCP, del inglés *Normal Tissue Complications Probability*) (Nahum y Kutcher, 2007). Estas magnitudes radiobiológicas están basadas no solo en la dosis absorbida y el volumen, sino también en observaciones clínicas y modelos biológicos. Los datos de laboratorio disponibles se refieren a irradiaciones homogéneas, mientras que las irradiaciones clínicas son, en la mayoría de ocasiones altamente inhomogéneas, sobre todo en los tejidos sanos, lo que hace todavía más necesario el empleo de índices que resuman y establezcan un orden de calidad entre planificaciones alternativas (ICRU, 2010).

En experimentación con animales se ha observado un comportamiento sigmoidal de la curva dosis respuesta tanto de los tejidos sanos como de los tumores. Existen pues, tanto modelos

fenomenológicos como mecanicistas basados en las observaciones experimentales y clínicas.

Dosis equivalente uniforme

El concepto de dosis equivalente uniforme (EUD, del inglés, *Equivalent Uniform Dose*), propuesto por Niemierko (1997), proporciona una magnitud derivada de la irradiación tumoral no homogénea y se define como la dosis uniforme que, si fuera administrada homogéneamente durante el mismo número de fracciones que la dosis no uniforme, produciría el mismo efecto radiobiológico. La definición original de EUD fue derivada usando un formulación mecanicista, basada en el modelo lineal cuadrático de supervivencia celular. Con posterioridad, y para extender el concepto EUD a tejido sano, se propuso un modelo fenomenológico conocido como EUD generalizado, gEUD, (Niemierko, 1999a)

$$gEUD = \left(\sum_{i=1} (v_i \cdot EQD2_i^a) \right)^{\frac{1}{a}} \quad (\text{Ecuación 12})$$

donde v_i es el volumen relativo para una determinada dosis D_i , obtenidos del histograma diferencial dosis volumen.

La dosis D_i en cada elemento de volumen v_i se convierte a dosis equivalente biológica EQD2 según la Ecuación 4. De este modo los puntos calientes y fríos de dosis son tenidos en cuenta de modo más preciso radiobiológicamente. Cuando $a \rightarrow -\infty$, gEUD se aproxima a la dosis mínima; por tanto para los tumores se emplean valores negativos de a . Por el contrario, cuando $a \rightarrow +\infty$, gEUD se aproxima a la dosis máxima (órganos serie); para $a = 1$, gEUD es igual a la media aritmética; y para $a = 0$, gEUD es igual a la media geométrica.

Probabilidad de control tumoral

La mayoría de los modelos mecanicistas del TCP usualmente asumen que se logra el control local sí y solo sí todas las células tumorales clonogénicas (células con potencial de división descontrolada) han sido inactivadas. Por consiguiente, la probabilidad de que no sobreviva ninguna célula clonogénica tras una exposición de radiación, viene dado por el primer término de la distribución de Poisson, de modo que

$$P(N, y) = \frac{e^{-N} N^y}{y!} \quad (\text{Ecuación 13})$$

nos da la probabilidad de la ocurrencia de exactamente y eventos cuando el valor medio es de N eventos. Por tanto, la probabilidad buscada corresponde a $y=0$,

$$\text{TCP} = P(N, 0) = e^{-N_0 SF} \quad (\text{Ecuación 14})$$

siendo N_0 el número de clonógenos iniciales y SF la fracción de supervivencia. Combinando las Ecuaciones 14 y 1 para múltiples fracciones se llega a la expresión

$$\text{TCP} = \exp \left\{ -N_0 \exp \left[-\alpha D_{\text{TOT}} \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d \right) \right] \right\} \quad (\text{Ecuación 15})$$

La Ecuación 15 representa la probabilidad de control tumoral cuando se ha irradiado un tumor con n fracciones y dosis homogénea d . Sin embargo, no todas las partes del tumor pueden haber sido irradiados al mismo nivel de dosis, o no todas las partes del tumor pueden tener la misma densidad clonogénica. En este caso, se puede reformular la Ecuación 14 de la siguiente forma

$$\text{TCP} = \prod_i \text{TCP}_i = \prod_i \exp [-n_i SF(D_i, d_i)] \quad (\text{Ecuación 16})$$

siendo n_i el número de clonógenos en la parte i del tumor. La validez del cálculo de TCP a partir de la Ecuación 16, depende del conocimiento de la dosis absorbida así como de la sensibilidad celular.

Por otro lado, los modelos fenomenológicos son más simples en su formulación. Por ejemplo el modelo logístico (Bentzen y Tucker, 1997) puede aproximar a la TCP según la ecuación

$$TCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50}}{D}\right)^{4\gamma_{50}}} \quad (\text{Ecuación 17})$$

donde TCD_{50} es la dosis para la cual la TCP es el 50%, γ_{50} describe la pendiente de la curva dosis respuesta y D la dosis homogénea administrada.

El uso de la función logística asume una respuesta homogénea de las células que condicionan el resultado final así como una distribución de dosis homogénea. Esta segunda condición no ocurre normalmente en las planificaciones de tratamiento, sobre todo en las que se emplea IMRT. Sin embargo, tal como proponen Gay y Niemierko (2007), se puede emplear la Ecuación 17 sustituyendo D por la gEUD de la Ecuación 12, quedando finalmente la TCP para irradiaciones inhomogéneas

$$TCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50}}{gEUD}\right)^{4\gamma_{50}}} \quad (\text{Ecuación 18})$$

Probabilidad de complicaciones en tejido sano

La respuesta del tejido sano a la radiación tiene toda la complejidad del tejido tumoral con respecto a su dependencia del tipo de célula, dosis absorbida y dosis por fracción, además de la relación funcional entre células. Debido a la existencia de órganos tipo serie y tipo paralelo, la NTCP debe tener una dependencia específica sobre el

volumen dañado. Fenomenológicamente, el efecto volumen en la tolerancia de dosis absorbida para un tejido normal puede modelarse según una ley potencial (Lyman, 1985; Kutcher y Burman, 1989).

La aplicación práctica de cualquier modelo de NTCP requiere, inicialmente, que la distribución de dosis 3D en el tejido u órgano de interés sea convertido a una curva DVH. A continuación, puesto que la mayoría de los tejidos se van a ver irradiados inhomogeneamente, es necesario aplicar un método de reducción del histograma de modo que el órgano expuesto a una irradiación no homogénea tenga la misma NTCP que la correspondiente a la irradiación homogénea reducida.

Esta reducción del histograma se puede realizar usando: (a) interpolación (Lyman y Wolbarst, 1989) que reduce el DVH a uno equivalente en el cual una dosis efectiva es administrada a todo el volumen de referencia de la estructura, V_{ref} ; y (b) el método llamado de volumen efectivo (Kutcher y Burman, 1989) que reduce el dDVH resultando un histograma con una dosis uniforme, según la dosis máxima de la estructura, a un volumen efectivo V_{eff} , que es igual o menor que el volumen del órgano completo.

Después de la reducción del histograma, se puede emplear uno de los modelos de NTCP con los parámetros apropiados. Lyman (1985) propuso que la NTCP puede ser representada mediante una función error tanto en volumen como en dosis con cuatro parámetros:

- $TD_{50}(1)$, la dosis al órgano completo que provocaría una complicación al 50 % de la población;
- V_{ref} , un volumen de referencia, que en la mayoría de casos es el volumen del órgano completo;
- m , un parámetro representativo de la pendiente de la curva dosis-respuesta
- n , el exponente del volumen en la ley potencial que relaciona la dosis de tolerancia cuando se irradia el órgano completo

respecto de la dosis de tolerancia cuando se irradia parcialmente.

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{t(D,v)} e^{-\frac{z^2}{2}} dz \quad (\text{Ecuación 19a})$$

$$v = \frac{V_{\text{eff}}}{V_{\text{ref}}} \quad (\text{Ecuación 19b})$$

$$t = \frac{(D - TD_{50}(v))}{(m \cdot TD_{50}(v))} \quad (\text{Ecuación 19c})$$

$$TD_{50}(1) = TD_{50}(v) \cdot v^n \quad (\text{Ecuación 19d})$$

El parámetro n representa el efecto volumen: cuando n es próximo a la unidad, el efecto volumen es grande y cuando n es próximo a cero el efecto volumen es pequeño. En el caso de efecto volumen grande (órgano tipo paralelo), NTCP se correlaciona con la dosis media, mientras que para efecto volumen pequeño (órgano tipo serie), NTCP se correlaciona con la dosis máxima (Nahum y Kutcher, 2007).

El cálculo de la NTCP para irradiación parcial de órganos del modelo de Lyman está basado en estimaciones clínicas de la tolerancia de los órganos a irradiaciones parciales uniformes a diferentes niveles de dosis y de volumen. Emami et al. (1991) realizaron la mayor compilación de datos clínicos relativos a tolerancia por irradiación parcial uniforme (Emami et al., 1991); en particular, proporcionan información para la irradiación uniforme de 1/3, 2/3 y 3/3 del volumen del órgano, y para NTCP igual a 0,05 y 0,5 (TD5/5 y TD50/5, en la terminología de Lyman). Las dosis de tolerancia de los órganos de interés en radiocirugía, como cerebro, tronco encefálico, quiasma y nervio óptico, se presentan en la Tabla 1.

Órgano	NTCP=0,05 ó TD5/5 (Gy)			NTCP=0,5 ó TD50/5 (Gy)			Efecto final
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
Cerebro	60	50	45	75	65	60	Necrosis, infarto
Tronco encefálico	60	53	50	---	---	65	Necrosis, infarto
Nervio óptico	Sin volumen parcial		50	Sin volumen parcial		65	Ceguera
Quiasma óptico	Sin volumen parcial		50	Sin volumen parcial		65	Ceguera

Tabla 1. Dosis de tolerancia para una probabilidad de 5 % a 5 años (TD5/5 o NTCP=5 %) y para una probabilidad del 50 % a 5 años (TD50/5 ó NTCP =50 %) teniendo en cuenta el volumen irradiado (1/3, 2/3 y 3/3). (Emami 1991).

A partir de esos datos, Burman et al. (1991) ajustaron los parámetros $TD50(1)$, m y n del modelo de Lyman para un gran número de órganos y efectos finales, tomando como V_{ref} el volumen del órgano (Burman et al., 1991). Tal como apuntan Emami et al. (1991) y Burman et al. (1991) las dosis de tolerancia de los órganos, y por tanto los parámetros derivados de ellos, están sujetos a una considerable incertidumbre. Esto explica la dificultad de aplicar los datos del modelo a situaciones clínicas reales en modo absoluto.

Por otro lado, desde un punto de vista fenomenológico, tal como se ha visto para el cálculo de la TCP, se han planteado otras formulaciones que se ajustan a la curva dosis respuesta de los tejidos sanos; en particular, Niemierko (1999) propuso la parametrización de la curva dosis respuesta usando la función logística

$$NTCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TD_{50}}{gEUD}\right)^{4Y_{50}}} \quad (\text{Ecuación 20})$$

donde TD_{50} es la dosis de tolerancia para el 50 % de complicaciones en un periodo determinado de tiempo cuando el órgano completo es irradiado (para el cerebro el valor TD_{50} es 60 Gy), y gEUD la dosis equivalente uniforme generalizada definida en la Ecuación 12.

En la tabla 2 se presentan los parámetros dosimétricos necesarios para el uso del modelo NTCP basado en gEUD.

Órgano	Efecto final	a	γ_{50}	TD_{50}
Cerebro	Necrosis/infarto	5	3	60
Tronco encefálico	Necrosis/infarto	7	3	65
Quiasma óptico/nervio óptico	Ceguera	25	3	65

Tabla 2. Parámetros de tejido sano basados en los datos de tolerancia de Emami et al. con dosis administradas entre 1.8 Gy y 2 Gy por fracción. Tomada de (Gay y Niemierko, 2007)

Por su simplicidad y facilidad de manejo matemático, hemos el modelo logístico basado en gEUD para calcular la NTCP. El procedimiento empleado es el siguiente:

- 1º. se obtiene la curva DVH tanto de los órganos críticos como del volumen blanco;
- 2º. se obtiene la correspondiente curva DVH diferencial, de modo que a cada voxel de volumen le corresponde una dosis;
- 3º. se convierte la dosis física en dosis equivalente biológica (BED) usando el modelo lineal cuadrático, según la Ecuación 2, tomando como referencia la dosis de 2 Gy. Para el cerebro se toma el cociente $\alpha/\beta = 1.0$, obtenido a partir de datos clínicos de incidencia de radionecrosis cerebral en pacientes tratados con diferentes fraccionamientos (Bender, 2012), y para el tejido tumoral se toma $\alpha/\beta = 9$, obtenido como valor promedio de los tipos de cáncer que producen metástasis cerebrales (Wigg, 2001);

4º. se calcula la dosis equivalente uniforme generalizada (gEUD) a partir de las Ecuaciones 12 y 4;

5º. y, finalmente, se calcula la NTCP según la Ecuación 20 con los datos de la Tabla 2.

Probabilidad de control tumoral sin complicaciones

El objetivo final de cualquier tratamiento radioterápico es obtener el mayor porcentaje de curación con el mínimo de toxicidad. Al menos desde un punto de vista teórico, a partir del conocimiento de la TCP y NTCP de todos los tejidos sanos irradiados, podemos determinar la probabilidad de control tumoral sin complicaciones, PUC (del inglés, *Probability of Uncomplicated Control*) siguiendo la expresión

$$PUC = TCP \cdot \left(1 - \prod_i NTCP_i \right) \quad (\text{Ecuación 21})$$

A partir de esta expresión, si NTCP y TCP fueran conocidos con bajo nivel de incertidumbre, sería posible determinar la dosis óptima como el valor de dosis que maximice PUC. Para que la radioterapia sea efectiva, la curva de probabilidad de control tumoral debe situarse a la izquierda de la curva de probabilidad de complicaciones de tejido sano. Cuanto más cerca se encuentren ambas curvas, más difícil será elegir la dosis para curar la enfermedad sin producir toxicidad apreciable. De modo cualitativo, en la Figura 11, puede apreciarse que cuanto más cerca se encuentren las curvas TCP y NTCP menor es la probabilidad de curación sin complicaciones, PUC.

La Ecuación 21 es válida solamente cuando TCP y NTCP no estén correlacionados. Esta suposición no es tan evidente, pues un individuo puede ser genéticamente más sensible a la radiación mientras que el tumor sea altamente radiosensible. Por tanto, no es realista hacer la suposición de independencia.

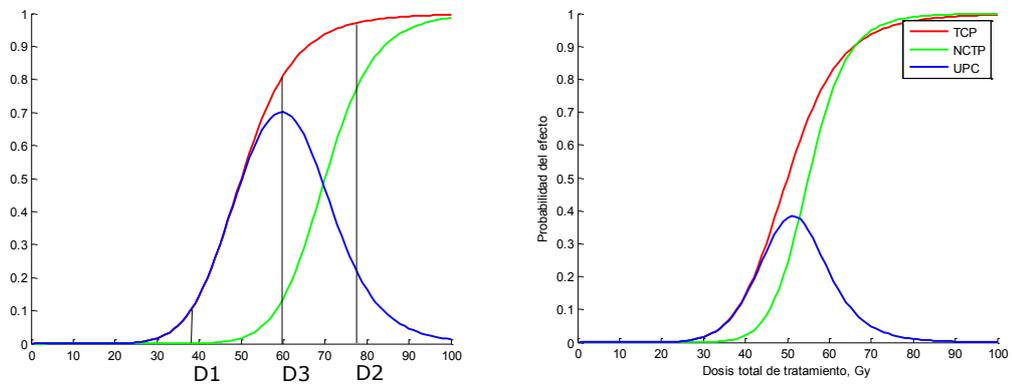


Figura 11. Curvas de probabilidad de control tumoral (TCP), probabilidad de daño sobre tejidos sanos (NTCP) y probabilidad de control tumoral sin complicaciones (PUC) en dos casos: (A) puede conseguirse un buen control tumoral con baja toxicidad y (B) la toxicidad compromete el control tumoral. En la figura (A) se muestra que si elegimos una dosis D1 el control tumoral es improbable, aunque las complicaciones son despreciables; para una dosis D3, el control tumoral es altamente probable, aunque la tasa de complicaciones sería excesiva. La dosis D2 sería la óptima, resultando en la mayor probabilidad de control tumoral sin complicaciones.

En la práctica clínica se están gradualmente introduciendo herramientas de planificación basadas en modelos radiobiológicos para la optimización y/o evaluación de los planes de tratamiento. Sin embargo, debido a las limitaciones expuestas, tales como la limitación de los modelos y de la incertidumbre de los parámetros disponibles, el uso de una planificación totalmente basada en criterios biológicos debe ser tomada con extrema cautela (AAPM, 2012).

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

La memoria de esta Tesis Doctoral pretende evaluar desde un punto vista dosimétrico, radiobiológico y clínico la técnica de arco terapia con intensidad modulada (VMAT). Para ello proponemos los siguientes objetivos:

- 1º.** Optimizar la técnica VMAT para tratamientos de radiocirugía en metástasis intracraneales; se pretende una adaptación de la técnica general VMAT, empleada en la mayoría de localizaciones anatómicas en radioterapia, al caso particular de radiocirugía cerebral de metástasis.
- 2º.** Determinar la precisión dosimétrica de la planificación de tratamientos de radiocirugía con la técnica VMAT mediante determinaciones experimentales de dosis.
- 3º.** Evaluar la influencia del tamaño de colimador multiláminas en la calidad del tratamiento de metástasis de pequeño tamaño.

Además del tamaño estándar de 5 mm, existe la posibilidad de disponer de colimador multiláminas de 2,5 mm, bien formando parte del propio cabezal del acelerador o bien como un añadido externo. El coste de estos sistemas es elevado, por lo que nos interesa evaluar su efectividad desde un punto de vista dosimétrico y radiobiológico.

- 4º.** Comparar la técnica VMAT frente a la arcoterapia 3D conformada, desde el punto de vista dosimétrico y radiobiológico, y evaluar las características de VMAT con respecto a uno de los sistemas de radiocirugía considerado como estándar.

- 5º.** Evaluar el control local de la enfermedad en metástasis cerebrales y la supervivencia global de los pacientes, comparándolos con las series históricas, para garantizar la seguridad y efectividad de la técnica de tratamiento; y profundizar en el conocimiento de los factores pronósticos de supervivencia de los pacientes con metástasis cerebrales, identificando si es posible, subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse de este tipo de tratamientos.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. 1. MATERIAL

El material empleado en el transcurso de la investigación se puede clasificar en tres grandes grupos:

1. Unidad de tratamiento: acelerador lineal de electrones.
2. Sistema de planificación de tratamientos de radiocirugía.
3. Equipamiento para el control de calidad.

Unidad de tratamiento: Acelerador lineal de electrones

Las unidades de tratamiento donde se han realizado los tratamientos radioterápicos de radiocirugía en este estudio están en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena, perteneciente al Servicio Murciano de Salud. Dichas unidades son dos aceleradores lineales de electrones (ALE) de la marca Varian y modelo iX (Varian Medical System, California, EEUU) (Figura 12).



Figura 12. Acelerador lineal de electrones del Hospital General Universitario Santa Lucía (Varian Medical System, California, EEUU)

Este acelerador lineal de electrones basa su principio de funcionamiento en la aceleración de haces de electrones hasta energías de 10 MeV, usando campos de microondas de radiofrecuencia en la banda S (2856 MHz). Los campos de radiofrecuencia de alta potencia, usados para la aceleración de los electrones dentro de la guía de ondas, se producen en un dispositivo especial llamado *klystron*.

Los electrones, generados en el cañón de electrones, son acelerados según trayectorias rectas en el vacío, dentro de estructuras llamadas guías de onda de aceleración. Los ALE disponibles en nuestro centro disponen de guías de ondas con estructura de onda estacionaria. En estos sistemas, el final de cada segmento de aceleración se acaba con un disco conductor para reflejar la onda de radiofrecuencia, resultando en una acumulación de ondas estacionarias dentro de la guía. En esta configuración, para cada instante de tiempo, las cavidades alternas no tienen ningún campo eléctrico y por tanto no

producen ninguna aceleración de los electrones. De este modo, estas cavidades por tanto solo sirven como cavidades de acoplamiento, y pueden ser suprimidas, consiguiéndose que la longitud efectiva de la guía de ondas se reduzca en un 50 %. Un corte longitudinal del tipo de guía de ondas empleado se muestra en la Figura 13.

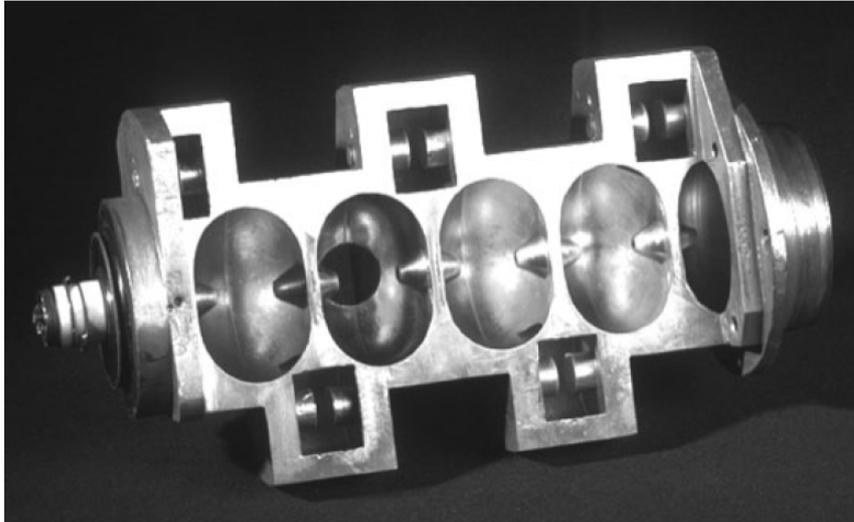


Figura 13. Corte longitudinal de una guía de ondas de aceleración para un ALE de 6MV. Las partes son claramente identificables: las cavidades aceleradoras están en el eje central, mientras las cavidades de acoplamiento están dispuestas periféricamente.

Una vez que los electrones se han acelerado en la guía de ondas de aceleración a la energía cinética deseada, son extraídos en forma de haces muy finos y dirigidos al cabezal del acelerador por medio de campos magnéticos, donde se producen finalmente los haces de RX y electrones.

Los componentes más destacables en la producción de haces clínicos de radiación son:

- Estructura blanco de RX; donde los electrones son frenados en un material de elevado número atómico para favorecer la producción de RX.
- Filtro aplanador; una vez producidos los RX se homogeniza su distribución espacial interponiendo un material de bajo número

atómico con forma cónica piramidal. Cada tipo y energía de radiación dispone de su propio filtro aplanador.

- Colimación primaria y secundaria; donde se define el campo máximo de radiación del que podemos disponer clínicamente. Posteriormente es recortado usando colimadores móviles para generar campos de radiación rectangulares.
- Colimador multiláminas, MLC (del inglés, *Multileaf Collimator*); es un dispositivo de colimación compuesto por un número de láminas rectangulares de material de alta densidad con movimiento independiente, que permite dar cualquier forma al campo de radiación. El MLC es la herramienta fundamental para realizar tanto la conformación de los campos de radiación en técnicas 3D conformacionales, como para modular la intensidad de radiación en técnicas IMRT. Estos dispositivos tienen unas características físicas, dependientes del modelo empleado, que pueden influir de manera significativa en la distribución de dosis. Las características más destacables son: (a) el ancho de lámina en el isocentro; (b) la transmisión de radiación a través de las láminas; y (c) la transmisión de radiación a través de dos láminas opuestas cuando están en contacto, llamado el *gap* dosimétrico (Chauvet et al., 2005). Los ALE que hemos empleado disponen de colimadores multiláminas de 120 láminas, modelo Millenium 120, cubriendo un campo de radiación total de $40 \times 40 \text{ cm}^2$ (Figura 14). El movimiento y posición de cada lámina se controla por medio de motores individuales. Nuestro MLC está compuesto por dos tipos de láminas; por un lado las láminas centrales, hasta un campo máximo $20 \times 20 \text{ cm}^2$, que tienen un ancho en el isocentro de 0,5 cm, mientras que el resto de láminas, hasta el campo máximo $40 \times 40 \text{ cm}^2$, tienen un ancho en el isocentro de 1,0 cm. Esta característica condiciona la resolución espacial con la que se pueden generar los haces de radiación. Puesto que el ancho de lámina es una característica que puede influir en la calidad de los

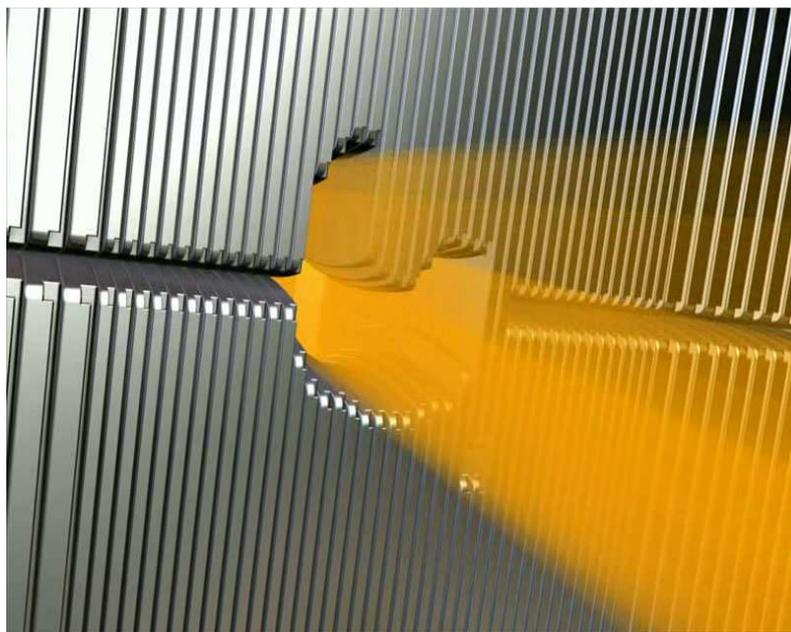


Figura 14. Colimador multiláminas Millennium 120 (Varian Medical System, California, EEUU)

tratamientos, sobre todo cuando lo empleamos en RC, donde los PTV son generalmente de pequeño tamaño, se estudiará la influencia de este parámetro como parte del trabajo de investigación presentado.

- Cámara de transmisión del acelerador lineal; sirve para controlar con precisión la cantidad de radiación emitida, así como la homogeneidad del haz de radiación y la tasa de radiación instantánea. Por motivos de seguridad para el paciente, estos sistemas están compuestos por dos cámaras de transmisión redundantes, de modo que una actúa como salvaguarda de la otra, y ambas tienen que estar en concordancia. Las cámaras de transmisión miden la radiación en unidades arbitrarias, llamadas Unidades de Monitor, MU (del inglés, *Monitor Units*). Su calibración, en términos de dosis absorbida, se ha llevado a cabo antes del inicio del uso clínico de los ALE según el protocolo TRS-398 de la Organización Internacional de la Energía Atómica (OIEA, 2005), y posteriormente se verifica diariamente su constancia.

Sistema de guiado por la imagen

Con la introducción de la IMRT, el conocimiento preciso y el ajuste apropiado de los márgenes al volumen tumoral se ha convertido en un aspecto de gran relevancia para la correcta administración del tratamiento radioterápico. Esto es debido a que la distribución de dosis con esta técnica es muy inhomogénea tanto dentro como fuera del PTV. En caso de falta de alineamiento o movimiento del paciente, se podría producir un inaceptable incremento de la toxicidad de los tejidos sanos, o una falta de control local en el tumor por infradosificación (Verellen et al., 2007).

El sistema de guiado por la imagen de nuestro acelerador lineal de Varian se llama OBI (del inglés, *On-Board Imaging*). El sistema está compuesto por un tubo de rayos X y un panel plano de silicio amorfo. Ambos están instalados en sendos brazos robotizados que controlan su posicionamiento ortogonal con respecto al haz de radiación y giran solidariamente con el gantry. El tubo de rayos X dispone de dos focos: uno pequeño de 0,4 mm y otro grande de 0,8 mm, pudiendo adquirirse imágenes tanto en modo radiográfico como en modo fluoroscópico. El panel plano tiene un área de detección de 40 cm x 30 cm, de modo que cuando está situado a 150 cm del tubo de rayos X, el campo máximo en dirección cráneo-caudal es de 20 cm (Wen et al., 2007).

La tomografía computarizada de haz cónico, CBCT (del inglés, *Cone Beam CT*) de nuestro equipo consiste en una secuencia de imágenes de proyecciones radiográficas 2D, adquiridas conforme el brazo del acelerador gira alrededor del paciente. Estas proyecciones son reconstruidas para obtener una imagen 3D, que es similar, aunque de inferior calidad, a las obtenidas con los TC convencionales de diagnóstico o simulación (Figura 15).

El uso de las imágenes CBCT: (a) permite reducir el margen de seguridad de los volúmenes de planificación de tratamiento a niveles óptimos, lo que redundará en una potencial disminución de la toxicidad

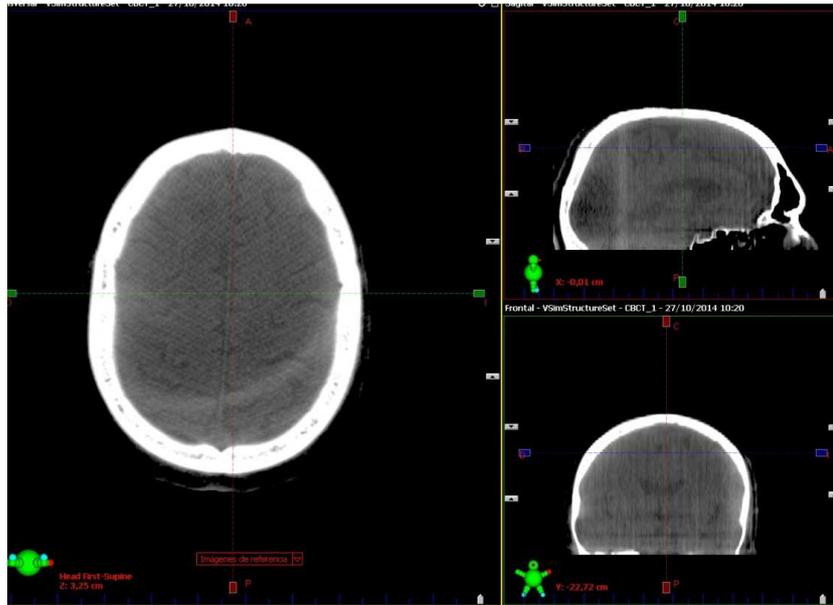


Figura 15. Ejemplo de imágenes CBCT de un paciente tratado con radiocirugía

y/o incremento de dosis; (b) proporciona un conocimiento preciso de la anatomía durante el tratamiento; y (c) posibilita la adaptación interactiva de la planificación, evaluando diariamente los cambios en el volumen tumoral y la respuesta a la radioterapia (Mell et al., 2008).

Puesto que este sistema es el dedicado para el control de posicionamiento de los pacientes, tanto convencionales como de radiocirugía, está sometido a un control de calidad periódico. Para ello empleamos el maniquí Pentaguide® (Modus Medical Devices, London, Canadá), que consiste en un cubo de lado 16 cm, en cuyo interior existen diversas esferas huecas de diámetros conocidos (Figura 16).



Figura 16.- Maniquí Pentaguide® (Modus Medical Devices Inc, London, Canadá)

Sistema de planificación de tratamientos

La planificación del tratamiento radioterápico se define como el proceso utilizado para determinar el número, orientación, tipo y características de los haces de radiación, con objeto de administrar una determinada cantidad de radiación, para conseguir el control o curación de un tumor (Frass et al., 1998). El Sistema de Planificación de Tratamientos (SPT) es la combinación de software y hardware necesaria para llevar a cabo la tarea de planificación de los tratamientos.

El cálculo de la distribución de dosis de los planes de tratamiento se realiza sobre las imágenes de TC del paciente obtenidas en el proceso de simulación. Sin embargo, las imágenes más adecuadas para la delineación tanto de las metástasis cerebrales como de los órganos críticos, son las provenientes de la resonancia magnética (RM), en concreto las imágenes con la secuencia T1 con contraste de gadolinio. En el SPT se realiza posteriormente el registro de las imágenes de TC con las de RM, de modo que podamos transferir directamente los contornos del GTV y OARs entre ambos conjuntos de imágenes (Figura 17).

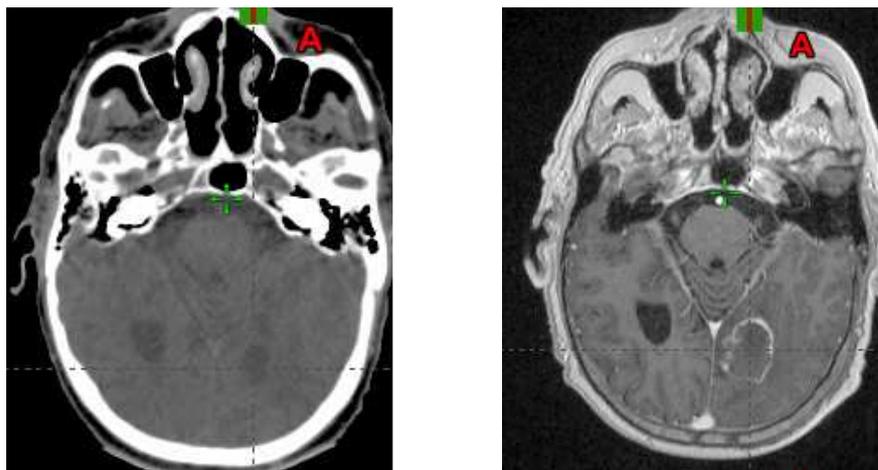


Figura 17. Imágenes de TC y RM, delimitación de GTV de una metástasis cerebral.

Una vez delimitado los volúmenes de interés, tal como se ha detallado anteriormente, se procede a la selección de los haces de tratamiento. En nuestro caso, empleamos para los tratamientos de radiocirugía campos VMAT.

La optimización de los campos VMAT se realiza en el planificador de tratamiento según el algoritmo específico que tiene en cuenta las restricciones técnicas del ALE (Otto, 2008). Al inicio de la optimización se establecen los objetivos, correspondientes al PTV, CTV y/o GTV, y las restricciones de los órganos críticos del plan de tratamiento (Figura 18).

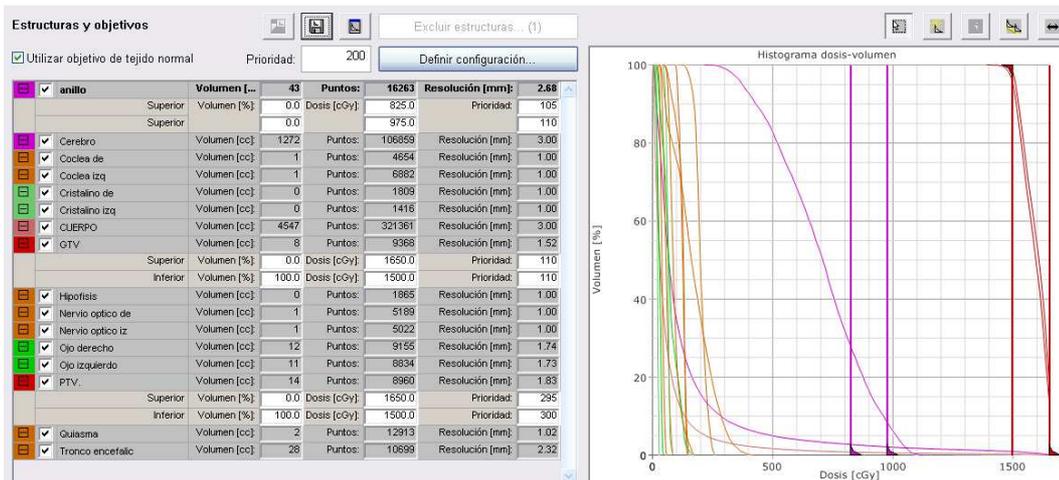


Figura 18. Pantalla de optimización de campos VMAT.

A través del proceso de optimización, el sistema cambia dinámicamente las variables disponibles (MLC, tasa de dosis y velocidad angular del brazo) de forma iterativa, a través de una función de penalización. Conforme se añade un nuevo punto de control, las variables dinámicas se interpolan entre puntos de control vecinos. Además, durante el proceso se tiene libertad para modificar los objetivos y restricciones del plan. Estas iteraciones están divididas en tres niveles de resolución, de modo que en cada nivel se incrementa el número de puntos de control (tratados como campos

estáticos), hasta alcanzar el valor máximo de 177. Para cada punto de control se obtiene una configuración del MLC, realizándose una interpolación lineal en los ángulos intermedios. El algoritmo empleado permite simultáneamente modular la forma del MLC, la tasa de dosis y la velocidad del brazo para cada ángulo del brazo de forma continua.

Tras la optimización se realiza el cálculo de dosis definitivo (Figura 19), empleando el algoritmo de cálculo de dosis denominado triple A (del inglés, *Anisotropic Analytical Algorithm*) y una resolución espacial de dosis, o rejilla de dosis, de 1,25 mm. Este algoritmo es preferible para el cálculo de dosis con técnicas de IMRT y VMAT frente a otros más sencillos (Bragg et al., 2008; Wang y Ding, 2014). Sin embargo, en presencia de grandes heterogeneidades y con gran variación de densidad, como es el caso del pulmón, se han descrito diferencias sensibles en el cálculo de la distribución de dosis (Kroon et al., 2013). Sin embargo, puesto que en el cerebro no existen variaciones significativas de densidad electrónica, podemos considerar que el algoritmo triple A es suficientemente preciso para el cálculo de dosis de radiocirugía cerebral con la técnica VMAT.

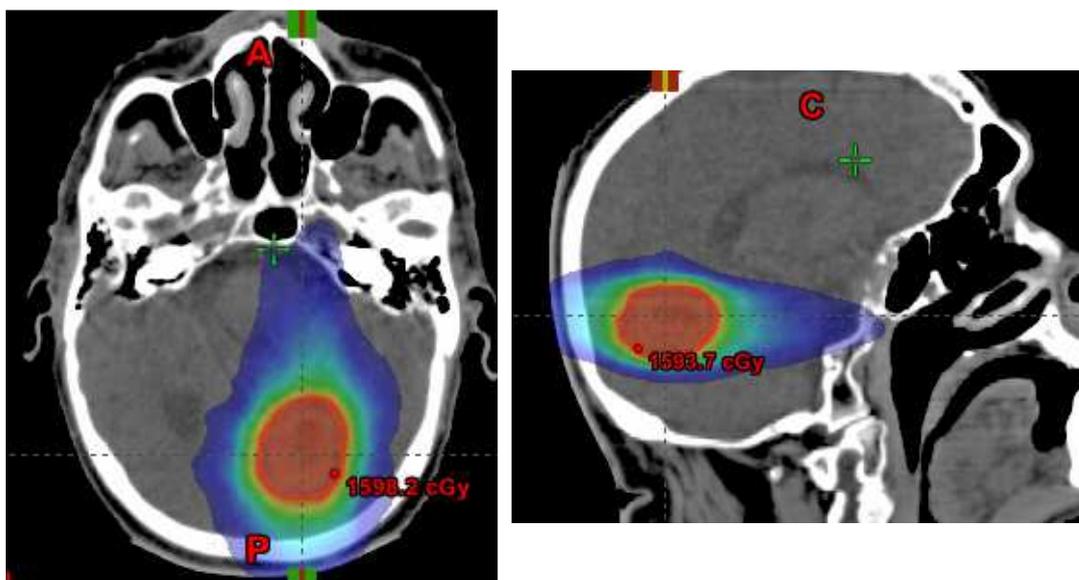


Figura 19. Distribución de dosis paciente con metástasis cerebrales

Diversos estudios realizados con nuestro SPT han mostrado que el algoritmo triple A es adecuado para su uso clínico junto con la técnica VMAT empleando tanto maniqués homogéneos como heterogéneos y antropomórficos (Serna et al., 2011; Puchades et al., 2013).

Finalmente, y tras el cálculo de la dosis final, se crean las curvas correspondientes del histograma dosis-volumen, para verificar que se cumplen los objetivos y limitaciones previstas en el plan de tratamiento.

Equipamiento para el control de calidad

Una de las dificultades primordiales en el diseño de un Programa de Control de Calidad (PCC) de los planes de tratamiento de nuevas técnicas, es el desconocimiento de todas las posibles causas de error que pueden aparecer. Por tanto, es necesario extremar la precaución y la prudencia cuando una nueva técnica de tratamiento comienza a ser empleada clínicamente. En el desarrollo de un PCC es útil separar el proceso completo de tratamiento en tres etapas secuenciales (Ezell et al., 2003): (a) cálculo independiente de dosis y unidades de monitor; (b) transferencia de la información desde el sistema de planificación a la unidad de tratamiento; y (c) administración de dosis. Cada uno de estos tres pasos tiene sus propias fuentes de error, y el PCC debe contemplar pruebas específicas para cada una de ellas. El PCC debe ser optimizado, considerando tanto la seguridad como la precisión, así como la carga de trabajo del equipo humano y el tiempo de ocupación de la unidad de tratamiento (Serna et al., 2013).

La primera etapa la llevamos a cabo empleando un software específico, distinto e independiente del sistema de planificación de tratamientos; y la segunda y tercera etapa la realizamos a través de dos tipos de medidas independientes:

- Medida de dosis absorbida puntual
- Medida de plano de distribución de dosis absorbida

Verificaciones dosimétricas

Cálculo independiente de la dosis absorbida

El cálculo independiente de dosis absorbida la realizamos con el software Diamond versión 5.01.02.131 (K&S Associates – PTW). Con este sistema se calcula, de forma redundante, el plan de tratamiento de los pacientes. Para ello el plan es exportado en formato DICOM (del inglés, *Digital Imaging and Communications in Medicine*), y es capturado automáticamente por Diamond. Un ejemplo de la pantalla general de Diamond se muestra en la Figura 20.

Previo a su uso clínico en el PCC, este software fue sometido a un plan de verificaciones, modelando el algoritmo con una serie de medidas experimentales básicas, diferentes a las usadas en el planificador de tratamiento (Stern et al., 2011); y en segundo lugar, mediante verificaciones experimentales tanto para los planes convencionales como para los planes VMAT (Mata et al., 2013; Mata et al., 2014).

El sistema Diamond emplea un algoritmo de cálculo para campos VMAT basado en el método de integración de Clarkson (Clarkson et al., 1941). Dicho algoritmo integra la radiación dispersada desde el cabezal del acelerador hasta el punto de cálculo, incluyendo el término fuente, la posición del filtro aplanador y la apertura del campo de radiación modificada por el MLC.

Las características dosimétricas del MLC se han modelado en función de los siguientes parámetros definidos en Diamond (Mata et al., 2013):

- Transmisión a través de las láminas individuales del MLC: 1,6 %.
- Porcentaje de transmisión inter-láminas del MLC: 1,6 %.
- Umbral de penumbra: 62,2 %.
- Pendiente de la penumbra del campo de radiación: 8.
- Distancia umbral para el cálculo de la transmisión del MLC: 8 cm.

- El coeficiente exponencial para ajustar los valores de transmisión en el extremo de cada lámina: 7,1.
- Ajuste de la cola de transmisión a través del extremo de la lámina: 0,130.

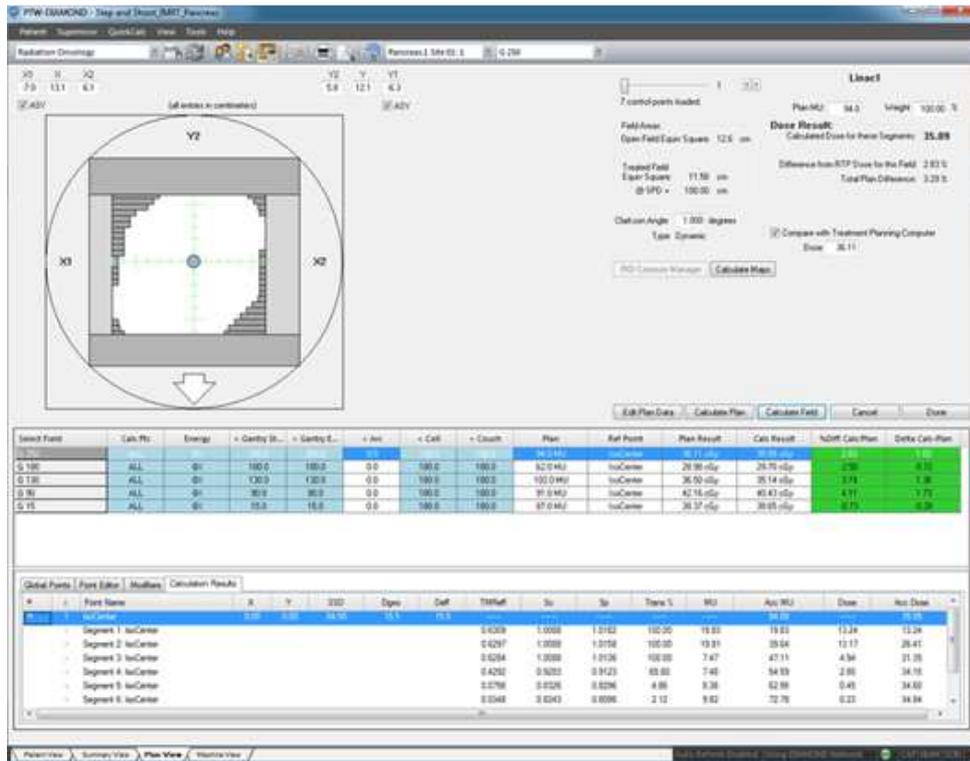


Figura 20. Pantalla principal de cálculo de Diamond (Physikalisch-Technische Werkstätten, Friburgo, Alemania)

Medida de dosis absorbida puntual

Debido a que normalmente la fluencia de radiación de los campos VMAT es altamente inhomogénea, se hace necesario el uso de cámaras de ionización de alta resolución espacial con el objeto de determinar con precisión la dosis absorbida puntual (Martens et al., 2000; Sánchez-Doblado et al., 2005). En el presente estudio hemos empleado la microcámara marca PTW y modelo Pin Point 31016 (Figura 21).



Figura 21. Micro cámara de ionización Pin Point y electrómetro UNIDOS-E. (Physikalisch- Technische Werkstätten, Friburgo, Alemania)

Dicha cámara tiene geometría cilíndrica, con un volumen sensible de $0,016 \text{ cm}^3$, radio 1,45 mm y longitud 2,9 mm. La pared está compuesta de 0,57 mm de PMMA y 0,09 mm de grafito, y el electrodo central es de aluminio con un diámetro de 0,3 mm. La cámara dispone de un certificado de calibración de dosis absorbida en agua, suministrado por un laboratorio de calibración certificado.

La colección de carga se realiza con un electrómetro marca PTW, modelo Unidos E (Figura 21), suministrando al mismo tiempo la polarización necesaria a la cámara de ionización, que es de +400 V. En las medidas experimentales, la microcámara se inserta dentro de un maniquí (QUASAR Verification Phantom, Modus Medical Devices, London, Canadá) de geometría cilíndrica de 25 cm de longitud y 20 cm de diámetro, compuesto de un material plástico (Figura 22). Mediante las marcas externas del maniquí, se alinea el centro de la microcámara

con los láseres de la sala, que nos indican la posición del isocentro mecánico del ALE.



Figura 22. Maniquí cilíndrico para alojamiento de cámara Pin Point. (Modus Medical Devices Inc, London, Canadá)

Finalmente, para corregir las medidas de carga experimentales en función de las condiciones ambientales, es necesario modificar el factor de calibración según la presión y temperatura de la sala a través del factor de corrección siguiente

$$F(P(\text{mbar}), T(^{\circ}\text{C})) = \frac{1013.2}{P} \cdot \frac{(T + 273.2)}{293.2} \quad (\text{Ecuación 22})$$

Por lo tanto, el dispositivo experimental para la medida de la dosis absoluta puntual se compone de: micro-cámara de ionización, electrómetro, maniquí, barómetro y termómetro.

Medida de la distribución planar de dosis absorbida

La verificación de los planes de tratamiento empleando un maniquí es considerado como una de las mejores soluciones actuales para verificar tanto el sistema de planificación de tratamientos como el funcionamiento de la unidad de tratamiento (van Esch et al., 2011).

En nuestro caso disponemos de una matriz de cámaras de ionización, PTW-729 (Array 729, PTW, Friburgo, Alemania), para determinar la distribución de dosis en un plano. La matriz está compuesta por 27 x 27 cámaras, con un área activa de 27 cm² (Figura 23). Las cámaras de ionización tienen geometría cúbica de 0,5 cm de lado (volumen sensible 0,125 cm³), están espaciadas 0,5 cm, y la distancia entre centro y centro de cámara es de 1,0 cm, y siendo polarizadas con +400 V. La pared de las mismas está compuesta de grafito y el material que las rodea es de un material plástico, polimetil metacrilato. Las dimensiones lineales de la matriz PTW-729 son de 2,2 x 30,0 x 42,0 cm³. El punto efectivo de medida de las cámaras está localizado a 0,5 cm de la superficie. Puesto que son cámaras abiertas, es necesario realizar corrección por presión y temperatura según la Ecuación 22. El sistema permite realizar medidas tanto en tasa de dosis como en dosis integrada.

El intervalo de dosis integrada que el sistema permite medir, está comprendido entre 200 mGy y 1000 Gy; y la tasa de dosis entre 500 mGy/min y 10 Gy/min, según especificaciones del fabricante. La matriz PTW-729 está calibrada en dosis absoluta en un haz de cobalto-60 en un laboratorio de dosimetría secundario.

Puesto que los planes VMAT irradian continuamente mientras gira el gantry, es necesario introducir la matriz PTW-729 en un maniquí especial (Octavius III, PTW, Friburgo, Alemania) para reducir la dependencia direccional de su respuesta (van Esch et al., 2007). Dicho maniquí tiene forma octogonal y está compuesto de poliestireno (densidad física 1,04 g/cm³ y densidad electrónica relativa 1,00). El

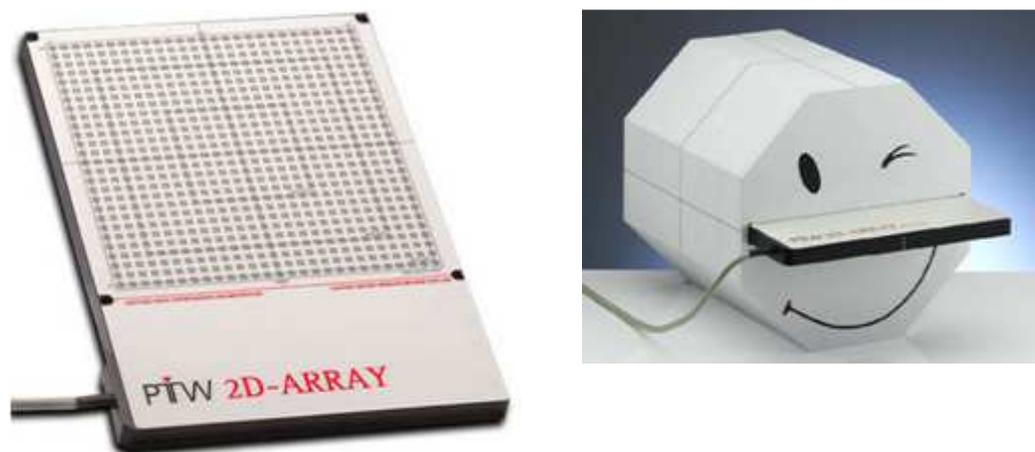


Figura 23. Matriz PTW-729 y maniquí Octavius. (Physikalisch-Technische Werkstätten, Friburgo, Alemania)

punto efectivo de medida se sitúa en el isocentro del ALE con ayuda de las marcas externas que tiene el maniquí (Figura 23).

Normalmente las metástasis cerebrales tienen un tamaño reducido, inferior a 3 cm. Para poder obtener un buen muestreo de la distribución de dosis medida debemos incrementar la resolución espacial de la matriz PTW-729. Con ayuda de unos separadores plásticos con un grosor de 5 mm, podemos desplazar la matriz dentro del maniquí, realizando 4 medidas consecutivas, y así duplicar la resolución espacial, pasando a tener medidas cada 5 mm en vez de cada 10 mm originales.

Se han realizado múltiples estudios mostrando la utilidad de la matriz PTW-729 en la verificación de planes de tratamiento, tanto IMRT como VMAT (Poppe et al., 2006; van Esch et al., 2007; Serna et al., 2011; Syamkumer et al., 2011; Serna et al., 2013).

Otra manera de determinar la dosis global acumulada en un plano consiste en la dosimetría portal electrónica, PDIP (del inglés, *Portal Image Dose Prediction*). Para ello hacemos uso del mismo sistema de adquisición de imágenes portales empleado para la verificación de los tratamientos radioterápicos. La diferencia con respecto al uso de la matriz PTW-729, aparte del sistema de detección,

es que el PDIP gira al mismo tiempo que el gantry, y por tanto la incidencia de la radiación es siempre perpendicular al plano de adquisición de dosis.

El detector de imágenes disponible consta de un panel de silicio amorfo, modelo as500, con 512x384 píxeles y 0,784 mm de tamaño de pixel, soportado por un brazo robótico, modelo Exact Arm (Varian, Palo Alto, California, EEUU.) (Figura 24). El haz de radiación incide sobre una pantalla de fósforo verde ($Gd_2O_2S:Tb$) y genera fotones ópticos, los cuales son absorbidos por fotodiodos, cuyas señales son leídas a través de un conversor analógico-digital. Finalmente, las señales pueden ser convertidas a mapas de dosis a través del proceso de calibración establecido por el fabricante.



Figura 24. Sistema de dosimetría portal (Varian Medical System, California, EEUU).

Verificaciones Geométricas

La precisión global del isocentro debido a la rotación de la mesa de tratamiento y del gantry debe ser evaluada, para garantizar la precisión geométrica de los tratamientos de radiocirugía (Schell et al., 1995). La tolerancia recomendada es que el isocentro de radiación debe estar contenido en una esfera de radio 1 mm (Klein et al., 2009). Para su realización se han empleado películas radiocrómicas.

III.2. MÉTODOS

III. 2. MÉTODOS

Tratamiento de radiocirugía de los pacientes con metástasis cerebrales en el Hospital Universitario Santa Lucía

El Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital General Universitario Santa Lucía, dispone de un sistema integral digital de manejo de la información relativa al historial médico de los pacientes. El sistema se llama Aria® y al igual que los aceleradores lineales es de la casa fabricante Varian (Palo Alto, California, EEUU). La versión de ARIA® actualmente disponible es la v10.0. El sistema dispone de una base de datos única donde, en el registro de cada paciente, se almacena tanto la información médica como dosimétrica, así como las imágenes radiológicas obtenidas en el curso del tratamiento radioterápico de su enfermedad.

Los pacientes se presentan al comité de tumores, dependiente de la localización y la especialidad correspondiente. Si en la escala ECOG (del inglés, *Eastern Cooperative Oncology Group*) (Oken et al.,

1982) es superior a 2 se evalúa la posibilidad de administrarle un tratamiento holocraneal con intención paliativa. En caso contrario, si el paciente tiene un ECOG inferior o igual 2, es subsidiario inicialmente de tratamiento de radiocirugía, independientemente del estado de la enfermedad extracerebral. Entonces se le solicita un estudio mediante RM para confirmar el número y tamaño de las metástasis cerebrales.

El tratamiento de RC se realiza cuando el número de metástasis es inferior a 4 y el tamaño máximo de cualquiera de ellas es inferior a 3 cm en su diámetro mayor. En caso contrario, se realiza tratamiento holocraneal y a los dos meses se evalúa mediante RM el estado de las metástasis. Si cumple el criterio de número y tamaño, se administra RC.

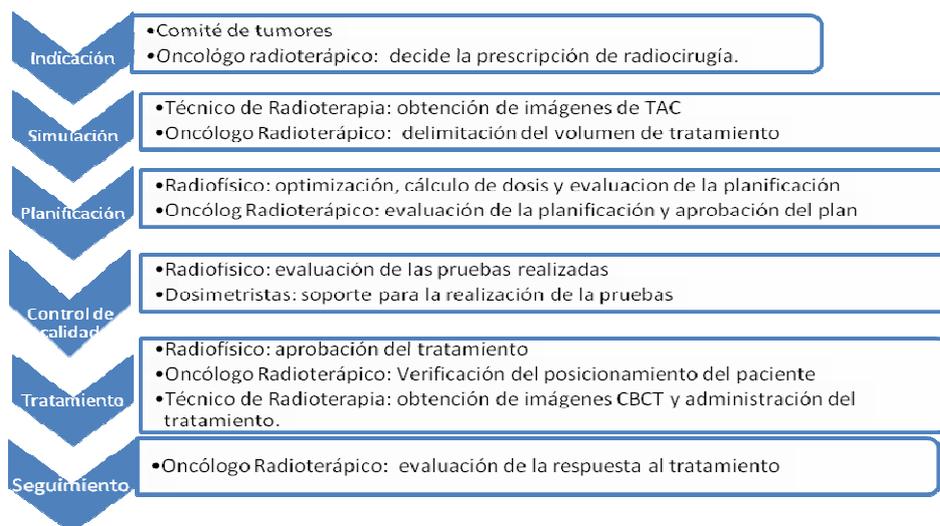
Por otro lado, cuando se presenta una metástasis única de más de 3 cm y es accesible quirúrgicamente, se indica cirugía si la enfermedad primaria está controlada. Posteriormente a la cirugía se valora la radioterapia holocraneal o del lecho quirúrgico. Por el contrario, si se descarta la cirugía se realizaría radioterapia holocraneal o local de la metástasis, con valoración mediante RM a los 2 meses para realizar RC sobre las metástasis restantes.

Para la planificación de RC se usan las imágenes de RM iniciales para delimitar con precisión el GTV (metástasis), tronco encefálico, quiasma óptico, nervios ópticos, cristalinos y ojos. El PTV se genera añadiendo un margen de 2 mm alrededor del GTV, para tener en cuenta tanto la posible extensión microscópica como las incertidumbres de posicionamiento del paciente.

En la puesta en tratamiento participa un oncólogo radioterápico, evaluando el posicionamiento del paciente a través de las imágenes del CBCT. Si existe un desplazamiento superior a 4 mm o la rotación del paciente es superior a 1 grado, se reposiciona el paciente y se realiza un nuevo CBCT. En caso de continuar con discrepancias importantes, se evalúa la repetición de la máscara inmovilización, con el

consiguiente reinicio del proceso de simulación y planificación del tratamiento.

La dosis de radiación es prescrita por el oncólogo radioterápico, en el intervalo entre 12 Gy y 20 Gy, dependiendo: de los tratamientos previos, del número de metástasis, volumen de cada una de ellas, localización de la metástasis y estado general del paciente.



Optimización de la técnica de tratamiento de radiocirugía

Planificación de tratamiento

En radioterapia convencional la selección del número y orientación de los campos de tratamiento viene dictada por la forma, tamaño y localización del PTV con respecto de los órganos críticos circundantes. Es una tarea donde el técnico de planificación emplea la experiencia acumulada en casos similares, pues es relativamente sencillo intuir la forma de la distribución de dosis. Sin embargo, con las técnicas IMRT, donde la fluencia de los haces puede adquirir forma muy variable, no es posible que el usuario tenga una idea aproximada de cómo se va a distribuir la dosis, ni cuál es el número más adecuado de haces o la orientación de los mismos.

Se han hecho diversos estudios sobre la disposición óptima de campos VMAT en los tratamientos de radiocirugía. El uso de un solo

arco, con la mesa de tratamiento posicionada en la posición neutra, parece que no es la técnica más adecuada, puesto que no es capaz de proteger adecuadamente los órganos críticos que están en el mismo plano de rotación que el PTV (Wolff et al., 2010). El empleo de arcos no coplanares, conseguidos mediante el giro de la mesa de tratamiento, proporcionan distribuciones de dosis de alta calidad, disminuyendo al mismo tiempo la dosis al cerebro sano (Audet et al., 2011).

En la Tabla 3 se muestra la técnica de tratamiento desarrollamos para el tratamiento de metástasis cerebrales, donde se han optimizado tanto el recorrido de los arcos, para evitar colisiones con el paciente o la mesa de tratamiento, como la orientación de los giros, para disminuir el tiempo total de tratamiento. En todos los campos VMAT se emplean la energía de rayos X de 6 MV y la tasa máxima de dosis disponible de 600 UM/min. El giro de colimadores se establece inicialmente en 30°, aunque puede variarse para incrementar la protección de algunos órganos críticos o para optimizar la distribución

Arco	Giro de mesa	Angulo de inicio	Angulo de fin	Sentido
1	60°	30°	181°	Horario
2	30°	30°	181°	Horario
3	0°	181°	179°	Antihorario
4	330°	330°	179°	Antihorario
5	300°	330°	179°	Antihorario

Tabla 3. Técnica de tratamiento para metástasis cerebrales en el Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena.

de dosis en el caso de que se realice el tratamiento simultáneo de varias metástasis cerebrales.

La elección de la posición y el número de isocentros depende del número de metástasis que vayan a ser tratadas. En el caso de una única metástasis, se emplea un único isocentro y se coloca en el centro del PTV. En el caso de existir varias metástasis, depende de la localización relativa entre ellas la decisión de usar un solo isocentro para el tratamiento conjunto de ambas, o el uso de un isocentro para cada una de ellas. Aunque es preferible el uso del mínimo número de isocentros, pues con ello se consigue reducir sustancialmente el tiempo de tratamiento, la distribución de dosis mejora con el uso de varios isocentros. En el caso de múltiples isocentros, la planificación adquiere mayor complejidad, pues se debe tener en cuenta que cada PTV es irradiado no solamente por su propio isocentro, sino también por la radiación de entrada o de salida de los otros isocentros de la planificación. En consecuencia, la selección del número y posición de los isocentros de tratamiento, es un balance entre el tiempo total de tratamiento y la calidad de la distribución de dosis, que debe ser valorada con cada paciente concreto.

Durante el proceso de optimización de la planificación se genera un volumen de optimización, consistente en un anillo que va desde 3 mm del límite del PTV hasta 10 mm de distancia. Este volumen se emplea para incrementar el gradiente de dosis alrededor del PTV, y por tanto contribuye a disminuir la dosis al cerebro sano (Audet et al., 2011).

Minimización de dosis en órganos de riesgo

Con el objeto de minimizar la dosis en los órganos de riesgo, fundamentalmente en el cerebro sano, investigamos la influencia del gradiente de dosis en función de la homogeneidad de dosis dentro del PTV (Serna et al., 2014a).

De la base de datos de pacientes, se seleccionaron 10 pacientes con metástasis únicas, donde el volumen de PTV estuvo comprendido entre 1,1 cm³ y 15 cm³, con una mediana 8,2 cm³. La homogeneidad de dosis dentro del PTV se puede controlar durante el proceso de

optimización, añadiendo objetivos, en formato dosis-volumen, tales como la dosis mínima de recubrimiento y la dosis máxima en el PTV. Para cada paciente se generaron cuatro planes de tratamiento diferentes, manteniendo en todos ellos la dosis mínima de recubrimiento y modificando la dosis máxima dentro del PTV. El número de campos VMAT, angulación y giro de mesa de tratamiento, empleados en todas las planificaciones son los indicados en la Tabla 3.

Los objetivos de dosis mínima establecidos en la planificación son: que al menos el 99 % del PTV y el 100 % del GTV deben estar cubiertos por la isodosis de prescripción (los parámetros del histogramas son $V_{100\%}(\text{PTV}) \geq 99 \%$ y $V_{100\%}(\text{GTV}) = 100 \%$, correspondientemente). En cuanto a la dosis máxima, se permite la variación del 5 %, 10 %, 20 % y 30 % de la dosis prescrita dentro del PTV, resultando los planes de tratamiento correspondientes; el resto de restricciones de tejidos sanos son iguales para los cuatro planes.

Tras el proceso de optimización de los cuatro planes, se calcula la dosis definitiva empleando una rejilla de dosis de 1,25 mm y el algoritmo triple A. A partir de las curvas del histograma dosis-volumen del PTV y del tejido sano, se evalúan los siguientes índices dosimétricos:

- El índice de conformación de Paddick, según la Ecuación 6.
- El índice de homogeneidad, según la Ecuación 8.
- El índice de gradiente de Paddick, según la Ecuación 11.
- Los parámetros del histograma dosis volumen $V_{10\text{Gy}}$ y $V_{12\text{Gy}}$ correspondientes al cerebro sano.
- El número total de unidades de monitor, para evaluar la eficiencia de dosis.

Posicionamiento del paciente guiado por la imagen

En los tratamientos de radiocirugía, que no disponen de marco de fijación rígido, es necesario realizar una verificación del posicionamiento del paciente con el sistema de inmovilización

empleado, en nuestro caso máscara termoplástica, antes del inicio del tratamiento. Se emplean las imágenes CBCT obtenidas con el OBI para verificar que el paciente está alineado con respecto de las imágenes de simulación.

Puesto que interesa obtener imágenes poco ruidosas y sin artefactos, hemos modificado el protocolo por defecto que tiene Varian para imágenes de cráneo, incrementado el número de imágenes proyectadas y la corriente del tubo de rayos X. De este modo, aunque se incrementa significativamente la dosis de radiación al paciente debido al CBCT, es insignificante comparada con la dosis de radiación que recibirá posteriormente en su tratamiento.

Una vez inmovilizado al paciente sobre la mesa de tratamiento (en la posición de 0 grados) se realiza una adquisición CBCT. Mediante un software específico, se realiza el registro de imágenes con respecto a las imágenes de simulación, dando como resultado una serie de desplazamientos y rotaciones de la mesa de tratamiento (Figura 30). El registro de imágenes se realiza inicialmente de forma automática, aunque después es revisado por el oncólogo radioterápico responsable y cabe la posibilidad de modificar manualmente los desplazamientos. Finalmente, una vez aprobados dichos desplazamientos, se procede de forma remota, desde el puesto del control, a ajustar la posición de la camilla de tratamiento y dar comienzo la irradiación.

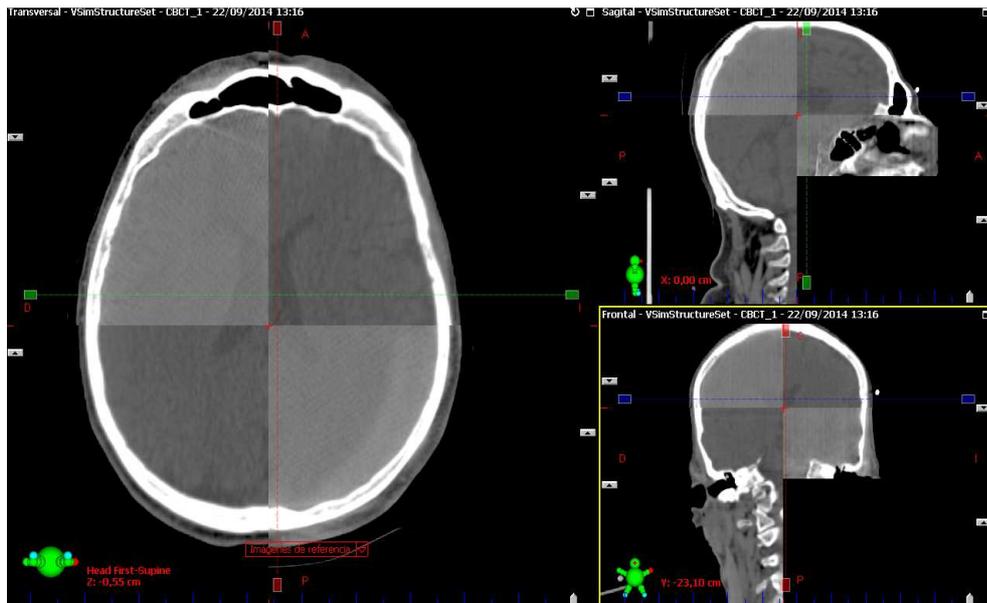


Figura 30. Registro de imágenes CBCT y TC de simulación..

Estudio comparativo de planificación

VMAT vs arco terapia conformacional 3D

Se han seleccionado 16 pacientes de nuestra base de datos de pacientes tratados de metástasis cerebrales con radiocirugía en una única sesión de tratamiento con VMAT, con un volumen mediano de PTV de $8,0 \text{ cm}^3$ ($0,59 \text{ cm}^3$ - $42,3 \text{ cm}^3$), para realizar un estudio dosimétrico comparativo con respecto a la técnica de arco terapia dinámica conformacional 3D (3D-DCA, del inglés *Dynamic Conformal Arc therapy*).

La técnica 3D-DCA consiste en la adaptación del MLC al PTV, con un margen de 2 mm, durante la rotación del gantry. Se emplean 5 arcos no coplanares con los mismos giros de gantry y de mesa de tratamiento que los empleados en la técnica VMAT, según la Tabla 3, y asignándose el mismo peso de dosis para todos los arcos. Esta planificación de tratamiento se realiza mediante planificación directa, esto es, no se hace optimización inversa de los campos. El algoritmo y el tamaño de rejilla de cálculo de cálculo de dosis fueron los mismos que los empleados en la técnica VMAT.

La dosis prescrita a los pacientes en los tratamientos de radiocirugía varió entre 12 y 20 Gy, dependiendo del volumen de las lesiones, su número y de las condiciones clínicas del paciente. Para poder comparar consistentemente los resultados en todos los pacientes, todas las planificaciones se prescriben a la dosis de 18 Gy, de modo que el 100 % del volumen de PTV recibe al menos el 99 % de la dosis prescrita.

Influencia del tamaño de colimador multiláminas en la calidad de los tratamientos

Durante el proceso de puesta en marcha clínica del acelerador lineal y del sistema de planificación de tratamientos, es necesario modelar el MLC de manera precisa, ajustando los parámetros de transmisión de radiación en función de las medidas experimentales. Los parámetros del MLC que usamos clínicamente fueron previamente determinados por Serna et al. (2011), siendo la transmisión 1,6 % y el gap dosimétrico de 1,8 mm.

En el caso de campos estáticos, donde el MLC se ajusta a la forma del PTV con un determinado margen, el tamaño de lámina es un factor determinante en la calidad de la conformación, pues cuanto menor sea el ancho de lámina mejor se podrá adaptar la radiación a la forma del PTV (Dobbs, et al., 1999). Sin embargo, con el uso de técnicas de IMRT, donde se generan distribuciones de dosis a partir de planificación inversa, no es fácil predecir la influencia del ancho de lámina en la distribución final de dosis.

Para evaluar la influencia del ancho de lámina en la distribución de los tratamientos de radiocirugía, se modeló en el sistema de planificación de tratamiento un segundo MLC con un ancho de lámina de 2,5 mm en todas sus láminas, correspondiente al modelo de MLC de Varian High Definition. Los datos dosimétricos correspondientes a este MLC fueron tomados de la bibliografía (Matuszak et al., 2010), siendo 1,2 % la transmisión y 0,4 mm el *gap* dosimétrico.

Para evitar la introducción de un sesgo por parte del operador que realiza la optimización VMAT con los dos tipos de MLC, se fijan las restricciones, objetivos y prioridades del PTV y OAR al inicio del proceso de optimización, y no son modificados en el transcurso de la misma.

Comparación entre planificaciones y análisis estadístico

La comparación entre las planificaciones VMAT y 3D-DCA, y empleando los dos tipos de MLC, de 5 mm y de 2,5 mm, se realiza a través de 4 índices dosimétricos y 3 índices radiobiológicos. Los índices dosimétricos fueron: el índice de conformación de Paddick (Ecuación 6), el índice de gradiente (Ecuación 11), el índice de homogeneidad (Ecuación 8) y el porcentaje de volumen que recibe una dosis superior a 2 Gy (V_{2Gy}), obtenido de la curva del histograma dosis-volumen. En cuanto a los índices radiobiológicos empleados fueron: la probabilidad de complicaciones de tejido sano (NTCP, Ecuación 20), la probabilidad de control tumoral (TCP, Ecuación 17) y la probabilidad de control tumoral sin complicaciones (UTCP, Ecuación 21).

Para determinar la existencia de diferencias entre los índices de las diferentes planificaciones, se emplea el test estadístico de rangos con signos de Wilcoxon. Este test, es una prueba no paramétrica que compara dos muestras relacionadas. Se considera que la diferencia es significativa cuando p es inferior a 0,05 ($p < 0,05$). La diferencia con respecto a la prueba t de Student, es que no necesita la condición de normalidad de las muestras (Martín y Luna, 2004a).

La correlación entre los distintos índices se realiza con el test de correlación rho de Spearman. Este test, está basado en la asignación de rangos a los valores de las variables, y es válido para cualquiera que sea la distribución de las dos variables implicadas, es decir, es un test de asociación no paramétrico. La única condición es que la relación entre ambas variables debe tener un comportamiento monótono (Martín y Luna, 2004b). Se considera que la diferencia es significativa cuando p es inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

Control de calidad de los tratamientos de radiocirugía. Verificaciones dosimétricas

Una vez que el plan de tratamiento ha sido aprobado para su tratamiento se procede a realizar el protocolo de control de calidad, que consiste en la realización de cuatro pruebas independientes: (a) cálculo de dosis redundante; (b) medida de fluencia con dosimetría portal electrónica; (c) medida de un plano de dosis, con matriz de cámaras de ionización; y (d) medida de dosis puntual. Una vez que todas las pruebas se han realizado con resultado favorable, se puede proceder al tratamiento del paciente con el plan previsto.

Cálculo de dosis redundante

El procedimiento para el cálculo de dosis redundante independiente se realiza siguiendo los siguientes pasos:

- en el sistema de planificación de tratamientos, el plan es recalculado considerando todo el paciente con densidad homogénea, tomándose inicialmente el isocentro de tratamiento como punto de referencia de dosis;
- se exporta el plan de tratamiento, así como la estructura correspondiente a la superficie del cuerpo del paciente, al software Diamond, mediante el protocolo DICOM;
- en Diamond, para cada campo VMAT, se realiza un cálculo de la dosis en el punto de referencia de dosis, teniendo en cuenta para cada uno de los puntos de control de dosis la distancia fuente superficie y la profundidad el punto de referencia de dosis;
- se calcula la desviación con respecto al valor calculado en el SPT, según la expresión

$$Desv(\%) = \left(1 - \frac{d_D}{d_E}\right) \cdot 100 \quad (\text{Ecuación 22})$$

siendo d_D la dosis calculada en Diamond y d_E la dosis calculada en el SPT.

- si el valor de la desviación es inferior al $\pm 4 \%$, consideramos que cumple la prueba. Este valor de referencia se determinó teniendo en cuenta el valor medio y la desviación estándar de las desviaciones en el proceso de validación del software Diamond antes de su uso clínico (Mata et al., 2013);
- en el caso de que la desviación sea superior al valor límite del 4% , se revisa la selección del punto de referencia de dosis. Cuando este punto se encuentra en zonas de muy elevado gradiente de dosis, es aconsejable cambiarlo a otra localización donde la dosis sea más homogénea, para evitar problemas de interpolación (Mata et al., 2013). Si finalmente no se encuentra justificación a la desviación, se tiene en cuenta el resto de pruebas de control de calidad para aceptar o rechazar el plan.

Sistema de dosimetría portal electrónica

A partir del plan de tratamiento aprobado se genera en el SPT la imagen de dosis sumada para todos los ángulos, a una distancia de 100 cm correspondiente con el isocentro del ALE. De este modo, tenemos la contribución de todo el campo VMAT colapsado sobre un único plano perpendicular al haz de radiación. Puesto que el plan de radiocirugía se compone de campos no coplanares con giro de mesa, indicamos al sistema que corrija la posición a cero grados. Este cambio no repercute en la distribución de dosis final, pues no afecta a ningún parámetro dosimétrico de los haces de radiación. Posteriormente, en el acelerador colocamos el sistema de imagen portal a 100 cm, irradiamos cada uno de los campos de tratamiento, y almacenamos la imagen individual de cada uno de ellos por separado. El método de comparación de distribuciones planares de dosis se realiza empleando el índice gamma (Low et al., 1998).

Matriz de cámaras de ionización

Para poder conocer la distribución de dosis en el plano donde se sitúa la matriz PTW-729, es necesario disponer previamente de una imagen radiológica del maniquí Octavius. Para ello, se escanea previamente el maniquí y en el sistema de planificación de tratamientos se crea un paciente artificial donde se almacenan las imágenes de TC (Figura 26). Posteriormente, y una vez aprobado el plan de tratamiento, los campos son exportados a este maniquí y se realiza el cálculo de dosis de todo el plan. Se selecciona el plano correspondiente al punto efectivo de medida de la matriz PTW-729, y se exporta la distribución de dosis de dicho plano en formato DICOM para su posterior análisis.

En el ALE, el maniquí Octavius se alinea con el isocentro con ayuda de los láseres de la sala y las marcas externas del maniquí. Puesto que las cámaras de ionización son abiertas, es necesario que tengan un tiempo de estabilización antes de ser usadas. Previo a su uso, se dispara un campo que cubre todas las cámaras de ionización con 500 UM para estabilizar la electrónica. Así mismo, puesto que tanto las cámaras monitoras del acelerador pueden presentar pequeñas desviaciones diarias (inferior a 1 % en tres meses) así como las propias cámaras de la matriz PTW-729, se emplea un campo de calibración $10 \times 10 \text{ cm}^2$ y las unidades de monitor necesarias para obtener 2 Gy en la cámara central (161 UM). Posteriormente, con este valor se modifica *ad hoc* la medida de la distribución de dosis del plan de tratamiento antes de compararla con la distribución de dosis calculada por el SPT.

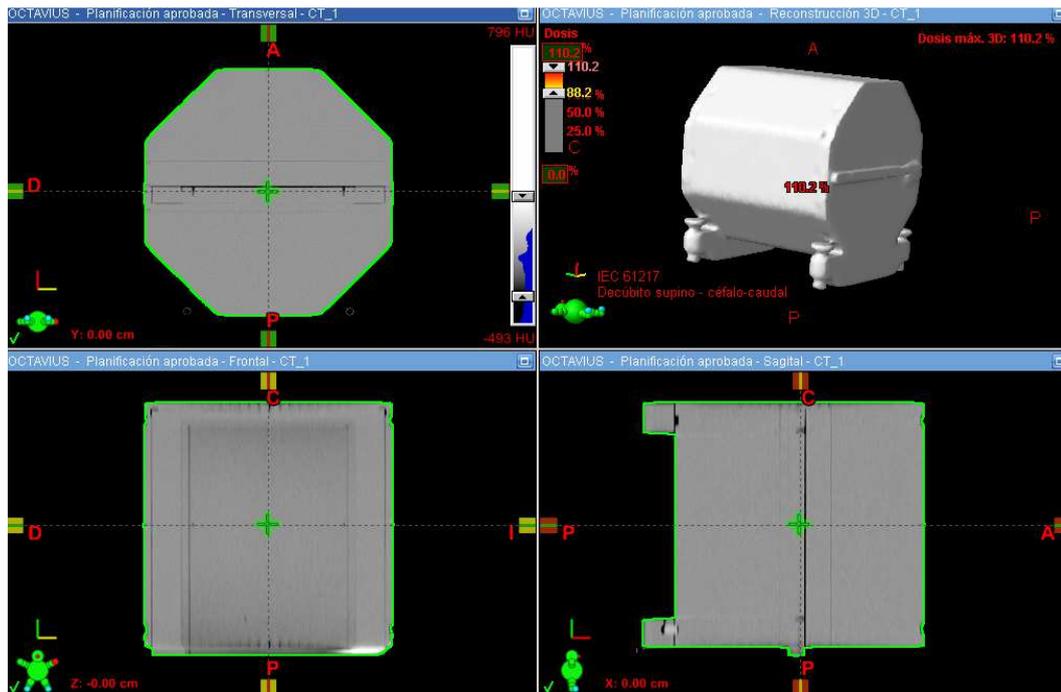


Figura 26. Maniquí Octavius TC visto en el sistema de planificación de tratamiento Eclipse v10.0 (Varian Medical System, California, EEUU)

Comparación de distribución de dosis mediante índice gamma

Para comparar dos distribuciones de dosis hemos empleado el índice gamma (Low et al., 1998). Definimos la distribución de referencia a la obtenida en el SPT y la distribución a evaluar a la medida experimentalmente, bien a través del EPID o de la matriz PTW-729. El procedimiento original propuesto supone que ambas distribuciones son continuas. Sin embargo, nuestras imágenes son siempre discretas, por lo que se debe cumplir que el tamaño de pixel debe ser pequeño comparado con los criterios de aceptación. Una solución para este problema consiste en la interpolación lineal, aunque puede presentar problemas en zonas de alto gradiente de dosis. En el caso de la matriz PTW-729, donde las cámaras están espaciadas cada 10 mm, tiene relevancia, y sobre todo por el pequeño tamaño del PTV. Es por ello por lo que en nuestras medidas hemos duplicado la resolución espacial. En el caso del EPID el problema no es importante, puesto que la resolución es de 0,784 mm.

La comparación basada en el índice gamma depende de dos parámetros: (a) diferencia de dosis, ΔD_M , y (b) distancia hasta el acuerdo más cercano, Δd_M (Low et al., 1998). A partir de estos parámetros se calcula el índice gamma de cada punto de la distribución de dosis según la expresión

$$\gamma(r) = \min \left(\sqrt{\frac{\Delta r^2}{\Delta d_M^2} + \frac{\Delta D^2}{\Delta D_M^2}} \right) \quad (\text{Ecuación 23})$$

donde Δr es la distancia entre el punto de referencia y el de comparación, y ΔD es la diferencia de dosis entre las dos distribuciones en el punto de referencia.

Consideramos que la prueba ha sido pasada con éxito cuando el porcentaje de puntos que cumplen el criterio gamma, $\gamma(r) \leq 1$ con parámetros ($\Delta d_M = 3$ mm y $\Delta D_M = 3$ %) , es superior al 95 % (Figura 27)

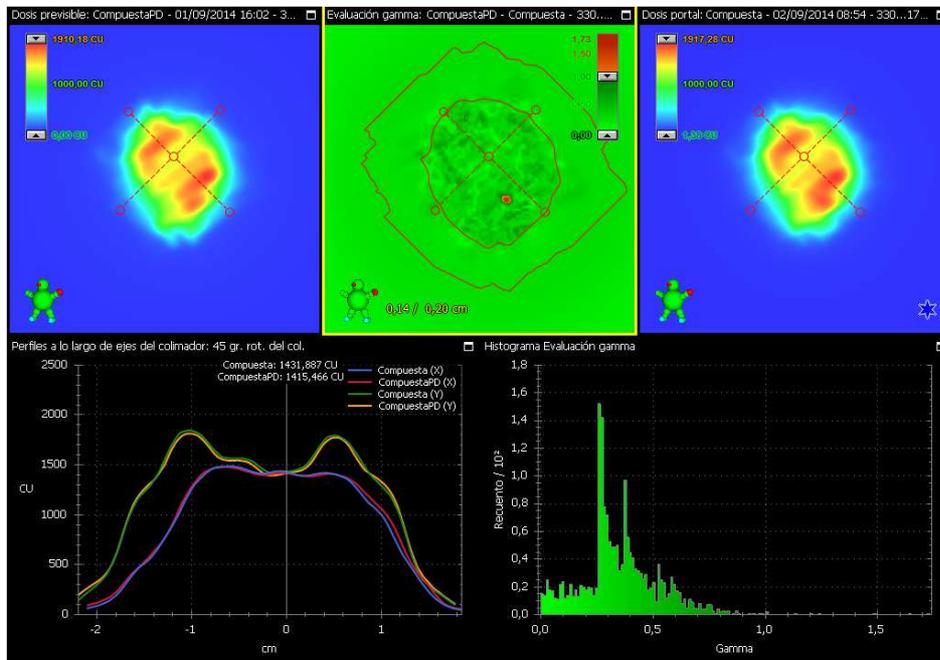


Figura 27. Distribución planar de dosis medida con sistema de imagen portal electrónica, y análisis del índice gamma.

Medida puntual de dosis con micro cámara de ionización

Se procede de forma similar al uso de la matriz PTW-729. Así pues, el maniquí cilíndrico Quasar[®] (Modus Medical Devices, London, Canadá) es previamente escaneado en un TC y las imágenes radiológicas son almacenadas en un paciente virtual (Figura 28). El plan de tratamiento se exporta a dicho maniquí, teniendo la precaución de situar el isocentro coincidente con el punto efectivo de la cámara PinPoint, y el plan completo es recalculado. Se registra la dosis obtenida en el punto efectivo de la cámara de ionización.

En el acelerador se dispone el maniquí con ayuda de los láseres de la sala. Para que tanto la cámara PinPoint como la electrónica se estabilice, se realiza un disparo de 1000 UM, y después, se emplea un campo 10 x 10 cm² y 100 UM, en proyección anteroposterior y posteroanterior para modificar *ad hoc* según la calibración del acelerador. La lectura resultante, modificada por las condiciones ambientales de la sala según la Ecuación 22, se compara con el valor calculado en el SPT según la siguiente expresión

$$Desv(\%) = \left(1 - d_{PP}/d_E\right) \cdot 100 \quad (\text{Ecuación 23})$$

siendo d_{PP} la dosis medida por la microcámara y d_E la dosis calculada en el punto de referencia por el SPT.

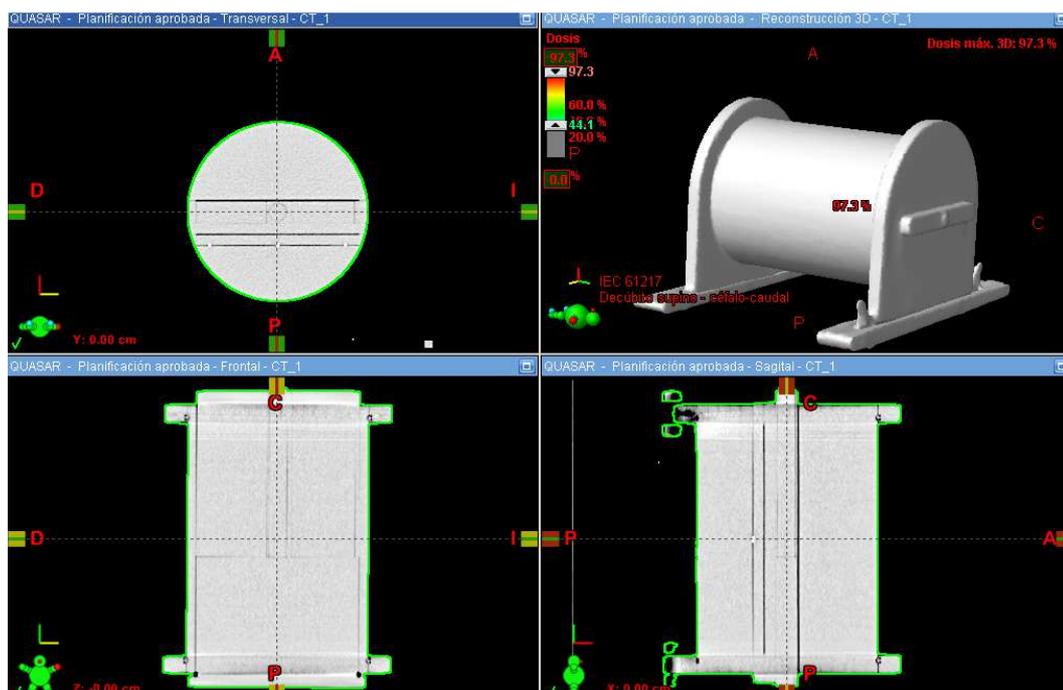


Figura 28. Imágenes de TC del maniquí Quasar® (Modus Medical Devices, London, Canadá).

Verificaciones geométricas

El isocentro de radiación se caracteriza mediante la intersección del eje de giro del gantry con el eje de giro de la mesa y de los colimadores (Schell et al., 1995). En este apartado verificamos tanto la rotación de la mesa de tratamiento como el giro de gantry. Ambos puntos de rotación deben coincidir en 1 mm (Klein et al., 2009). Además, puesto que empleamos el CBCT como posicionador del paciente, es necesario verificar que tiene una incertidumbre máxima de 1 mm. En este apartado verificamos tres aspectos:

- El giro isocéntrico de la mesa: colocamos el gantry a cero grados, y marcamos sobre un papel milimetrado fijado sobre la mesa de tratamiento, la proyección del centro del campo luminoso. Giramos la mesa de tratamiento y vamos marcando la posición del centro de campo. La tolerancia que tenemos establecida para esta prueba es que la distancia máxima entre todos los puntos marcados debe ser inferior a 1 mm;
- El isocentro de radiación: el procedimiento para la medida del tamaño del isocentro de radiación con películas radiográficas o

radiocrómicas se detalla en la literatura (Arregui, 2010). Colocamos una película radiocrómica vertical entre dos láminas de metacrilato sobre la mesa de tratamiento, donde previamente hemos marcado la intersección de los láseres en la película radiocrómica, e irradiamos con un campo estrecho para formar el patrón típico de estrella que puede verse en la Figura 29. Se determina el eje de cada haz de radiación como el centro del campo. La incertidumbre del isocentro de radiación se define como el diámetro del círculo que toca todos los ejes (Figura 29), y la posición del isocentro de radiación respecto de los láseres se determina como la distancia del centro del círculo del isocentro al punto marcado como isocentro mecánico (correspondientes al centraje de los láseres de la sala). Para el análisis se hace uso de un programa de distribución gratuito, *Starshot Analyzer*, disponible en la dirección de internet <http://ultravioletcatastrophe.info> a fecha 10 de septiembre de 2014.

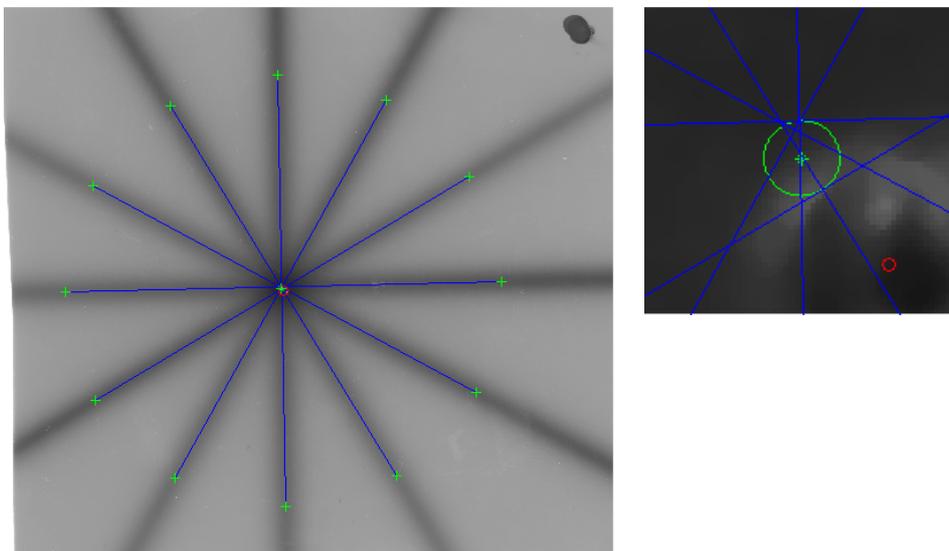


Figura 29. Estrella y resultado del programa isocentro de radiación. Diámetro del isocentro 0,3 mm, distancia centro del isocentro al laser 0,55 mm.

- Precisión del CBCT: on el maniquí Pentaguide[®] (Modus Medical Devices, London, Canadá) verificamos: (i) que el centro de la imagen obtenida coincide con el isocentro del acelerador; y (ii) que colocando el maniquí descentrado en una cantidad bien

definida, según las marcas superficiales del maniquí, el sistema de forma automática es capaz de mover la mesa de tratamiento de forma que vuelva a posicionar el centro del maniquí en el isocentro del acelerador. Ambas pruebas tienen una tolerancia de 1 mm.

Evaluación del control local de las metástasis y de la supervivencia global de los pacientes

El análisis de la supervivencia de los pacientes se realiza según el modelo de supervivencia de Kaplan-Meier (Kaplan y Meier, 1958). La evaluación de respuesta al tratamiento se realiza con RM y exploración física a los 3 meses de la administración del tratamiento de radiocirugía. La respuesta tumoral fue evaluada a partir de la imagen radiológica de acuerdo con el RECIST 1.1 (Eisenhauer et al., 2009), y clasificado según una de las cuatro posibilidades siguientes: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), progresión de la enfermedad (PE) y enfermedad estable (EE). El control local se califica cuando hay ausencia de progresión. En el caso de pacientes con más de una metástasis se evalúa el control local para cada una de ellas.

Para conocer la fecha de último seguimiento o fallecimiento se hace uso de la historia clínica electrónica hospitalaria del Servicio Murciano de Salud.

En nuestro estudio haremos la clasificación según este índice y compararemos la supervivencia global de los pacientes con los valores publicados con la bibliografía.

Usamos el procedimiento de estratificación recomendado por la RTOG (Sperduto et al., 2014), consistente en la asignación de un índice pronóstico, GPA (del inglés, *Graded Prognostic Assessment*) en función de la histología del paciente, su índice de Karnofsky, edad, número de metástasis y enfermedad extracraneal (Tabla 5).

	Factores pronóstico significantes		Criterio de puntuación			
NSCLC/SCLC/resto		0	0,5	1		
	Edad	>60	50-60	<50		
	KPS	<70	70-80	90-100		
	ECM	Presente	---	Ausente		
	Nº metástasis craneales	>3	2-3	1		
Melanoma/renal		0	1	2		
	KPS	<70	70-80	90-100		
	Nº metástasis craneales	>3	2-3	1		
Mama		0	0,5	1,0	1,5	2,0
	KPS	<50	60	70-80	90- 100	n,a.
Gastrointestinal	Subtipo	Basal	n.a.	LumA	HER2	Lumb
	Edad	>60	<60	n.a.	n.a.	n.a.
		0	1	2	3	4
	KPS	<70	70	80	90	100

Tabla 5. Evaluación del índice GPA.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

Las publicaciones que se presentan en esta memoria de Tesis doctoral por compendio de publicaciones son las siguientes:

PUBLICACIÓN 1:

Título: Dosimetric study of the AAA algorithm for the VMAT technique using an anthropomorphic phantom in the pelvic region

Autores: Vicente Puchades, Alfredo Serna, Fernando Mata-Colodro, David Ramos-Amores, Emilio Casal, Miguel Alcaraz

Revista: *Journal of Radiotherapy in Practice* (2015) doi: 10.1017/S1460396914000508

URL:

<http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=9669274&fileId=S1460396914000508>

1 **Original Article**

2 Dosimetric study of the AAA algorithm for the VMAT technique
3 using an anthropomorphic phantom in the pelvic region

4 **Q2** Vicente P. Puchades^{1,*}, Alfredo S. Bernal¹, Fernando M. Colodro¹, Davis R. Amores¹,
5 Emilio C. Zamorano², Miguel A. Baños³

6 ¹Department of Medical Physics, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, España, ²Centro Nacional de
7 Dosimetría (CND), Valencia, España, ³Departamento de Radiológica y Medicina Física, Facultad de Medicina,
8 Universidad de Murcia, Murcia, España

9 **Q4** (Received 7th October 2014; revised 11th November 2014; accepted ■ ■)

10 **Abstract**

11 *Purpose:* The objective of this work was to investigate the accuracy of AAA dose calculation algorithm for
12 RapidArc volumetric modulated technique (VMAT) in the presence of anatomical heterogeneities in the
13 pelvic region.

14 *Material and methods:* An anthropomorphic phantom was used to simulate a prostate case, delineating
15 planning target volumes (PTVs) and organs at risk. VMAT plans were optimised in eclipse (v10.0) treatment
16 planning system (TPS). The dose distributions were calculated by the AAA dose calculation algorithm. A total
17 of 49 thermoluminescent dosimeters were inserted into the anthropomorphic phantom and dose
18 measurements were compared with the predicted TPS doses.

19 *Results:* The average dose variation was –1.5% for planning target volume corresponding to the prostate
20 and –0.3% for planning target volume corresponding to the pelvic nodes, –0.2% for the rectum, +2.4% for
21 the bladder, –2.0% for the femoral heads and +1.0% for the intestinal package.

22 *Conclusion:* AAA is a reliable dose calculation for the treatment with VMAT in the anatomy of the pelvis.

23 *Keywords:* AAA algorithm; anthropomorphic phantom; heterogeneities calculation; volumetric arc
24 therapy (VMAT)

Título: Estudio dosimétrico del algoritmo AAA en la técnica VMAT usando un maniquí antropomórfico en la región pélvica

Autores: Vicente Puchades, Alfredo Serna, Fernando Mata-Colodro, David Ramos-Amores, Emilio Casal, Miguel Alcaraz

Revista: *Journal of Radiotherapy in Practice* (2015) doi: 10.1017/S1460396914000508

Objetivo: el objetivo de este trabajo fue investigar la precisión del algoritmo de cálculo de dosis AAA en la técnica volumétrica modulada Rapid Arc (VMAT) en presencia de heterogeneidades anatómicas en la región pélvica.

Material y métodos: se empleó un maniquí antropomórfico para simular un caso de próstata, delineando los volúmenes de tratamiento (PTV) y órganos de riesgo. Los planes VMAT se optimizaron en el sistema de planificación de tratamientos (TPS) Eclipse v10.0. La distribución de dosis se calculó con el algoritmo de cálculo de dosis AAA. Un total de 49 dosímetros termoluminiscentes se insertaron en el maniquí antropomórfico y las medidas experimentales de dosis se compararon con la dosis prevista por el TPS.

Resultados: la variación de dosis promedio fue 1,5 % para el volumen blanco de planificación de la próstata y -0,3 % para el volumen blanco de tratamiento correspondiente a las cadenas linfáticas pélvicas, -0,2 % para el recto, + 2,4 % para la vejiga, -2,0 % para las cabezas femorales y + 1,0 % para el paquete intestinal.

Conclusión: AAA es un algoritmo de cálculo de dosis seguro para el tratamiento con VMAT en la anatomía pélvica.

PUBLICACIÓN 2:

Título: Influence of multi-leaf collimator leaf width in radiosurgery via volumetric modulated arc therapy and 3D dynamic conformal arc therapy.

Autores: Alfredo Serna ,Vicente Puchades, Fernando Mata, David Ramos, Miguel Alcaraz

Revista: *Physica Medica* 2015; 31: 293-6

URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1120179715000137>



Contents lists available at ScienceDirect

Physica Medica

journal homepage: <http://www.physicamedica.com>

Technical notes

Influence of multi-leaf collimator leaf width in radiosurgery via volumetric modulated arc therapy and 3D dynamic conformal arc therapy

Alfredo Serna ^{a,*}, Vicente Puchades ^a, Fernando Mata ^a, David Ramos ^a, Miguel Alcaraz ^b

^a Medical Physics and Radiation Protection Department, Sanz Lacis University Hospital, 30202 Cartagena, Murcia, Spain

^b Medical Physic: Radiotherapy and Physical Medicine Department, Faculty of Medicine, University of Murcia, 30009 Espinardo, Murcia, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 October 2014

Received in revised form

10 January 2015

Accepted 20 January 2015

Available online xxx

Keywords:

Radiosurgery

Brain metastases

VMAT

Leaf size

Conformal arc therapy

ABSTRACT

Purpose: To study the influence of Multileaf Collimator (MLC) leaf width in radiosurgery treatment planning for Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) and 3D Dynamic Conformal Arc Therapy (3D-DCA).

Material and methods: 10 patients with solitary brain metastases treated with radiosurgery via the non-coplanar VMAT were replanned for the 3D-DCA. For each planning technique two MLC leaf width sizes were utilized, i.e. 5 mm and 2.5 mm. These treatment plans were compared using dosimetric indices (conformity, gradient and mean dose for brain tissue) and the normal tissue complication probability (NTCP).

Results: An improvement in planning quality for VMAT was observed versus 3D-DCA for any MLC leaf width, mainly with regards to dose conformity and to a lesser extent regards dose gradient. No significant difference was observed for any of both techniques using smaller leaf width. However, dose gradient was improved in favor of the 2.5 mm MLC for either of both techniques (15% VMAT and 10% 3D-DCA); being noticeable for lesions smaller than 10 cm³. Nonetheless, the NTCP index was not significantly affected by variations in the dose gradient index.

Conclusions: This, our present study, suggests that the use of an MLC leaf width of 2.5 mm via the noncoplanar VMAT and 3D-DCA techniques provides improvement in terms of dose gradient for small volumes, over those results obtained with an MLC leaf width of 5 mm. The 3D-DCA does also benefit from MLC leaf widths of a smaller size, mainly in terms of conformity.

© 2015 Associazione Italiana di Fisica Medica. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Título: Influencia del ancho de lamina del colimador multiláminas en radiocirugía con radioterapia volumétrica modulada y arcoterapia conformacional dinámica 3D

Autores: Alfredo Serna ,Vicente Puchades, Fernando Mata, David Ramos, Miguel Alcaraz

Revista: *Physica Medica*. 2015; 31: 293-6

Objetivo: estudiar la influencia del ancho de lámina del colimador multiláminas (MLC) en la planificación de tratamientos de radiocirugía con Arcoterapia Volumétrica Modulada (VMAT) y Arcoterapia conformacional dinámica 3D (3D-DCA).

Material y métodos: 16 pacientes con metástasis cerebral única tratados con técnica VMAT no-coplanar fueron replanificados con 3D-DCA. Para cada técnica de planificación se emplearon dos anchos de lámina del MLC, siendo de 5 mm y 2,5 mm. Estos planes de tratamiento se compararon usando índices dosimétricos (conformidad, gradiente y dosis media en tejido cerebral) y la probabilidad de complicaciones de tejido sano (NTCP).

Resultados: se observó una mejora de calidad en los planes VMAT frente a los 3D-DCA para cualquier ancho de lámina MLC, fundamentalmente en la conformación de dosis y en menor medida en cuanto a gradiente de dosis. No se observaron diferencias significativas, en ninguna de ambas técnicas, usando tamaños menores de lámina. Sin embargo, el gradiente de dosis presenta una mejora a favor del MLC de 2,5 mm para ambas técnicas (15 % VMAT y 10 % 3D-DCA); siendo más destacable para lesiones menores de 10 cm³. Sin embargo, el índice NTCP no se ve significativamente afectado por las variaciones en el índice de gradiente de dosis.

Conclusiones: nuestro presente estudio sugiere que el uso de MLC con ancho de lámina de 2,5 mm con las técnicas VMAT no-coplanar y 3D-DCA proporciona mejoría en términos de gradiente de dosis para pequeños volúmenes, con respecto a los obtenidos con ancho de lámina de MLC de 5 mm. La técnica 3D-DCA también se beneficia del uso de ancho de lámina del MLC de menor tamaño fundamentalmente en términos de conformación de dosis.

PUBLICACIÓN 3:

Título: Results of 1 year of clinical experience with independent dose calculation software for VMAT fields

Autores: Juan Fernando Mata Colodro, Alfredo Serna Berná, Vicente Puchades Puchades, David Ramos Amores, Miguel Alcaraz Baños

Revista: *Journal of Medical Physics*, Vol. 39, No. 4, 219-24, 2014

URL: <http://imp.org.in/article.asp?issn=0971-6203;year=2014;volume=39;issue=4;spage=219;epage=224;aulast=Mata>

Original Article

Results of 1 year of clinical experience with independent dose calculation software for VMAT fields

Juan Fernando Mata Colodro, Alfredo Serna Berna, Vicente Puchades Puchades, David Ramos Amores, Miguel Alcaraz Baños¹

Department of Medical Physics, Santa Lucia University Hospital, Cartagena, Spain, ¹Department of Radiology and Physical Medicine, Faculty of Medicine, University of Murcia, Spain

Received on: 28.05.2014 Review completed on: 12.10.2014 Accepted on: 15.10.2014

ABSTRACT

It is widely accepted that a redundant independent dose calculation (RIDC) must be included in any treatment planning verification procedure. Specifically, volumetric modulated arc therapy (VMAT) technique implies a comprehensive quality assurance (QA) program in which RIDC should be included. In this paper, the results obtained in 1 year of clinical experience are presented. Eclipse from Varian is the treatment planning system (TPS), here in use. RIDC were performed with the commercial software; Diamond[®] (PTW) which is capable of calculating VMAT fields. Once the plan is clinically accepted, it is exported via Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) to RIDC, together with the body contour, and then a point dose calculation is performed, usually at the isocenter. A total of 459 plans were evaluated. The total average deviation was $-0.3 \pm 1.8\%$ (one standard deviation (1SD)). For higher clearance the plans were grouped by location in: Prostate, pelvis, abdomen, chest, head and neck, brain, stereotactic radiosurgery, lung stereotactic body radiation therapy, and miscellaneous. The highest absolute deviation was $-0.8 \pm 1.5\%$ corresponding to the prostate. A linear fit between doses calculated by RIDC and by TPS produced a correlation coefficient of 0.9991 and a slope of 1.0023. These results are very close to those obtained in the validation process. This agreement led us to consider this RIDC software as a valuable tool for QA in VMAT plans.

Key words: Clinical experience; diamond; redundant independent calculation; VMAT

Título: Resultados de un año de experiencia con un software de cálculo de dosis independiente para los campos VMAT

Autores: Juan Fernando Mata Colodro, Alfredo Serna Berná, Vicente Puchades Puchades, David Ramos Amores, Miguel Alcaraz Baños

Revista: *Journal of Medical Physics*, Vol. 39, No. 4, 219-24, 2014

Es ampliamente aceptado que un cálculo de dosis independiente y redundante (RIDC) se debe incluir en cualquier procedimiento de verificación de planificación de tratamiento. Específicamente, la técnica de arco terapia volumétrica modulada (VMAT) implica un exhaustivo programa de control de calidad (QA) en el cual RIDC debería estar incluido. En este trabajo, se presentan los resultados obtenidos tras 1 año de experiencia clínica. El sistema de planificación de tratamientos empleados es Eclipse de Varian. RIDC se llevó a cabo con un software comercial, Diamond® (PTW) que permite el cálculo de campos VMAT. Una vez que el plan es aceptado clínicamente, se exporta según el protocolo *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM) al RIDC, junto con el contorno externo del cuerpo, y entonces se realiza un cálculo de dosis en un punto, que normalmente se corresponde con el isocentro. Se evaluaron un total de 459 planes. La desviación promedio global fue del $-0,3 \pm 1,8$ % (una desviación estándar, SD). Para mayor claridad las planes se agruparon por localización en: próstata, pelvis, abdomen, tórax, cabeza y cuello, radiocirugía estereotáxica cerebral, radioterapia estereotáxica de pulmón y miscelánea. La mayor desviación absoluta encontrada fue $-0,8 \pm 1,5$ % correspondiente al grupo de próstata. El ajuste lineal de la dosis calculada con RIDC y el TPS tiene un coeficiente de correlación de 0,9991 y la pendiente de 1,0023. Estos resultados son muy próximos a los obtenidos durante el proceso de validación previo del software. Este acuerdo nos lleva a considerar este software RIDC como una valiosa herramienta para el QA de planes VMAT.

PUBLICACIÓN 4:

Título: Single fraction volumetric modulated arc radiosurgery of brain metastases

Autores: Alfredo Serna, Pedro Pablo Escolar, Vicente Puchades, Fernando Mata, David Ramos, Maria Antonia Gómez, Aranzazu Iglesias, Juan Salinas, Miguel Alcaraz.

Revista: *Clinical Translational Oncology*. 2015. doi: 10.1007/s12094-015-1282-2

URL: <http://rd.springer.com/article/10.1007/s12094-015-1282-2>

Clin Transl Oncol
DOI 10.1007/s12094-015-1282-2

RESEARCH ARTICLE

Single fraction volumetric modulated arc radiosurgery of brain metastases

A. Serna¹ · P. P. Escolar² · V. Puchades¹ · F. Mata¹ · D. Ramos¹ ·
M. A. Gómez² · A. Iglesias² · J. Salinas² · M. Alcaraz³

Received: 10 October 2014 / Accepted: 28 February 2015
© Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) 2015

Abstract

Purpose To show the clinical results of the treatment of brain metastases via radiosurgery using Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT).

Materials and methods 52 patients having lung (62 %), breast (17 %), colorectal (8 %) and other cancers (13 %) with one to three brain metastases were treated with 5 non-coplanar VMAT arcs. The treatment dose varied from 12 to 20 Gy, administered in one single session. The volume of metastases ranged from 0.04 to 24.92 cc. Radiosurgery alone was used for 54 % of cases, while 19 % received whole brain radiotherapy due to relapse. Patients were classified according to the Disease-specific graded prognostic assessment (DS-GPA) index and survival was assessed via the Kaplan–Meier model.

Results The median survival time was 7.2 months from the date of radiosurgery. The Karnofsky and DS-GPA indices were the most significant with regard to survival. Patients with a Karnofsky performance status (KPS) over 70 had a longer survival time of 9.2 months, as opposed to those with a KPS below 70 of 3.5 months. No significant differences were found with regard to the type of cancer or the number of lesions. Local tumour control was achieved

for 42 metastases (82 %), of which a complete response was achieved for 7 lesions, a partial response for 21; 15 lesions were stabilized. Local progression was observed in 8 lesions (15 %). The median treatment time per patient was 29 min.

Conclusions The VMAT technique proves to be safe and effective for treating brain metastases via radiosurgery.

Keywords Radiosurgery · Brain metastases · Survival · Treatment time · VMAT

✉ A. Serna
asernaberna@gmail.com;
alfredo.serna@carm.es

¹ Department of Medical Physics and Radiation Protection, Santa Lucia University Hospital, 30202 Cartagena, Murcia, Spain

² Department of Radiation Oncology, Santa Lucia University Hospital, 30202 Cartagena, Murcia, Spain

³ Department of Radiology and Physical Medicine, Faculty of Medicine/Dentistry, University of Murcia, 30100 Espinardo, Murcia, Spain

Published online: 17 March 2015

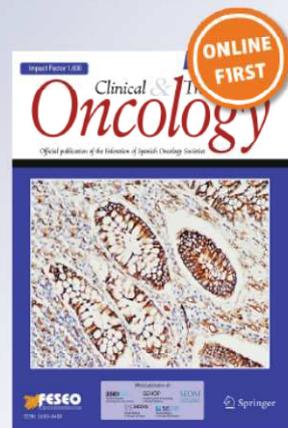
Single fraction volumetric modulated arc radiosurgery of brain metastases

A. Serna, P. P. Escolar, V. Puchades,
F. Mata, D. Ramos, M. A. Gómez,
A. Iglesias, J. Salinas & M. Alcaraz

Clinical and Translational Oncology

ISSN 1699-048X

Clin Transl Oncol
DOI 10.1007/s12094-015-1282-2



Springer

Título: Radiocirugía en fracción única con arcoterapia volumétrica modulada de metástasis cerebrales.

Autores: Alfredo Serna, Pedro Pablo Escolar, Vicente Puchades, Fernando Mata, David Ramos, Maria Antonia Gómez, Aranzazu Iglesias, Juan Salinas, Miguel Alcaraz.

Revista: *Clinical Translational Oncology*. 2015. doi: 10.1007/s12094-015-1282-2

Objetivo: mostrar los resultados clínicos del tratamiento de metástasis cerebrales con radiocirugía empleando arcoterapia volumétrica modulada (VMAT).

Material y métodos: 52 pacientes con cáncer de pulmón (62 %), mama (17 %), colorectal (8 %) y otros tipos de cáncer, con metástasis cerebrales, entre una y tres, fueron tratadas con 5 arcos no-coplanares VMAT. La dosis de tratamiento varió entre 12 y 20 Gy, y fue administrada en una única sesión. El volumen de las metástasis estuvo comprendido entre 0,04 y 24,92 cm³. La radiocirugía como tratamiento único se empleó en el 54 % de los casos, mientras que el 19 % de los casos recibieron radioterapia holocraneal debido a recaída local. Los pacientes se clasificaron según el índice *Disease-specific graded prognostic assessment* (DS-GPA) y la supervivencia de determinó según el método Kaplan-Meier.

Resultados: la mediana de supervivencia global fue de 7,2 meses desde la fecha de la radiocirugía. Los índices de Karnofsky y DS-GPA fueron los más significativos respecto de la supervivencia. Los pacientes con KPS superior a 70 tuvieron mayor supervivencia, 9,2 meses, en comparación con los de KPS inferior a 70, 3,5 meses. No se encontraron diferencias significativas con respecto al tipo de cáncer ni en cuanto a número de lesiones. El control tumoral se consiguió en 42 metástasis (82 %), de las cuales se alcanzó respuesta completa en 7 lesiones, respuesta parcial en 21 y 15 lesiones permanecieron

estables. Se observó progresión local en 8 lesiones (15 %). El tiempo medio de tratamiento por paciente fue de 29 minutos.

Conclusiones: la técnica VMAT se ha mostrado como segura y eficiente para el tratamiento de radiocirugía de las metástasis cerebrales.

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

Desde la aparición de la técnica VMAT, hace tan sólo unos años, se ha producido un gran interés por sus posibilidades, con una rápida implantación clínica en los centros radioterápicos más importantes, debido a su alta eficiencia y rapidez en la administración del tratamiento oncológico (Quam et al., 2012; Amendola et al., 2013). Su aplicabilidad en la mayoría de localizaciones anatómicas está siendo estudiada y analizada en la literatura científica con gran interés, consiguiendo sustituir a otras técnicas más convencionales como 3D e incluso IMRT basada en campos estáticos (Kataria et al., 2014).

El tratamiento de radiocirugía se diferencia fundamentalmente del resto de tratamientos radioterápicos en que se administra una

dosis de radiación elevada, en una o pocas sesiones, con una alta precisión; para lo cual es deseable que la distribución de dosis alrededor del tumor sea lo más concentrada posible, con el objetivo de minimizar la dosis al resto de órganos o tejidos sanos circundantes.

La aplicación de la técnica VMAT en el campo de la radiocirugía se ha limitado principalmente al estudio dosimétrico comparativo con el resto de técnicas de tratamiento consideradas como estándares (Clark et al., 2012; Abacioglu et al., 2014), o se han tratado pocos pacientes y con un escaso seguimiento clínico (Mayo et al., 2010; Andrevska et al., 2014). A nivel nacional, aunque el tratamiento de radiocirugía se realiza en numerosos centros sanitarios de referencia, no existen todavía resultados publicados en el que se haya empleado la técnica VMAT para el tratamiento oncológico.

Actualmente, con la introducción de los sistemas guiados por la imagen en radioterapia, el procedimiento de posicionamiento del paciente ha evolucionado considerablemente; ya no es tan crítico el uso de marcas externas de referencia que indiquen la localización exacta del isocentro (Maund et al., 2014), y por tanto se ha pasado de un marco rígido y cruento a nuevos sistemas reposicionables basados en máscaras termoplásticas (Guckenberger et al., 2012). Diversos autores han comparado ambos sistemas, concluyendo que tienen una precisión equivalente siempre que se empleen sistemas de guiado por imagen como el CBCT (Kataria et al., 2013; Fu et al., 2014).

En nuestro centro, hemos desarrollado un procedimiento de radiocirugía basado en máscaras termoplásticas reposicionables y en el guiado por imagen mediante CBCT; esto nos permite mejorar tanto la confortabilidad del paciente durante el tratamiento, como el flujo de trabajo del procedimiento. El uso de marcos rígidos obliga a que el paciente permanezca con el dispositivo puesto desde el inicio de la simulación hasta el final del tratamiento; realizándose normalmente en el transcurso de una jornada laboral completa. Sin embargo, el uso de los sistemas reposicionables nos permite llevar a cabo el procedimiento

en varios días, desde la realización de la simulación, pasando por la planificación, hasta el tratamiento, con la ventaja importante de ir adaptándonos a la disponibilidad de nuestros recursos.

Así mismo, debido a que el posicionamiento se realiza a través de la imagen, es necesario cambiar el procedimiento de verificación de alineamiento de los láseres con respecto del haz de radiación, por otro que involucre el control del CBCT como sistema de posicionamiento de precisión. Por este motivo, hemos combinado tres tipos de pruebas: (i) verificación de la concordancia del eje de radiación y de los láseres; (ii) verificación del eje de rotación de la mesa; y (iii) verificación de la concordancia entre los láseres y el posicionado automático de la mesa de tratamiento mediante CBCT. Las tres pruebas han sido integradas actualmente en el programa de control de calidad general del acelerador lineal con una periodicidad mensual.

Al inicio de un programa de radiocirugía con VMAT deben decidirse varios aspectos relevantes para el proceso de planificación, tales como el número de isocentros (en el caso de múltiples metástasis), el número de arcos, el uso de técnicas no coplanares y su disposición geométrica, y la selección de criterios para el proceso de planificación inversa, como son los objetivos de dosis para el PTV y las restricciones a los órganos de riesgo.

Debido a que la dosis prescrita en los tratamientos de radiocirugía es elevada, el número de arcos empleados en el tratamiento incide en la calidad de la planificación. Si utilizásemos un único campo VMAT, sería necesario modificar continuamente la velocidad del brazo del acelerador lineal en todo su recorrido, debido a que se alcanza con facilidad el máximo de tasa de dosis, que en nuestro acelerador lineal de 600 UM/min. Por el contrario, para que la velocidad del brazo se mantenga constante y en su máximo, y por consiguiente se minimice el tiempo de tratamiento, es necesario distribuir la dosis de radiación entre varios campos. De este modo, la

tasa de dosis, de la que se tiene un control más preciso, pueda variar continuamente durante el recorrido del arco.

En los primeros pacientes de radiocirugía se emplearon entre dos y cuatro arcos coplanares, con rotación completa del brazo, esto constituía una extensión natural de los tratamientos con la técnica VMAT que estamos empleando para otras localizaciones anatómicas. Posteriormente, con ese grupo de paciente se realizó un estudio dosimétrico para evaluar la relevancia de emplear campos no coplanares con irradiaciones parciales (Serna et al, 2012). La selección del número y orientación de los campos VMAT se realizó mediante un procedimiento de prueba y error, empleando entre tres y siete campos no coplanares equiespaciados, y comparándolos con campos coplanares. El resultado fue que se consigue una reducción del 20 % de dosis de radiación en el cerebro, referido al volumen de isodosis del 50 %, mientras que permanecía constante el recubrimiento de dosis del PTV. Sin embargo, tal como era previsible, el tiempo total de tratamiento se incrementa considerablemente. Con la técnica coplanar el tiempo de irradiación es de aproximadamente 10 minutos; mientras que con la técnica de arcos no coplanares, que obliga al operador a la entrada en la sala de tratamiento para realizar los giros de mesa, se necesita un tiempo medio de 29 minutos.

La técnica de tratamiento de radiocirugía desarrollada en nuestra investigación consiste en 5 arcos VMAT, de los cuales 4 son no-coplanares más un arco con la mesa en la posición neutra; de este modo durante el proceso de optimización se contemplan las posibles situaciones en los que el órgano crítico se encuentre cercano del PTV, lateral o superiormente; con ello, además conseguimos irradiar el menor volumen de tejido sano a dosis altas y distribuir en un mayor volumen de tejido sano las dosis bajas.

Para establecer la calidad relativa de una nueva técnica de tratamiento es necesario compararla con respecto a otras más convencionales. Lomax y Schreib (2003), empleando Gammaknife® en

el tratamiento oncológico de radiocirugía de 511 pacientes, describen un valor medio del índice de conformación de 0,69; Hazard et al. (2009) evaluaron 94 pacientes con técnica de arcoterapia dinámica conformacional 3D (3D-DCA) y micromultiláminas de 3 mm, donde obtuvieron un valor de 0,68; Stanley et al. (2011) en el tratamiento de 170 metástasis cerebrales con colimadores cónicos en acelerador lineal, describen un valor medio de 0,55, y un comportamiento con respecto al volumen del PTV similar al obtenido en nuestra investigación; Blamek et al. (2013) obtuvieron con Cyberknife® un valor de 0,68 en un grupo de pacientes tratados con radiocirugía en lesiones benignas de gran tamaño; mientras que Huang et al. (2014) obtuvieron, para planificaciones del tipo 3D-DCA y VMAT, que el índice de conformación fue de 0,72 y 0,86 respectivamente.

Nuestros resultados muestran una clara mejora en la calidad de las planificaciones de VMAT con respecto a 3D-DCA, principalmente en términos de conformación de dosis y en menor medida en cuanto a gradiente de dosis alrededor del PTV. Esta mejora ocurre para todos los pacientes analizados e independientemente del volumen y número de metástasis tratadas. Según los índices radiobiológicos, si tomamos como límite de toxicidad en tejido sano el 10 %, con la técnica VMAT podríamos tratar hasta lesiones de 20 cm³ mientras que con 3D-DCA no se podría superar los 10 cm³ (Serna et al., 2014a).

El índice de conformación de nuestra técnica de tratamiento de radiocirugía está comprendido entre 0,78 y 0,97, disminuyendo conforme el volumen de PTV es menor. Por tanto, en comparación con los valores publicados previamente en la literatura científica, nuestros resultados son equiparables al descrito por otros autores con técnicas de intensidad modulada, y superior al resto de técnicas normalmente empleadas en radiocirugía.

En un estudio reciente Garsa et al. (2014) presentan un resultado contradictorio respecto a lo aceptado normalmente en radioterapia: un valor muy elevado de conformación, como es el caso

de nuestra técnica, puede resultar en un menor control local de la enfermedad. El estudio sugiere como posibles causas, la infiltración tumoral microscópica o incertidumbres tanto en la delimitación de las lesiones como en el posicionamiento del paciente.

En las planificaciones de los tratamientos de radiocirugía que realizamos en nuestro centro se obtiene un índice de conformación por encima del umbral señalado por Garsa et al., (2014) en todos los pacientes tratados. En nuestro caso una solución al problema planteado por este autor, consiste en la inclusión de un margen de seguridad alrededor del GTV que puede incidir en el mejor control local de la enfermedad, pues tiene en cuenta tanto la posible infiltración microscópica (Baumert et al., 2006), la incertidumbre mecánica y dosimétrica del acelerador lineal (Schell et al., 1995), así como la precisión del sistema de guiado por la imagen (Zhang et al., 2013).

En cualquier caso, el uso de un margen de seguridad para el GTV es un tema de debate en la literatura científica en estos momentos, puesto que debe existir un balance entre el riesgo de complicaciones y la probabilidad de no irradiar adecuadamente la metástasis. Ma et al. (2014) investigan, desde un punto de vista teórico, el impacto que tiene el añadir márgenes milimétricos sobre la dosis de radiación administrada al cerebro, y sugieren que el tamaño del margen se utilice con cautela, sobre todo en los tamaños grandes de metástasis; Kirkpatrick et al. (2014) concluyen que un margen inferior a 3 mm es una adecuada elección como balance entre probabilidad de control local y toxicidad del tratamiento; Noël et al. (2003) consideran adecuado un margen de 1 mm; Zhang et al. (2013) en un estudio teórico sobre el margen necesario en radiocirugía administrada en sesión única, describen un valor en torno a 3 mm; mientras que Kocher et al. (2014) recomiendan un margen entre 0 y 1 mm para generar el CTV y un margen adicional entre 0 y 2 mm para el correspondiente PTV.

En nuestros aceleradores, los resultados obtenidos para las pruebas de verificación de la geometría tanto del haz de radiación como mecánicas, son inferiores a 1 mm, tal como se recomienda para la realización de radiocirugía (Schell et al., 1995; Klein et al., 2009). En concreto: i) la distancia entre el eje de radiación y los láseres es inferior a $0,6 \pm 0,3$ mm; ii) la incertidumbre del eje de rotación de la mesa es inferior a 0,5 mm; y iii) la concordancia entre el posicionamiento CBCT con respecto de los láseres es menor de 1 mm. Para tener en cuenta todas las incertidumbres del procedimiento, es necesario considerar también las provenientes de las imágenes empleadas en la simulación y contorno, imágenes de TC y RM respectivamente. Con todo ello, y suponiendo que todas ellas sean independientes y aleatorias, podemos establecer que la incertidumbre global de nuestro procedimiento es inferior a 2 mm. En consecuencia, al añadir este margen al GTV, similar a lo recomendado en la literatura científica, se garantiza que el tumor se irradia con toda seguridad.

La importancia de utilizar técnicas con alto gradiente de dosis radica en la disminución del volumen de tejido sano irradiado con dosis altas de radiación. El índice de gradiente obtenido con nuestra técnica de tratamiento varía sensiblemente con el volumen de PTV, teniendo un valor medio de 3,7. Así, cuando el volumen de tratamiento es superior a 10 cm^3 se obtienen valores similares a los obtenidos con colimadores cónicos; mientras que para volúmenes inferiores, el índice de gradiente empeora sensiblemente. Este comportamiento también ha sido señalado por otros autores (Paddick y Lippitz, 2006; Ohtakara et al., 2011).

Otro parámetro de relevancia en las planificaciones de radioterapia es la homogeneidad de dosis dentro del PTV, aunque no se ha considerado como un aspecto relevante a en las planificaciones de radiocirugía, y muy pocos autores lo han abordado (Nedzi et al., 1991). Como sugieren Plowman et al. (2002) en el tratamiento de Schwannomas vestibulares, no es deseable la existencia de zonas

calientes de dosis dentro del PTV, pues podría localizarse sobre estructuras críticas, como el nervio coclear, que atraviesan el tumor dentro del oído interno.

Tampoco hemos encontrado en la literatura científica ningún estudio que evalúe la repercusión del incremento del máximo de dosis en el PTV respecto al gradiente de dosis en las técnicas VMAT. Nuestros resultados reflejan que un incremento de la dosis máxima en el PTV, durante el proceso de planificación inversa de los campos VMAT, permite incrementar el gradiente de dosis, y por tanto mejora la planificación del tratamiento. La ganancia de gradiente es mayor cuanto mayor sea la dosis máxima, y por consiguiente mayor sea el índice de homogeneidad. Así pues, al pasar de índice de homogeneidad de 1,05 a 1,10 o 1,30, se obtiene una mejoría del índice de gradiente del 15 % y 20 % respectivamente; la repercusión sobre los tejidos sanos, es que el volumen de cerebro que recibe dosis moderadas (10 Gy) puede disminuir hasta un 30 %, con la consiguiente disminución de la probabilidad de toxicidad.

Cabe reseñar, además, que al incrementar el índice de homogeneidad, el número de unidades de monitor también se ve modificado, pudiendo incrementarse hasta en un 20 %, lo cual puede repercutir en varios aspectos menos favorables: (i) una mayor probabilidad de movimiento del paciente; (ii) una menor confortabilidad, pues el paciente permanece sobre la mesa de tratamiento al menos 30 minutos; (iii) un mayor tiempo de ocupación del acelerador lineal; y (iv) un incremento de la radiación de fuga del cabezal del acelerador, la cual somete al paciente a una mayor irradiación en otras partes del cuerpo, pudiendo incrementarse la aparición de cáncer secundario radioinducido, tal como han puesto de manifiesto diferentes autores (Ruben et al., 2011; Murray et al., 2013).

Un aspecto negativo normalmente atribuido a la técnica VMAT es que produce una mayor dosis integral comparada con las técnicas 3D

(Moteabbed et al., 2014). En nuestro estudio, el plan VMAT necesita prácticamente el doble de unidades de monitor que los planes 3D-DCA (6300 MU vs 2900 MU). Sin embargo, del análisis de los histogramas dosis volumen resaltamos que existe una reducción del 15 % en la dosis media del cerebro (56 cGy vs 64 cGy, para VMAT y 3D-DCA, respectivamente); además, el volumen del cuerpo que recibe una dosis de 2 Gy es un 1,2 % inferior en la técnica VMAT. Por tanto, podemos concluir que, con la técnica VMAT empleada, la dosis integral es inferior a los planes 3D-DCA. Consistentemente, el índice radiobiológico NTCP del cerebro confirma la mejora de VMAT con un descenso del 3 %.

El sistema de colimación multiláminas (MLC), es el dispositivo fundamental para conseguir la modulación de la intensidad del haz de radiación empleado en los campos VMAT. Existen comercialmente dispositivos de MLC añadidos al cabezal del acelerador con objeto de disponer de láminas de menor tamaño, obteniéndose por tanto mayor resolución para la conformación de dosis al PTV. Sin embargo, estos sistemas, económicamente costosos, disminuyen el espacio entre el paciente y el cabezal de acelerador, pudiendo en ocasiones limitar el tratamiento (Asnaasahari et al., 2013). En la literatura científica se encuentran diversos estudios sobre la repercusión que tiene el ancho de lámina en la calidad de los tratamientos de radiocirugía empleando aceleradores lineales (Kubo et al., 1999; Bortfeld et al., 2000; Monk et al., 2003; Jin et al., 2005). Todos ellos se han realizado empleando técnicas convencionales 3D, tanto conformacional como arco terapia conformacional. La mayoría de ellos concluyen que cuando se emplean técnicas 3D existe un beneficio con el empleo de láminas de menor tamaño, sobre todo en lesiones irregulares y muy próximas a órganos de riesgo.

Sin embargo, debido a lo novedoso de la aplicación de la técnica VMAT a los tratamientos de radiocirugía, no hemos encontrado en la literatura científica ninguna referencia relativa a la influencia del

tamaño de lámina en radiocirugía con campos VMAT. En estudios realizados por otros autores sobre la influencia del tamaño del MLC se emplearon otras técnicas de tratamiento. Wu et al. (2009) analizaron 15 pacientes tratados con técnicas 3D-CRT, 3D-DCA y IMRT, con MLC de 2,5 mm y 5,0 mm, no encontraron diferencias significativas en cuanto al recubrimiento de dosis del PTV, aunque describen una mejoría en la homogeneidad de dosis con MLC de menor tamaño; Tanyi et al. (2011), en 68 lesiones, comparan MLC de 2,5 mm y 5,0 mm con técnicas 3D e IMRT, y describen diferencias más significativas en volúmenes inferiores a 1 cm³, y sugieren que la mejoría podría deberse, en ciertos casos, a las características físicas de los MLC, como la transmisión de radiación a través del MLC; Asnaashi et al. (2013), mediante procedimientos de Monte Carlo, muestran diferencias dosimétricas de un micro-MLC añadido como colimación terciaria al cabezal del acelerador frente al MLC convencional, y concluyen que el micro-MLC tiene una penumbra inferior, aunque no hacen ninguna evaluación de la repercusión en las planificaciones para ninguna técnica de tratamiento particular; Abacioglu et al. (2014), en una comparación dosimétrica de VMAT con respecto al uso de GammaKnife® en lesiones cerebrales benignas, encuentran que ambos planes son igualmente aceptables en términos de conformación de dosis y de protección de órganos de riesgo.

En nuestro estudio hemos comparado dos MLC de una misma casa comercial, el *Millenium* 120 de 5,0 mm y el *High-Definition* de 2,5 mm. En las planificaciones realizadas no encontramos una variación significativa del índice de conformación de dosis del PTV para ninguna de las dos técnicas. Con respecto al índice de gradiente de dosis, para lesiones inferiores a 10 cm³ existe una cierta ganancia a favor del MLC de 2,5 mm; sin embargo, el NTCP no se ve afectado significativamente por esta variación del índice de gradiente. Probablemente esto sea debido a que el índice de conformación, según nuestros resultados, no depende del tamaño de MLC y por tanto las dosis elevadas, que influyen más en el NTCP, irradian por igual el tejido sano. En

consecuencia, desde el punto de vista radiobiológico, en los tratamientos de radiocirugía el factor dosimétrico más relevante es la conformación de dosis.

Así pues, debido al mejor gradiente, el uso de MLC de menor tamaño, potencialmente permite disminuir la dosis de radiación que reciben los órganos de riesgo próximos al PTV, como el quiasma óptico; y esta ganancia es mayor cuanto menor sea el volumen de tratamiento. Además, durante el proceso de optimización con VMAT es posible añadir restricciones de dosis específicas en órganos de riesgo, de modo que podemos reducir aún más la dosis en los órganos críticos; aunque con técnicas 3D-DCA es necesario modificar el giro de mesa, recorrido de gantry o incidencias de los campos, resultando más complicada la optimización de dosis, y siendo dependiente de la subjetividad y experiencia del operador. Por ello, las técnicas 3D se benefician más que las técnicas basadas en intensidad modulada del uso de MLC de menor tamaño. Con nuestra técnica VMAT se pueden alcanzar planificaciones de alta calidad dosimétrica sin necesidad de equipamiento adicional; lo cual hace que sea muy eficiente en términos coste-beneficio.

Por otro lado, tal como resaltan algunos autores (Feuvret et al., 2006), los índices dosimétricos no deben ser los únicos parámetros que deben tenerse en consideración cuando se pretende evaluar la toxicidad de un plan tratamiento. Aunque los índices radiobiológicos no se pueden considerar de forma absoluta, debido a la incertidumbre de los parámetros de los modelos actualmente disponibles, los valores calculados para NTCP y TCP, pueden constituir una buena herramienta para intercomparar de una forma sencilla técnicas de tratamiento y planificaciones alternativas (Sovik et al., 2007). Nakamura et al. (2001), tras evaluar 413 metástasis tratadas con radiocirugía sin observar complicaciones, concluyen que la conformación de dosis no parece ser un factor de riesgo cuando el volumen es inferior a 1 cm^3 . El análisis combinado entre índices dosimétricos e índices

radiobiológicos permite dar una explicación a estos resultados. Cuando el volumen de PTV es pequeño, la probabilidad de toxicidad (NTCP) del tejido sano es prácticamente cero, siendo en estos casos donde tanto el índice de conformación y como el de gradiente de nuestra técnica es peor. Por el contrario, cuando el índice de conformación y de gradiente son mayores, como ocurre en metástasis de mayor tamaño, la probabilidad de toxicidad es mayor. Así pues, los índices dosimétricos son útiles para intercomparar técnicas o planificaciones de tratamiento, pero no son los únicos parámetros que condicionan la toxicidad, debiendo considerarse en el análisis también el efecto volumen irradiado que sí está incorporado en los índices radiobiológicos (Serna et al., 2014b).

Uno de los aspectos fundamentales de la planificación del tratamiento radioterápico es el cálculo de la distribución de dosis de radiación en el cuerpo del paciente. Este proceso se lleva a cabo gracias a los denominados algoritmos de cálculo de dosis. Por ello, un aspecto relevante en nuestro programa de investigación ha sido en comprobar su precisión de cálculo en nuestros pacientes antes de su uso clínico (Puchades et al., 2015). Nuestros resultados, obtenidos empleando un maniquí antropomórfico, cumplen todos los criterios establecidos en las recomendaciones internacionales existentes sobre precisión dosimétrica de los sistemas de planificación de tratamiento en oncología radioterápica (Fraas et al., 1998), y son comparables con los ofrecidos por otros autores que han evaluado el mismo algoritmo de cálculo, aunque empleando técnicas diferentes a la VMAT (Kinhikar et al., 2007; Schieferer et al., 2010).

Existen actualmente nuevos algoritmos de cálculo de dosis de radiación ionizante basados en el método de Monte Carlo, y que han sido desarrollados con el objeto de mejorar la precisión en zonas del cuerpo donde existen grandes heterogeneidades, como es el caso del pulmón (Fogliata et al., 2011; Fogliata et al., 2012). Sin embargo, nuestro estudio se ha centrado en la irradiación de metástasis

cerebrales, donde la variación de densidad electrónica de los tejidos es pequeña; por lo que consideramos, en base a los resultados obtenidos, que el nivel de precisión dosimétrica del algoritmo empleado en nuestro trabajo de investigación es adecuado para su aplicación clínica con campos VMAT.

El control de calidad de los planes de radioterapia de intensidad modulada y VMAT han evolucionado sustancialmente, estando a disposición de los especialistas de Radiofísica diversos dispositivos electrónicos comerciales, como las matrices de cámaras de ionización 2D y 3D, que permiten obtener resultados casi en tiempo real (van Esch et al., 2007). Puesto que la mayoría de estos dispositivos están limitados por su resolución espacial, lo que podría dar lugar a una pérdida de sensibilidad frente a posibles errores clínicamente relevantes (Hussein et al., 2013). Para mitigar este efecto Spezi et al. (2006) proponen realizar desplazamientos de 0,5 cm en la dirección longitudinal y transversal de estos dispositivos, con el objeto de duplicar la resolución espacial de la distribución de dosis. Ello implica un incremento sustancial de tiempo, puesto que el tiempo de irradiación de un plan de radiocirugía es de unos 10 minutos, se necesitaría en torno a 40 minutos. La aparición de nuevos equipos con menor tamaño y espaciado entre cámaras ayudará a paliar este aspecto negativo (Poppe et al., 2013).

En la literatura científica no hemos encontrado ningún trabajo relativo a control de calidad de planes de radiocirugía con VMAT. Los estudios publicados están centrados en localizaciones anatómicas con volumen de tratamiento muy superior a los encontrados en radiocirugía. A pesar de ello, nuestros resultados son comparables a los obtenidos por otros autores en planes de tratamiento menos extremos, esto es, mucho mayor volumen y menos dosis por sesión. Masi et al. (2011) obtienen en 30 planes de tratamiento de próstata un porcentaje de índice gamma superior al 90 %, en el que emplearon 3 tipos de matrices de cámaras de ionización, incluyendo la de nuestro

trabajo de investigación; Chung et al. (2011) incluyen una serie mayor de pacientes, con 206 planes de diversas localizaciones anatómicas, y empleando un dispositivo diferente del nuestro, obtienen que todos los casos presentan un porcentaje de índice gamma comprendido entre 90 % y el 100 %.

Nuestros resultados, con 52 pacientes tratados, son acordes con estos autores, pues todos los planes de tratamiento tienen un porcentaje gamma superior al 95 %, tanto en las medidas realizadas con la matriz PTW-729 como con el sistema de dosimetría portal electrónica. Sin embargo, en el caso de la dosimetría portal electrónica hemos encontrado que es necesario su recalibración con una periodicidad al menos mensual, para obtener resultados fiables. Aún así, los resultados en dosis absoluta son menos satisfactorios que los obtenidos con la matriz PTW-729. El aspecto más favorable de la dosimetría portal electrónica es la mayor rapidez en la realización de la medida, pues no requiere de ningún montaje específico adicional, ya que el sistema está integrado en el propio acelerador lineal. Puesto que la mayoría de aceleradores lineales actuales disponen de este sistema para la verificación de imágenes portales de los planes de tratamiento, su uso como herramienta para evaluar dosimétricamente los planes de tratamiento ha ido en aumento, incluyendo la dosimetría *in-vivo* (Gimeno et al., 2014) y la detección de errores en tiempo real durante el tratamiento (Fidanzio et al., 2014).

Aunque ambos sistemas, la dosimetría portal electrónica y la matriz PTW-729, cumplen con los requisitos establecidos para la aceptación del plan de tratamiento en todos los casos analizados, no hemos encontrado correlación entre ambas medidas; de modo que, aunque un sistema proporcione un valor bajo de cumplimiento gamma, el otro sistema puede dar un valor elevado. Esto nos indica, que ambos sistemas están verificando aspectos diferentes del sistema de planificación y del acelerador lineal. Ello puede ser debido probablemente a que el sistema de planificación emplea distinto

algoritmo de cálculo de dosis para obtener la distribución de dosis con ambos sistemas de medida. La matriz de cámaras PTW-729 tiene mejores resultados y es más robusto en el análisis gamma local que el sistema de dosimetría portal electrónica, aunque este último puede ser empleado con seguridad en el análisis del índice gamma relativo.

Por otro lado, el empleo de cámaras de ionización para la determinación puntual de la dosis de radiación se basa en protocolos en los que el aire de su interior debe verse irradiado de forma homogénea (Andreo et al., 2000). Sin embargo, en los tratamientos con técnicas de intensidad modulada los perfiles de fluencia son altamente inhomogéneos, aunque la suma de todos los haces pueda resultar en una zona de homogeneidad de dosis en el PTV, que es donde normalmente se coloca la cámara de ionización. Alfonso et al. (2008) introdujeron posteriormente una modificación del protocolo de medida para campos no convencionales. En nuestra investigación hemos empleado una cámara de ionización cuya volumen de cavidad de aire es de $0,015 \text{ cm}^3$, de pequeño tamaño, con el fin de poder medir la dosis de forma lo más puntual posible. Chung et al. (2010) demostraron que este diseño de cámara de ionización no se veía afectada por una irradiación inhomogénea, por lo que es adecuada para la medida de dosis de planes de intensidad modulada. Las medidas de dosis absorbida puntual con nuestra microcámara de ionización nos ofrecen una alta fiabilidad en el procedimiento, de modo que las discrepancias obtenidas están en el intervalo recomendado por las guías de la *European Society for Radiotherapy and Oncology* (Mijheer y Georg, 2008), estando la mayoría de las medidas en el intervalo del $\pm 3 \%$, y ningún caso excedió el 5% . Otros autores han reseñado resultados similares (Chung et al., 2011; Masi et al., 2011).

Tal como nuestro equipo de trabajo ha resaltado previamente (Serna et al., 2013), puesto que no existe ningún dispositivo ideal de medida para todas las técnicas de tratamiento disponibles, es recomendable el uso de distintos sistemas que sean independientes

entre sí, de modo que nos sirva para valorar las posibles desviaciones de protocolo y que minimice el tiempo de ocupación del acelerador lineal en la realización de las medidas. En nuestro caso, seleccionamos una medida rápida de distribución de dosis relativa con dosimetría portal electrónica y una medida de dosis absoluta puntual con cámara de ionización PinPoint. El tiempo total empleado en la verificación se sitúa en torno a 50 minutos por cada isocentro del plan de radiocirugía (Serna et al., 2013).

El tiempo de ocupación de la unidad de tratamiento, durante la realización del tratamiento del paciente, depende lógicamente del número de isocentros empleados. Cuando las metástasis están separadas más de 4 ó 5 cm se empleó un isocentro para cada lesión. Puesto que no fijamos al paciente de forma invasiva, la probabilidad de rotación de la cabeza del paciente es mayor; así en el transcurso de esta investigación se estudió la repercusión dosimétrica de la rotación del cabezal del acelerador en distintas localizaciones anatómicas (Puchades et al., 2015). El valor normalmente aceptado como error máximo es de 1 grado puede no ser suficiente cuando tenemos volúmenes blanco muy grandes, y por tanto existen zonas alejadas del isocentro; sin embargo, cuando el isocentro está centrado o próximo a volúmenes blanco pequeños, como es el caso de la radiocirugía, la distribución de dosis no se ve afectada significativamente. En cuanto a los órganos de riesgo, debido a su proximidad al PTV, y por tanto al isocentro, tampoco se ven muy afectados, siempre que la rotación sea inferior a 1 grado.

Al emplear un isocentro para cada lesión, minimizamos los posibles errores en la rotación de la cabeza del paciente; así, se consigue un mayor gradiente de dosis alrededor de cada metástasis y una disminución de la posible unión de isodosis altas provenientes de distintos PTV; esto ocurre cuando una metástasis es eclipsada por otras en una porción importante del recorrido del arco (Clark et al., 2010). El empleo de una mesa 6D (Weber et al., 2011) podría mitigar

el problema de la rotación de la cabeza del paciente, aunque no resolvería el problema de la unión de isodosis altas; Thomas et al. (2014) comparan el tiempo de tratamiento y la calidad dosimétrica de los planes de tratamiento entre la técnica VMAT y Gammaknife® en pacientes con múltiples metástasis, concluyendo que tanto la conformidad como el gradiente es equivalente en ambas técnicas, mientras que el tiempo de tratamiento es sensiblemente inferior con VMAT. En promedio, el tiempo total empleado en nuestros tratamientos, incluyendo posicionamiento y adquisición de imágenes de CBCT de control, es de 25 minutos para un único isocentro y de 40 minutos para dos isocentros, siendo muy inferior al empleado por otros sistemas como Gammaknife® o Cyberknife®. Esto permite integrar los tratamientos de radiocirugía en el trabajo normal del servicio de radioterapia sin afectar excesivamente al resto de pacientes programados para tratamiento (Serna et al., 2015).

Desde el punto de vista clínico, hemos analizado tanto la supervivencia global como el control local para compararlos con las series históricas en las que se emplean diversos tipos de técnicas de tratamiento. Sperduto et al. (2010) en un estudio multi-institucional con 4259 pacientes clasificados según el índice DS-GPA describen una mediana de supervivencia global de 7,2 meses, siendo de 3,4 meses para el grupo I, 6,4 meses para el grupo II, 11,6 meses para el grupo III y 14,8 meses para el grupo IV. En nuestra serie de pacientes hemos obtenido una supervivencia global de 7,2 meses, siendo de 6,3 meses para el grupo I y de 8,0 meses para el grupo II. Debido al escaso número de pacientes incluidos en los grupos III y IV no hemos podido realizar estimaciones precisas de la supervivencia. Estos resultados son similares y comparables a los obtenidos en las series más importantes, como el estudio RTOG 9508 (Andrews et al., 2004).

Al igual que han descrito otros estudios previamente, empleando diferentes equipos para la administración de la radiocirugía (Aoyama et al., 2006; Bashir et al., 2014;), hemos observado como variable

altamente significativa para la supervivencia global del paciente el índice de Karnofsky (KPS). Para los pacientes con $KPS < 70$ la mediana de supervivencia fue de 3,5 meses frente a los 9,2 meses de los pacientes con $KPS > 70$. Sin embargo, para el resto de variables analizadas (número de metástasis, tumor primario, volumen acumulado de metástasis y tratamiento con irradiación holocraneal) no hemos encontrado diferencias significativas, aunque probablemente sea debido al número de pacientes evaluados en nuestro estudio, que no permite alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

El empleo de la radiocirugía sola versus combinación con irradiación holocraneal (WBRT) es un tema controvertido actualmente. Aoyama et al. (2006) no encuentra diferencias en la supervivencia entre paciente tratados con radiocirugía sola o en combinación con WBRT. Sin embargo, el ensayo aleatorizado RTOG 9508 ha descrito que la adición de radiocirugía y WBRT obtiene una supervivencia de 6,9 meses para pacientes con 1-3 metástasis cerebrales y $KPS \geq 70$ %. Recientemente, Wang et al. (2014) analizaron una serie de 32 pacientes con metástasis cerebrales de cáncer de pulmón de células no pequeñas, obtienen una supervivencia de 8,0 meses. En nuestro estudio los pacientes con cáncer de pulmón muestran una supervivencia de 7,2 meses; por lo que el pequeño incremento de supervivencia debería ser valorado junto con los efectos adversos de un tratamiento como la irradiación holocraneal para su realización.

Aoyama et al. (2006) comparan en un ensayo randomizado el uso de irradiación holocraneal más radiocirugía frente a radiocirugía exclusiva; en 132 pacientes tratados encuentran que la probabilidad de recurrencia a los 12 meses en el grupo de RC exclusiva es superior al grupo con tratamiento combinado, aunque no determinan diferencias significativas en cuanto a supervivencia global. Algunos autores han empleado la técnica de "boost integrado" para tratar de forma simultánea el cerebro y las metástasis con un fraccionamiento acelerado (Tomita et al., 2008); Weber et al. (2011) realizan un

estudio prospectivo de calidad de vida en pacientes con 1 a 4 metástasis tratados con irradiación holocraneal con "boost integrado" con VMAT, reportando una supervivencia a 6 meses del 55 %. En el *Report of the DEGRO Working Group on stereotactic radiotherapy* (Kocher et al., 2014) se recomienda el retraso en el tratamiento de WBRT tanto cuanto sea posible para evitar el daño neurocognitivo. En nuestra serie hay pacientes tratados con WBRT antes y después de la RC; en ninguno de los dos casos observamos diferencias significativas de supervivencia global con respecto del grupo con RC exclusiva. El empleo de WBRT se pospone hasta que se evidencie una recaída cerebral masiva durante el seguimiento del paciente.

Nuestro estudio se realiza siguiendo la indicación del tratamiento según el número máximo de metástasis, de acuerdo con el protocolo RTOG 9005 (Shaw et al., 2000). Sin embargo, la selección de pacientes en función del número de metástasis, en vez de su volumen total, ha sido criticado por algunos autores. Por ejemplo, Bathnagar et al. (2006) concluyen que el volumen total de las metástasis es un factor de predicción de supervivencia mejor que el número de metástasis. Por otro lado, otros autores describen que el número máximo de 4 metástasis sería el criterio de selección de pacientes para realizar esta técnica (Yamamoto et al., 2014).

En cuanto al control local de las metástasis, Burke et al. (2013) reportan valor del 70 % en pacientes tratados con colimadores cónicos en un acelerador lineal; Wegner et al. (2011) en un grupo de 44 pacientes con metástasis cerebrales de cáncer de células pequeñas describen un control local a 6 meses del 90 %; Tomita et al. (2008) ponen de manifiesto que el control local a 1 año es del 69 % en tratamientos realizados con tomoterapia. En nuestra serie el control local de la enfermedad del 80 % a 3 meses son similares a los descritos por otros autores; además no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tipos de cáncer primario (Serna et al., 2015).

En el estudio RTOG 90-05 se describe una dosis máxima tolerable en sesión única entre 15 Gy y 24 Gy dependiendo del diámetro máximo de la metástasis (Shaw et al., 2000), aunque otros autores recomiendan reducir la dosis de radiación prescrita. Así pues, Shehata et al. (2004) emplea dosis inferiores a 20 Gy para metástasis inferiores a 2 cm, ya que consigue disminuir la tasa de complicaciones sin modificar el control local de la enfermedad (Shehata et al., 2004); de forma similar, Aoyama et al. (2006) disminuyen un 30 % la dosis de radiocirugía cuando el tratamiento es combinado con WBRT. Aunque el empleo de las dosis superiores podría conseguir alguna disminución de recaídas locales, la supervivencia global no varía con respecto de los estudios previamente publicados en la literatura científica. Así pues, el intervalo de dosis empleado entre 12 y 20 Gy es adecuado y coherente con lo publicado en la literatura.

Aunque en la actualidad no hemos realizado ningún tratamiento de radiocirugía en patología cerebral benigna, prevemos que la técnica VMAT puede ser igualmente eficaz debido a la posibilidad de elevada conformación de dosis y su alta eficiencia en el uso del equipamiento.

En nuestra serie se ha incluido el total de pacientes tratados con radiocirugía en el Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena, actualizados a la fecha de elaboración de la presente memoria. Dicho hospital pertenece al Servicio Murciano de Salud y tiene asignado las áreas de salud II y VIII, atendiendo aproximadamente a 400.000 habitantes (CSRM, 2013). En todo caso, hemos obtenido del Comité Ético de Investigación Clínica de este hospital la autorización previa para el tratamiento de los pacientes con metástasis cerebrales con la técnica de radiocirugía con VMAT.

Finalmente es de destacar que la arco terapia volumétrica modulada es una técnica eficiente, pues el coste por procedimiento es muy inferior al de otros sistemas dedicados exclusivamente al tratamiento de radiocirugía; y sus resultados clínicos son perfectamente comparables a los descritos por otras técnica de

radiocirugía. Dado que tanto las unidades de tratamiento, el equipamiento de medida de la radiación y control de calidad, como el sistema de planificación para el cálculo de dosis de radiación son productos fácilmente disponibles en la mayoría de las nuevas Unidades de Oncología radioterápica, este estudio posibilita la incorporación de la técnica de arco terapia volumétrica modulada al resolver los problemas de implementación de esta nueva técnica de tratamiento oncológico.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

Las conclusiones que hemos obtenido son las siguientes:

- 1ª.** Hemos puesto en funcionamiento una nueva técnica de tratamiento segura y eficiente para el tratamiento de metástasis cerebrales. El empleo de arcos volumétricos modulados no coplanares, junto con un dispositivo adecuado de guiado por la imagen, consigue altos niveles de conformación de la dosis en el tejido tumoral y una minimización de la probabilidad de daño al tejido sano circundante. La técnica propuesta ha sido incorporada como técnica de tratamiento estándar para la irradiación de metástasis cerebrales en el Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena.

- 2ª.** Se alcanzan los requisitos más estrictos de seguridad tanto en el cálculo de dosis por medio del planificador de tratamiento como en la fiabilidad del acelerador lineal de electrones en la administración del mismo, minimizando el tiempo de ocupación de máquina y seleccionando los procedimientos más adecuados.
- 3ª.** El empleo de colimadores multiláminas de menos de 5 mm de ancho, no presenta una gran repercusión dosimétrica en nuestra técnica. Por tanto, la adquisición de colimadores micromultiláminas debe ser cuestionada en los casos en los que el acelerador lineal disponga previamente de un colimador multiláminas de al menos 5 mm de ancho de lámina.
- 4ª.** La técnica VMAT respecto a la de arco terapia dinámica conformacional 3D, demuestra una conformación de dosis mejor, lo que permite obtener distribuciones de dosis de radiación más ajustadas contra las células tumorales, y conlleva una menor probabilidad de complicaciones de tejido sano.
- 5ª.** El seguimiento clínico de los pacientes tratados con VMAT permite asegurar resultados superponibles a los publicados en la literatura científica con diferentes procedimientos; constituyendo la serie más amplia de pacientes tratados por metástasis cerebrales con arcoterapia volumétrica modulada publicada hasta la actualidad.
- 6ª.** La técnica VMAT puesta en marcha es altamente eficiente y permite el tratamiento seguro, con planes de alta calidad, empleando los dispositivos y medios que están actualmente incorporados en la mayoría de centros de oncología radioterápica.

VII. RESUMEN

VII. RESUMEN

Introducción: entre el 20 % y el 40 % de los pacientes oncológicos desarrollan metástasis cerebrales y supone un incremento significativo de la morbilidad y mortalidad en los pacientes afectados. La técnica de radiocirugía consiste en la administración de una dosis de radiación muy localizada en la lesión y con un elevado gradiente de dosis alrededor del volumen de tratamiento con objeto de minimizar los efectos secundarios en el tejido cerebral sano adyacente. Debido a que la dosis administrada en una única sesión es muy alta, tanto el posicionamiento del paciente como la precisión dosimétrica deben cumplir unos requisitos de calidad muy superiores a los exigidos en radioterapia convencional.

La arco terapia volumétrica modulada (VMAT) es la técnica que mayor grado de conformación de dosis permite en los tratamientos de oncología radioterápica. Esta técnica, al no requerir equipamiento adicional al utilizado en los tratamientos radioterápicos habituales, podría potencialmente extender su utilización a nuevos centros que quisieran implementar esta nueva tecnología. Sin embargo, al ser una técnica de radiocirugía novedosa es necesario que sea sometida a estrictos controles de calidad y sus resultados comparados con el resto de técnicas de radiocirugía existentes demostrando sus posibles ventajas en el tratamiento oncológico de los pacientes.

Objetivos: esta memoria de tesis por compendio de publicaciones presenta la comparación dosimétrica, radiobiológica y técnica que muestran las ventajas de la técnica VMAT; además, pretende que los resultados clínicos de nuestra serie de pacientes tratados por metástasis cerebrales puedan confirmar las ventajas de la VMAT respecto a otras técnicas, en el tratamiento radioterápico de las metástasis cerebrales.

Material y método: en los Servicios de Radiofísica y Protección Radiológica y de Oncología Radioterápica del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena se dispone de dos aceleradores lineales de electrones, ambos con capacidad para administrar

tratamientos VMAT, la posibilidad de realizar tratamientos guiados con imagen mediante *Cone Beam CT* y el equipamiento de planificación de los tratamientos y control de calidad empleado habitualmente en oncología radioterápica, con los que se han realizado los análisis dosimétricos y radiobiológicos presentados en el estudio. Además, se presentan 52 pacientes oncológicos con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía en sesión única con la técnica VMAT consistente en 5 arcos no coplanares, y dosis de radiación comprendidas entre 12-20 Gy tras la correspondiente aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica, evaluándose el control local de la enfermedad así como la supervivencia global de los pacientes tratados.

Resultados: los resultados obtenidos permiten determinar que todas las pruebas experimentales, dosimétricas y radiobiológicas realizadas en cada plan de tratamiento alcanzan los requisitos previamente establecidos para este tipo de tratamiento radioterápico; y, además, que los resultados clínicos obtenidos, tanto de control local de la enfermedad como de supervivencia global del paciente, son comparables a los previamente descritos en la literatura científica empleando cualquier otra técnica de radiocirugía.

Conclusiones: la arco terapia volumétrica modulada (VMAT) es una técnica eficiente, pues el coste por procedimiento es muy inferior al de otros sistemas dedicados exclusivamente al tratamiento de radiocirugía; y sus resultados clínicos son perfectamente comparables al descrito por otras técnica de radiocirugía. Dado que tanto las unidades de tratamiento, el equipamiento de medida de la radiación y control de calidad como el sistema de planificación para el cálculo de dosis de radiación son productos fácilmente disponibles en la mayoría de las nuevas Unidades de Oncología radioterápica nuestro estudio posibilita la incorporación de la técnica de arco terapia volumétrica modulada al resolver los problemas de implementación de esta nueva técnica de tratamiento oncológico.

ABSTRACT

Introduction: Around 20 % to 40 % of oncology patients develop brain metastasis, thus significantly increasing both morbidity and mortality. Radiosurgical techniques involve the administration of a highly localized dose of radiation in the lesion, with a steep dose gradient surrounding the target volume in order to minimize unwanted side effects in adjacent healthy brain tissue. Given that the dose administered in a single session is very high, both the positioning of the patient and the dosimetric precision must comply with quality assurances well above those required in conventional radiotherapy.

Volumetric modulated arc therapy (VMAT) provides the highest degree of dose conformity among oncological radiotherapy techniques. This technique could potentially see its use extended to further oncology treatment units wishing to implement this new technology, since it requires no additional equipment to that utilized in regular radiotherapy treatments. However, due to its novelty status, strict quality assurances are to be met and results are to be compared with other existing radiosurgery techniques in order to demonstrate its potential advantages for oncology patients.

Aims: This thesis memorandum as a compendium of publications presents dosimetric, radiobiological and technical comparisons which demonstrate the advantages of the VMAT technique; furthermore, it is intended that the clinical results achieved in our study group of patients treated for brain metastasis will confirm the advantages of VMAT over other radiosurgical techniques.

Materials and methods: The Medical Physics, Radiation Protection and Radiation Oncology Services of the Santa Lucia General University Hospital in Cartagena has two linear electron accelerators at their disposal, both with the capacity to administer VMAT treatments, as well as to perform image-guided radiation therapy via *Cone Beam CT* and the equipment for treatment planning and quality control habitually used in oncological radiotherapy, with which the dosimetric and radiobiological analysis of the present study were performed.

Herein, 52 oncology patients with brain metastasis were treated via radiotherapy in a single VMAT session consisting of 5 non-coplanar arcs and radiation doses of 12-20 Gy, following approval by the Ethics and Research Committee. Both local control of lesions and global survival rates of treated patients were evaluated.

Results: The results obtained show that all the experimental, dosimetric and radiobiological tests performed, for all the treatment plans, meet the previously established requirements for this type of radiotherapy treatment; and furthermore, the clinical results obtained both for local control of lesions as well as for global survival of patients are comparable to those previously described in scientific literature for any other type of radiosurgery.

Conclusions: Volumetric modulated arc therapy (VMAT) is an efficient radiosurgical technique, since the cost per procedure is well below that of other systems dedicated exclusively to radiosurgery; and the clinical results are perfectly comparable to those describe for other radiosurgical techniques. Given that the oncology treatment units, radiation-measuring and quality-control equipment, as well as the planning systems used for calculating radiation doses, are readily available at most new oncological radiotherapy units, the present study facilitates the incorporation of the VMAT technique by resolving matters regarding the implementation of this new oncological treatment technique.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Abacioglu U, Ozen Z, Yilmaz M, Arifoglu A, Gunhan B, Kayalilar N, Peker S, Sengoz M, Gurdalli S, Cozzi L. Critical appraisal of RapidArc radiosurgery with flattening filter free photon beams for benign lesions in comparison to GammaKnife: a treatment planning study. ***Radiat Oncol.* 2014; 21: 119.**
2. Ackerly T, Lancaster CM, Gesso M, Roxby KJ. Clinical accuracy of ExacTrac intracranial frameless stereotactic system. ***Med Phys.* 2011; 38: 5040-8.**
3. Adler JR, Chang SD, Murphy MJ. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. ***Stereotact Funct Neurosurg.* 1997; 69: 124-8.**
4. AETS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Radiocirugía Estereotáctica: indicaciones y situación en España. Instituto Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1997
5. Alfonso R, Andreo P, Capote R, Huq MS, Kilny W, Hjäll P, Palmans H, Rosser K, Seutjens J, Ullrich W, Vatnisky S. A new

- formalism for reference dosimetry of small and nonstandard fields. **Med Phys.** 2008; 35: 5179-86.
6. Amendola BE, Amendola M, Perez N, Iglesias A, Wu X. Volumetric-modulated arc therapy with RapidArc®: An evaluation of treatment delivery efficiency. **Rep Pract Oncol Radiother.** 2013; 18: 383-6.
 7. Andreo P, Burns T, Hohfeld K, Huq MS, Kanai T, Laitano F, Smyth G, Vynckier S. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: An international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water. IAEA, Technical Report Series No. 398 (International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, 2000).
 8. Andrevska A, Knight A, Sale CA. The feasibility and benefits of using volumetric modulated arc therapy in patients with brain metastases: a systematic review. **J Med Radiat Sci.** 2014; 61:267-76.
 9. Antypas C, Pantelis E. Performance evaluation of a Cyberknife G4 image-guided robotic stereotactic radiosurgery system. **Phys Med Biol.** 2008; 53: 4697-718.
 10. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. **JAMA.** 2006; 295: 2483-2491.
 11. Arregui G. Parámetros geométricos del haz de radiación. Capítulo 4, en libro: Control de calidad en aceleradores de electrones de uso médico. Sociedad Española de Física Médica. Madrid. 2010
 12. Asnaashari K, Chow JCL, Heydarian M. Dosimetric comparison between two MLC systems commonly used for stereotactic radiosurgery and radiotherapy: A Monte Carlo and experimental study. **Phys Med.** 2013; 29: 350-6.
 13. Audet C, Poffenbarger BA, Chang P, Jackson P, Lundahl RE, Ryu SI, Ray GR. Evaluation of volumetric modulated arc therapy

- for cranial radiosurgery using multiple noncoplanar arcs. **Med Phys.** 2011; 38: 5863-72.
14. Balagamwala AB, Chao ST, Suh, JH. Principles of radiobiology of stereotactic radiosurgery and clinical applications in the central nervous system. **Technol Cancer Res Treat.** 2012; 11: 3-13.
 15. Barcia-Salorio JL, Broseta J, Hernández G, Roldan P, Bordes V. A new approach for direct CT localization in stereotaxis. **Appl Neurophysiol.** 1982; 45: 383-6.
 16. Bashir A, Hodge CJ, Dababneh H, Hussain M, Hahn S, Canute GW. Impact of the number of metastatic brain lesions on survival after Gamma Knife radiosurgery. **J Clin Neurosci.** 2014; doi:10.1016/j.jocn.2014.03.026
 17. Bathnagar AK, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases. **Int J Radiat Biol Phys.** 2006; 64: 898-903.
 18. Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, Twijnstra A, Dirx MJ, Debougnoux-Huppert RM, et al. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 2006; 66: 187-94.
 19. Bender ET. Brain necrosis after fractionated radiation therapy: Is the halftime for repair longer than we thought? **Med Phys.** 2012; 39: 7055-7061.
 20. Bentzen SM, Tucker SL. Quantifying the position and stepness of radiation dose-response curves. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 1997; 71: 531-42.
 21. Betti O y Derechinsky V. Multiple-beam stereotaxic irradiation. **Neurochirurgie.** 1983; 29: 295-8.
 22. Bhandare N, Monroe AT, Morris CG, Bhatti MT, Mendenhall WM. Does altered fractionation influence the risk of radiation-induced optic neuropathy?. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 2005; 62: 1070-7.
 23. Blamek S, Grzaziel A, Miszczyk L. Robotic radiosurgery versus micro-multileaf collimator: a dosimetric comparison for large or critically located arteriovenous malformations. **Radiother Oncol.** 2013; 8: 205.

24. Boehling NS, Chang EL, MA L, Phan N, Yeung R, Sahgal A. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: current status and future directions. ***J Radiat Oncol.* 2012; 1: 245-53**
25. Bortfeld T, Oelfke U, Nill S. What is the optimum leaf width of a multileaf collimator? ***Med Phys.* 2000; 27: 2494-502.**
26. Bova FJ, Meeks SL, Friedman WA, Wagner TH. Linac radiosurgery: system requirements, procedures and testing. Capítulo 13 en *Treatment planning in radiation oncology*. Kahn FM, editor. Lippincot Williams & Wilkins. 2ª edición. 2007
27. Boyer AL, Xing L, Xia P. Beam shaping and intensity modulation. Capítulo 12, en: *The modern technology of radiation oncology*. Editor: Jacob van Dyk. Medical Physics Publishing. 1999.
28. Bragg C; Wingate K, Conway J. Clinical implications of the anisotropic analytical algorithm for IMRT treatment planning and verification. ***Radiother Oncol.* 2008; 86: 276-84.**
29. Brenner DJ, Hlatky LR, Hanhfeldt PJ, Huang Y, Sachs RK. The linear-quadratic model and most other common radiobiological models result in similar predictions of time-dose relationships. ***Radiat Res.* 1998; 150: 83-91.**
30. Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. ***Semin Radiat Oncol.* 2008; 18; 234-9.**
31. Burke D, Mascott C, Rock L, Callinan S, Mihai A, Thirion P, Armstrong JG. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases: results from a single institution experience. ***Ir J Med Sci.* 2013; 182: 481-485.**
32. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitien M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytical function. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21: 123-35.**
33. Chae SM, Lee GW, Son SH. The effect of multileaf collimator leaf width on the radiosurgery planning for spine lesion treatment in terms of the modulated techniques and target complexity. ***Radiother Oncol.* 2014; 9: 72.**
34. Chauvet I, Petitfils A, Lehobey C, Kristner JY, Brunet Y, Lembrez R, Gaboriaud G, Mazal A, Zefkili S, Rosenwald JC. The sliding slit

- test for dynamic IMRT: a useful tool for adjustment of MLC related parameters. ***Phys Med Biol.* 2005; 50: 563-80.**
35. Chen Q, Shidong LI, Guan HU. A simple optimization technique useful for dynamic arc radiosurgery planning. ***Med Phys.* 2006; 33: 2062.**
 36. Chung DG, Kim DG. Modern Radiosurgery equipment for treating brain metastasis. ***Prog Neurol Surg.* 2012; 25: 236-47.**
 37. Chung E, Bouchard H, Seuntjens J. Investigation of three radiation detectors for accurate measurement of absorbed dose in nonstandard fields. ***Med Phys.* 2010; 37: 2404-13.**
 38. Chung JB, Kim JS, Ha SW, Ye SJ. Statistical analysis of IMRT dosimetry quality assurance measurement for local delivery guideline. ***Radiat Oncol.* 2011; 6: 27.**
 39. Clark GM, Popple RA, Young PE, Fiveash JB. Feasibility of single-isocenter volumetric modulated arc radiosurgery for treatment of multiple brain metastases. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: 296-302.**
 40. Clark GM, Popple RA, Prendergast BM, Spencer SA, Thomas EM, Stewart JG, Guthrie BL, Markert JM, Fiveash JB. Plan quality and treatment planning technique for single isocenter cranial radiosurgery with volumetric modulated arc therapy. ***Pract Radiat Oncol.* 2012; 2: 306-13.**
 41. Clarkson JR. A note on depth doses in fields of irregular shape. ***Br J Radiol.* 1941; 14: 265.**
 42. Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Avanzo RC, Marchetti C, Chiarego G, Zanardo A. External stereotactic irradiation by linear accelerator. ***Neurosurgery.* 1985; 16: 154-60.**
 43. CSRM. Evolución de la población por áreas de salud según padrón y tarjeta sanitaria individual. Región de Murcia 2003-2013. Consejería de Sanidad de la Región de Murcia. Dirección General de planificación sociosanitaria, farmacia y atención al ciudadano. 2013.
 44. Dale RG. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. ***Br J Radiol.* 1985; 58: 515-28.**

45. Descovich M. Overview of Cyberknife radiosurgery. 56th AAPM Annual Meeting. Austin, Texas. 2014
46. Dobbs J, Barret A, Ash D. Three dimensional planning and conformal therapy. En: Practical Radiotherapy Planning. Capítulo 2. Oxford University Press. Bristol. 1999.
47. Drzymala RE, Mohan R, Brewster L, Chu J, Goitein M, Harms W, Urie M. Dose-volume histograms. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21: 71-8**
48. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). ***Eur J Cancer.* 2009; 45: 228-247.**
49. Elkind MM, Sutton H. Radiation Response of mammalian cells grown in culture: repair of X-ray damage in surviving Chinese hamster cells. ***Radiat Res.* 1960; 18: 229-33.**
50. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitien M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21: 109-22.**
51. Ezell GA, Galvin JM, Low D, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB, Xia P, Xiao Y, Xing L, Yu CX. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. ***Med Phys.* 2003; 30: 2089-115.**
52. Feuvret L, Noël G, Mazeron JJ, Bey P. Conformity Index: a review. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64: 333-42.**
53. Fidanzio A, Porcelli A, Azario L, Greco F, Cilla S, Grusio M, Balducci M, Valentini V, Piermattei A. Quasi real time in vivo dosimetry for VMAT. ***Med Phys.* 2014; 41.** Doi:10.1118/1.4875685.
54. Fogliata A, Nicollini G, Clivio A, Vanetti E, Cozzi L. Critical appraisal of Acuros XB and Anisotropic Analytic Algorithm dose calculation in advanced non-small-cell lung cancer treatments. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83: 1587-95.**

55. Fogliata A, Nicollini G, Clivio A, Vanetti E, Cozzi L. Dosimetric evaluation of Acuros XB advanced dose calculation algorithm in heterogeneous media. ***Radiat Oncol.* 2011; 6: 82.**
56. Fowler JF, Tome WA, Welsh JS. Estimation of required dose in stereotactic body radiation therapy. En capítulo 1, Stereotactic body radiation therapy. 1ª edición. Editorial: Lippincott Williams&Wilkins 2005
57. Fowler JF, Welsh JS, Howard SP. Loss of biological effect in prolonged fraction delivery. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59: 242-9.**
58. Fowler JF. 21 years of biologically effective dose. ***Br J Radiol.* 2010; 83: 554-568.**
59. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. ***Br J Radiol.* 1989; 62: 401-26.**
60. Frass B, Doppke K, Hunt M, Kutcher G, Starkschall G, Stern R, van Dyke J. American Association of Physicist in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group 53: Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning. ***Med Phys.*1998; 25: 1773-1829.**
61. Fu L, Perera H, Ying X, Yu Y. Importance of CBCT setup verification for optical guided frameless radiosurgery. ***J Appl Clon Med Phys.* 2014; 15: 4487.**
62. Fuks Z, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. ***Cell.* 2005; 8: 89-91.**
63. García-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, Kolesnick R. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. ***Science.* 2003; 16: 1155-9.**
64. Garsa AA, Badiyan SN, DeWees T, Simpsons JR, Huang J, Drzymala RE, Barani IJ, Dowling JL, Rich KM, Chicione MR, Kim AH, Leuthardt EC, Robinson CG. Predictors of individual tumor local control after stereotactic radiosurgery for non-small cell lung cancer brain metastases. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; doi:10.1016/j.ijrobp.2014.05.047**

65. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna G, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three therapy oncology groups (RTOG) brain metastases trials. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1997; 37: 745-51.**
66. Gay HA, Niemierko A. A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy. ***Phys Med.* 2007; 23: 115-25.**
67. Gerbi BJ, Higgins PD, Cho KH, Hall WA. Linac-based stereotactic radiosurgery for treatment of trigeminal neuralgia. ***J Appl Clin Med Phys.* 2004; 5: 80-92.**
68. Gimeno J, Pujades MC, García T, Carmon V, Lliso F, Palomo R, Candela-Juan C, Richart J, Perez-Calatayud J. Commissioning and initial experience with a commercial software for in vivo volumetric dosimetry. ***Phys Med.* 2014; 30: 954-9.**
69. Guckenberger M, Roesch J, Baier K, Sweeney RA, flentje M. Dosimetric consequences of translational and rotational errors in frame-less image-guided radiosurgery. ***Radiother Oncol.* 2012; 7: 63.**
70. Hall EJ. Radiobiology for the Radiologist. Sexta edición. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia.2006
71. Hartmann GH, Schlegel W, Sturm V, Kober B , Pastyr O, Lorenz WJ. Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at a linear accelerator facility. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985; 11: 1185-92.**
72. Hazard LJ, Wang B, Skidmore TB, Chern SS, Salter BJ, Jensen RL, Shrieve DC. Conformity of LINAC-based stereotactic radiosurgery using dynamic conformal arcs and micro-multileaf collimator. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 73: 562-70.**
73. Hoppe BS, Nelson CJ, Gomez DR, Stegman LD, Wu AJ, Wolden SI, Pfister DG, Zelefsky MJ, Shan JP, Kraus DH, Lee NY. Unresectable carcinoma of the paranasal sinuses: outcomes and toxicities. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72: 763-9.**
74. Horiot JC, Bontemps P, van der Bogaert W, Le Fur R, van der Weijngaert D, Bolla M, Bernier J, Lusinchi A, Stuschke M, Lopez-

- Torrecilla J, Begg AC, Pierart M, Collette L. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. ***Radiother Oncol.* 1997; 44: 111-21.**
75. Huang Y, Chin K, Robbins JR, Kim J, Li H, Amro H, Chetty IJ, Gordon J, Ryu S. Radiosurgery of multiple brain metastases with single-isocenter dynamic conformal arcs (SIDCA). ***Radiother Oncol.* 2014; 112: 128-32.**
76. ICRU. Prescribing, Recording, and Reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). Report 62. Bethesda, MD. International Commission on Radiation Units and Measurements. 1999
77. ICRU. Prescribing, Recording, and Reporting photon-beam intensity modulated radiation therapy (IMRT). Report 83. Bethesda, MD. International Commission on Radiation Units and Measurements. 2010
78. ICRU. Prescribing, Recording, and Reporting photon beam therapy. Report 50. Bethesda, MD. International Commission on Radiation Units and Measurements 1993
79. Jin JY, Wen n, Ren L, Glide-Hurst C, Chetty IJ. Advances in treatment techniques: arc-based and other intensity modulated therapies. ***Cancer J.* 2011; 17: 166-76.**
80. Jin JY, Yin FF, Ryu S, Ajlouni M, Kim JH. Dosimetric study using different leaf width MLCs for treatment planning of dynamic conformal arcs and intensity-modulated radiosurgery. ***Med Phys.* 2005; 32: 405-11.**
81. Kairn T, Crowe SB, Trapp JV. Correcting radiation survey data to account for increased leakage during intensity modulated radiotherapy treatments. ***Med Phys.* 2013; 40: 111708.** Doi:10.11181/1.4823776.
82. Kajiwara K, Saito K, Yoshikawa K, Ideguchi M, Nomura S, Fujii M, Suzuki M. Stereotactic radiosurgery/radiotherapy for pituitary adenomas: a review of recent literature. ***Neurol Med Chir.* 2010; 50: 749-55.**

83. Källman P, Ågren A, Brahme A. Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 62: 249-62.**
84. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. ***J Am Stat Assoc.* 1958; 53: 457-81.**
85. Kataria T, Govardhan HB, Gupta D, Mohanraj U, Bisht SS, Sambasivasselli R, Goyal S, Abhishek A, Srivatsava A, Pushpan L, Kumar V, Vikraman S. Dosimetric comparison between volumetric modulated arc therapy (VMAT) vs Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for radiotherapy of mid esophageal carcinoma. ***J Cancer Res Ther.* 2014; 10: 871-7.**
86. Kataria T, Gupta D, Karrthick KP, Bisht SS, Goyal S, Abhishek A, Govardhan HB, Sharma K, Pareek P, Gupta A. Frame-based radiosurgery: Is it relevant in the era of IGRT?. ***Neurol India.* 2013; 61: 277-81.**
87. Kataria T, Sharma K, Subramani V, Karrthick KP, Bisht SS. Homogeneity index: an objective tool for assessment of conformal radiation treatments. ***J Med Phys.* 2012; 37: 207-13.**
88. Kim G. Overview of MLC-based linac radiosurgery. 56th AAPM Annual Meeting. Austin, Texas. 2014.
89. Kinshikar RA, Upreti R, Tambe CM, Deshpande DD. Intensity modulated radiotherapy dosimetry with ion chambers, TLD, MOSFET and EDR2 film. ***Australas Phys Eng Sci Med.* 2007; 30: 25-32.**
90. Kirkpatrick JP, Brenner DJ, Orton CG. Point/Counterpoint. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. ***Med Phys.* 2009; 36: 3381-4.**
91. Kirkpatrick JP, Meyer JF, Marks LB. The linear quadratic method is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. ***Semin Radiat Oncol.* 2008; 18: 240-3.**
92. Kirkpatrick JP, Wang Z, Sampson JH, McSherry F, Hendon JE, Allen KJ, et al. Defining the optimal planning target volume in image-guided stereotactic radiosurgery of brain metastases:

- results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **2014**; doi:10.1016/j.ijrobp.2014.09.004
93. Klein EE, Hanley J, Bayouth J, Yin FF, Simon W, Dresser S, Serago C, Aguirre F, Ma L, Arjomandi B, Liu C. Task Group 142 report: Quality assurance of medical accelerators. *Med Phys.* **2009**; **36**: 4197-212.
94. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* **2011**; **29**: 134-41.
95. Kocher M, Wittig A, Piroth MD, Treuer H, Seegenschmiedt H, Ruge M, Grosu AL, Guckenberger. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A Report of the DEGRO working group on stereotactic radiosurgery. *Strahlenther Onkol.* **2014**; **190**: 521-32.
96. Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, wessels BW, Pillai K, Maciunas RJ, Einstein DB. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **2006**; **64**: 419-24.
97. Kroon PD, Hol S, Essers M. Dosimetric accuracy and clinical quality of Acuros XB and AAA dose calculation algorithm for stereotactic and conventional lung volumetric modulated arc therapy plans. *Radiat Oncol.* **2013**; **8**: 149.
98. Kubo HD, Wilder RB, Pappas CTE. Impact of collimator leaf width on stereotactic radiosurgery and 3D conformal radiotherapy treatment plans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **1999**; **44**: 937-45.
99. Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **1989**; **16**: 1623-30.
100. Lagerwaard FJ, van der Hoorn EA, Verbakel WF, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Whole-brain radiotherapy with simultaneous integrated boost to multiple brain metastases

- using volumetric modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75: 253–259.
101. Lam TC, Sahgal A, Chang EL, Lo SS. Stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014; 14: 1153-72.
 102. Larsson B, Liden K, Sorby B. Irradiation of small structures through intact skull. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1974; 13: 513-34.
 103. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marcks LB, Merchant TE, Dicker AP. Radiation Dose-Volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: S20-7.
 104. Leavitt JA, Stafford SL, Link MJ, Pollock BE. Long-term evaluation of radiation-induced optic neuropathy after single-fraction stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 87: 524-7.
 105. Leksell L, Larsson B, Andersson B, Rexed B, Sourander P, Mair W. Lesions in the depth of the brain produced by a beam of high energy protons. *Acta Radiol.* 1960; 54: 251-64.
 106. Leksell L. Cerebral radiosurgery I. Gamma thalamotomy in two cases of intractable pain. *Acta Chir Scan.* 1968; 134: 585-95.
 107. Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scan.* 1951; 102: 316-9.
 108. Li XA, Alber M, Deasy JO, Jackson, Jee KWK, Marks LB, et al. The use an QA of biologically related models for treatment planning. Report of AAPM Task Group 166. American Association of Physicist in Medicine. 2012
 109. Lindquist C, Paddick I. The Leksell Gamma Knife Perfexion and comparisons with its predecessors. *Neurosurg (Suppl 2).* 2008; 62: 721-32
 110. Lomax NJ, Scheib SG. Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55: 1409-19.
 111. Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distribution. *Med Phys.* 1998; 25: 1919-27.

112. Lunsford LD, Kodziolka D, Flickinger JC. Gamma Knife brain surgery. 1998. Karger AG. Basel. Suiza
113. Lutz W, Winston KR, Maleki N. A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988; 14: 1185-92.
114. Lyman JT, Wolbarst AB. Optimization of radiation therapy: 4. A dose volume reduction algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989; 46: 983-93.
115. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res.* 1985; 8: S13-9.
116. Ma L, Nichol A, Hossain S, Wang B, Petti P, Vellani R, Higby C, Ahmad S, Barani I, Shireve DC, Larson DA, Sahgal A. Variable dose interplay effects across radiosurgical apparatus in treating multiple brain metastases. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2014a; in press.
117. Ma L, Sahgal A, Larson DA, Pinnaduwage D, Fogh S, Barani I, Nakamura J, McDermott M, Sneed P. Impact of millimeter-level margins on peripheral normal brain sparing for gamma knife radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014b; 89: 206-13.
118. Marks LB, Bentzen SM, Desay JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS, el Naqa JL, Lebesque JV, Timmerman RD, Martel MK, Jackson A. Radiation Dose-Volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: S70-6.
119. Martens C, de Wagter C, de Neve W. The value of the PinPoint ion chamber for characterization of small field segments used in intensity-modulated radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2000; 45: 2519-30.
120. Martín A, Luna JD. Test con dos muestras. En libro: Bioestadística. Página 240. 1ª edición. Ediciones Norma-Capitel. Madrid. 2004a
121. Martín A, Luna JD. Correlaciones. En libro: Bioestadística. Página 584. 1ª edición. Ediciones Norma-Capitel. Madrid. 2004b

122. Masi L, Casamina F, Doro F, Francescon P. Quality assurance of volumetric modulated arc therapy: Evaluation and comparison of different dosimetric systems. *Med Phys.* 2011; 38: 612-21.
123. Mata Colodro F, Serna Berná A, Puchades Puchades V. Dosimetric validation of a redundant independent calculation software for VMAT fields. *Phys Med.* 2013; 29: 341-9.
124. Mata F, Serna A, Puchades V, Ramos D, Alcaraz M. Results of 1 year of clinical experience with independent dose calculation software for VMAT fields. *J Med Phys.* 2014; 39: 219-24.
125. Matuszak MM, Yan D, Grills I, Martinez A. Clinical applications of volumetric modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 77: 608-16.
126. Maund IF, Benson RJ, Fairfoul J, Cook J, Huddart R, Poynter A. Image-guided radiotherapy of the prostate using daily CBCT: the feasibility and likely benefit of implementing a margin reduction. *Br J Radiol.* 2014;87:20140459. Doi: 10.1259/bjr.20140459.
127. Mayo CS, Ding L, Addesa A, Kadish S, Fitzgerald TJ, Moser R. Initial experience with volumetric IMRT (RapidArc) for intracranial stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78: 1457-1466.
128. McBride WH, Withers HR. Biological Basis of radiation therapy. En: Perez CA, Brady LW, Halperin ED, et al, editors. Principles and Practice of radiation oncology. Cuarta edición. Lippincot Williams&Wilkins. Philadelphia. 2004
129. McDonald D, Sculer J, Takacs I, Peng J, Jenrette J, Vanek K. Comparison of radiation dose spillage from the Gamma Knife Perfexion with that from volumetric modulated arc radiosurgery during treatment of multiple brain metastases in a single fraction. *J Neurosurg.* 2014; 121(Suppl 2): 51-9.
130. Mckenzie AL, van Herk M, Mijnheer B. The width of margins in radiotherapy treatment plans. *Phys Med Biol.* 2000; 45: 3331-42.
131. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, Mills M, Rogers CL, Souhami L. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63: 37-46.

132. Mell LK, Pawlicki T, Jiang SB, Mundt AJ. Image-guided radiation therapy. Capítulo 10 en: Principles and Practice of radiation oncology. 5ª edición. Halperin & Perez & Brady, editores. 2008
133. Mijheer B, Georg D. Guidelines for the verification of IMRT. Bruselas, Bélgica. ESTRO;2008
134. Minniti G, D'Angelillo RM, Scaringi C, Trodella LE, Clarke E, MAtteucci P, Osti MF, Ramella S, Enrici RM, Trodella L. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. **J Neurooncol. 2014; 117: 295-301.**
135. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. **J Neurosurg. 1985; 62: 18-24.**
136. Monk JE, Perks JR, Doughty D, Plowman PN. Comparison of a micromultileaf collimator with a 5 mm leaf width collimator for intracranial stereotactic radiotherapy. **Int J Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 57: 1443-49.**
137. Moteabbed M, Yock TI, Pagnaetti H. The risk of radiation-induced second cancers in the high to medium dose region: a comparison between passive and scanned proton therapy, IMRT and VMAT for pediatric patients with brain tumors. **Phys Med Biol. 2014; 21: 2883-99.**
138. Murray L, Henry A, Hoskin P, Siebert FA, Venselaar J. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: a review of data from planning studies. **Radiat Oncol. 2013; 8: 172.**
139. Nahum A, Kutcher G. Biological evaluation of treatment plans. Capítulo 36, en: Handbook of radiotherapy physics. 2007. Taylor&Francis. Londres-Nueva York
140. Nakamura JL, Verhey LJ, Smith V, Petti PL, Lamborn KR, Larson DA, Wara WM, McDermott MW, Snedd PK. Dose conformity of gamma knife radiosurgery and risk factor for complications. **Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 51: 1313-9.**
141. Nedzi LA, Kooy H, Alexander E, Gelman RS, Lowffler JS. Variables associated with the development of complications from radiosurgery of intracranial tumors. **Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991; 21: 591-9.**

142. Nguyen D, Dong P, Long T, Ruan D, Low DA, Romeijn E, Sheng K. Integral dose investigation of non-coplanar treatment beam geometries in radiotherapy. *Med Phys.* **2014**;41: doi: 10.1118/1.4845055.
143. Niemierko A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD). *Med Phys.* **1999a**; **26**: **1100**
144. Niemierko A. A unified model of tissue response to radiation. En: Proceedings of the 41th AAPM annual meeting; 1999. Nashville, Tennessee. *Med Phys.* **1999b**: **1100**.
145. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys.* **1997**; **24**: **103-10**.
146. Noël G, Simon JM, Valery CA, Cornu P, Boisserie G, Hasboun D, Ledu D, Tep B, Delattre JY, Marsault C, Baillet F, Mazeron JJ. Radiosurgery for brain metastasis: impact of CTV on local control. *Radiother Oncol.* **2003**; **68**: **15-21**.
147. Ohtakara K, Hayashi S, Hoshi H. Dose Gradient analyses in linac-based intracranial stereotactic radiosurgery using Paddick's gradient index: consideration of the optimal method for plan evaluation. *J Radiat Res.* **2011b**; **52**: **592-9**.
148. Ohtakara K, Hayashi S, Hoshi H. The relation between various conformity indices and the influence of the target coverage difference in prescription isodose surface on these values in intracranial stereotactic radiosurgery. *Br J Radiol.* **2011a**; **85**: **e223-8**.
149. OIEA. Determinación de la dosis absorbida en radioterapia de haces externos. Organización Internacional de la Energía Atómica. Viena 2005.
150. Oken MM, Creech RH, Tomey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* **1982**; **5**: **649-55**.
151. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys.* **2008**; **35**: **310-7**.

152. Paddick I, Lippitz B. A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index. ***J Neurosurg.* 2006; 105: 194-201.**
153. Paddick I. A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. ***J Neurosurg (Suppl 3).* 2000; 93: 219-22**
154. Paris F, Fuks Z, Kang A, Capodieci P, Juan G, Ehleiter D, et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. ***Science.* 2001; 293: 293-7.**
155. Park C, Papiez L, Zhang S, Story M, Timmerman RD. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70: 847-52.**
156. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation: analysis of time dose factors. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 30: 755-63**
157. Plowman PN. Post-radiation sensorineuronal hearing loss. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52: 589-91.**
158. Podgorsak EB, Olivier A, Pla M, Hazel J, de Lotbinière A, Pike B. Physical aspects of dynamic stereotactic radiosurgery. ***Appl Neurophysiol.* 1987; 50: 263-8.**
159. Podgorsak EM, Podgorsak MB. Stereotactic irradiation. Capítulo 16, en: The modern technology of radiation oncology. Editor: Jacob van Dyk. Medical Physics Publishing. 1999.
160. Poppe B, Bechschmidt, Djouguela A, Kollhoff, Rubach A, Willborn KC, Harder D. Two dimensional ionization chamber arrays for IMRT plan verification. ***Med Phys.* 2006; 33: 1005-15**
161. Poppe B, Stelljes TS, Looe HK, Chofor N, Harder D, Willborn K. Performance parameters of a liquid filled ionization chamber array. ***Med Phys.* 2013; 40:doi: 10.1118/1-4816298**
162. Puchades V, Serna A, Mata F, Ramos D, Casal E, Alcaraz M. Dosimetric study of the AAA algorithm for the the VMAT technique using anthropomorphic phantom in the pelvic region.

- J Radiother Pract.* **2015**; in press. Doi: 10.107/S1460396914000508.
- 163.** Puchades V, Serna A, Mata F, Ramos D, Casal E. Dosimetric study of the AAA algorithm for VMAT technique using an anthropomorphic phantom. *Radiother Oncol.* **2013 (Suppl 2); 106: S448.**
- 164.** Purdy JA. Dose to normal tissue outside the radiation therapy patient's treated volume: a review of different radiation therapy techniques. *Health Phys.* **2008; 95: 666-76.**
- 165.** Quam EM, Li X, Wang X, Kudchadker RJ, Johnson JL, Kuban DA, Lee AK, Zhang L. A comprehensive comparison of IMRT and VMAT plan quality for prostate cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **2012; 83: 1169-1178.**
- 166.** RTOG 0320. A phase III trial comparing whole brain radiation and stereotactic radiosurgery alone versus with temozolomide or erlotinib in patients with non-small cell lung cancer and 1-3 brain metastases. Radiation Therapy Oncology Group, 2009.
- 167.** Ruben JD, Smith R, Lancaster CM, Haynes CM, Haynes M, Jones P, Panettieri V. Constituent components of out-of-field scatter dose for 18-MV intensity modulated radiation therapy versus 3-dimensional conformal radiation therapy: a comparison with 6-MV and implications for carcinogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **2014; 90: 645-53.**
- 168.** Sahgal A, Ma L, Chang E, Shiu A, Larson DA, Lapierre N, Yin FF, Tsao M, Menard C, Basran P, Létourneau D, Heydarian M, Beachey D, Shukla V, Cusimano M, Hodaie M, Zadeh G, Bernstein M, Scharz M. Advances in technology for intracranial stereotactic radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat.* **2009; 8: 271-80.**
- 169.** Sánchez-Doblado F, Capote R, Leal A, Roselló JV, Lagares JJ, Arráns R, Hartman GH. Micro ionization chamber dosimetry in IMRT verification: clinical implications of dosimetric errors in the PTV. *Radiother Oncol.* **2005; 75: 342-8.**
- 170.** Schell MC, Bova FL, Larson DA, Leavitt DD, Lutz WR, Podgorsak EB, Wu A. Stereotactic Radiosurgery. College Park, MD:

- American Association of Physicist in Medicine; 1995. AAPM Report 54; Task Group 42
171. Schiefera H, Fogliata A, Nicolini G, Cozzi L, Seelang WW, Born E, Hasenbalg F, Roth J, Schnekenburger B, Münch-Berndl K, Vallet V, Pachoud M, Reiner B, Dipasquale G, Krusche B, Fix MK. The Swiss IMRT dosimetry intercomparison using a thorax phantom. ***Med Phys.* 2010; 37: 4424-31.**
 172. Schlesinger D. Overview of gamma knife radiosurgery. 56th AAPM Annual Meeting. Austin, Texas. 2014.
 173. Schreibmann E, Elder E, Fox T. Automated quality assurance for image guided radiation therapy. ***J Appl Clin Med Phys.* 2009; 10: 2919.**
 174. Serna A, Alcaraz M, Navarro JL, Acevedo C, Vicente V, Canteras M. Biological dosimetry and bayesian analysis of chromosomal damage in thyroid cáncer patients. ***Radiat Prot Dosimetry.* 2008; 129: 372-80.**
 175. Serna A, Puchades V, Mata F. Aceptación para uso clínico de un sistema de planificación de tratamientos con técnicas IMRT y VMAT. ***Rev Fis Med.* 2011; 12: 187-96.**
 176. Serna A, Mata F, Puchades V. Uso de Arcos coplanares vs no coplanares con técnica VMAT en el tratamiento de metástasis intracraneales. XII Congreso de la Sociedad Española de Radiocirugía. San Sebastián 2012.
 177. Serna A, Mata F, Puchades V. Establishing an optimized patient-specific verification program for volumetric modulated arc therapy. ***Med Dosim.* 2013; 38: 274-9.**
 178. Serna A, Escolar PP, Puchades V, Mata F, Ramos D, Gomez MA, Iglesias A, Salinas J, Alcaraz M. Single fraction volumetric modulated arc radiosurgery of brain metastases. ***Clin Transl Oncol.* 2015.** Doi: 10-1007/s12094-015-1282-2
 179. Serna A, Puchades V, Mata F, Ramos D. VMAT radiosurgery: A planning study to reduce healthy brain dose. ***Radiother Oncol.* 2014a; 111(Suppl 1): 612.**
 180. Serna A, Mata F, Puchades V, Ramos D. Influence of multi-leaf collimator leaf width on radiosurgery via volumetric modulated

- arc therapy and 3D dynamic conformal therapy. *Phys Med.* **2014b**. Doi: 10.1016/j.ejmp.2015.01.011.
- 181.** Shaw E, Kline R, Gillin M, Souhami L, Hirschfeld A, Dinapoli R, Martin L. Radiation Oncology Group: radiosurgery quality assurance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **1993; 27: 1231-9.**
- 182.** Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of the RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **2000; 47: 291-8.**
- 183.** Sheehan JP, Yen CP, Lee CC, Loeffler JS. Cranial stereotactic radiosurgery: current status of the initial paradigm shifter. *J Clin Oncol.* **2014; 26: 2836-46.**
- 184.** Shehata MK, Young B, Reid B, Patchell RA, Clair W, Sims J, et al. Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases ≤ 2 cm: implications for SRS dose and whole brain radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **2004; 1: 87-93.**
- 185.** Shields LB, Coons JM, Dedich C, Ragains M, Scalf K, Vitaz TW, Spalding AD. Improvement of therapeutic index for brain tumors with daily image guidance. *Radiat Oncol.* **2013; 8: 283.**
- 186.** Smedby KE, Brandt L, Backlund ML, Blomqvist P. Brain metastases admissions in Sweden between 1997 and 2006. *Br J Cancer.* **2009; 101: 1919-24.**
- 187.** Solberg TD, Boedeker KL, Fogg R, Selch MT, DeSalles AA. Dynamic arc radiosurgery field shaping: a comparison with static field conformal and noncoplanar circular arcs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **2001; 49: 1481-91.**
- 188.** Song CW, Park H, Griffin RJ, Levitt SH. Radiobiology of stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy. 2012. Technical basis of radiation therapy, medical radiology, radiation oncology. Editorial: Springer-Verlag.
- 189.** Sovik A, Jostein O, Olsen DR, Marinen E, On the parameter describing the generalised equivalent uniform dose (gEUD) for tumours. *Phys Med.* **2007; 23: 100-6.**

190. Sperduto CM, Watanabe Y, Mullan J, Hood T, Dyste G, Watts C, Bender GPO, Sperduto P. A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the graded prognostic assessment. ***J Neurosurg.* 2008; 109: 87-9.**
191. Sperduto PW, Shanley R, Luo Z, Andrews D, Werner-Wasik M, Valicenti R, Bahary JP, Souhami L, Won M, Mehta M. Secondary analysis of RTOG 9508 a phase 3 randomized trial of whole-brain radiosurgery in patients with 1-3 brain metastases: poststratified by the graded prognostic assessment (GPA). ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90: 526-31.**
192. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih H, Kirkpatrick J, Schwer A, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely J, Sperduto CM, Metha M. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4259 patients. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 77: 655-61.**
193. Spezi E, Angelini AL, Ferri A. A multiple acquisition sequence for IMRT verification with a 2D ion chamber array. ***Med Dosim.* 2006; 31: 53-60.**
194. Stanley J, Breitman K, Dunscombe P, Spencer DP, Lau H. Evaluation of stereotactic conformity indices for 170 target volumes in patients with brain metastases. ***J App Clin Med Phys.* 2011; 12: 3449.**
195. Steel GG. Basic Clinical Radiobiology. 1993. Edward Arnold Publishers.
196. Steiner L, Leksell L, Greitz T. Stereotaxic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: Report of a case. ***Acta Chir Scand.* 1972; 138: 459-64.**
197. Stern R, Heaton R, Fraser M. Verification of monitor unit calculation for non-IMRT clinical radiotherapy: report of AAPM task group 114. ***Med Phys.* 2011; 38: 504-30.**
198. Stroom JC, de Boer HC, Huizenga H, Visser AG. Inclusion of geometrical uncertainty in radiotherapy treatment planning by

- means of coverage probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **1999; 43: 905-19.**
- 199.** Syamkumar SA, Padmanabahn S, Sukumar P, Nagarajan V. Characterization of responses of 2d array seven²⁹ detector and its combined use with octavius phantom for the patient-specific quality assurance in rapidarc treatment delivery. *Med Dosim.* **2011; 37: 53-60.**
- 200.** Tanyi JA, Kato CM, Chen Y, Chen Z, Fuss M. Impact of the high definition multileaf collimator on linear accelerator-based intracranial stereotactic radiosurgery. *Br J Radiol.* **2011; 84: 629-38.**
- 201.** Thames HD, Withers H, Peters LJ, Fletcher GH. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **1982; 8: 219-26.**
- 202.** Thomas EM, Popple RA, Wu X, Clark GM, Markert JM, Guthrie NL, Yuam Y, Dobelbower MC, Spencer SA, Fiveash JB. Comparison of plan quality and delivery time between volumetric arc therapy (RapidArc) and Gamma Knife radiosurgery for multiple cranial metastases. *Neurosurgery.* **2014; in press**
- 203.** Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, Duma C, Alexander E, Kooy HM, Flickinger JC. Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **1993; 27: 215-21.**
- 204.** Tomita N, Kodaira T, Tachibana H, Nakamura T, Nakahara R, Inokuchi H, Shibamoto Y. Helical Tomotherapy for brain metastases: dosimetric evaluation of treatment plans and early clinical results. *Technol Cancer Res Treat.* **2008; 7: 417-424.**
- 205.** van Esch A, Huyskens DP, Behrens CF, Samsøe E, Sjolín M, Bjelkengren U, Sjöström D, Clermont C, Hambach L, Sergent F. Implementing RapidArc into clinical routine: a comprehensive program from machine QA to TPS validation and patient QA. *Med Phys.* **2011; 38: 5146-66.**

206. van Esch, Clermont C, Devillers M, Iori M, Huyskens DP. On-line quality assurance of rotational radiotherapy delivery by means of a 2D ion chamber array and the Octavius phantom. ***Med Phys.* 2007; 34: 3827-37.**
207. Van Herk M, Remeijer P, Lebesque JV. Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52: 1407-22.**
208. van 't Riet A, Mark CA, Moerland MA, Elders LH, van der Zee W. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37: 731-6.**
209. Vera E, Iorgulescu JB, Raper DM, Madhavan K, Lally BE, Morcos J, Elhammady S, Sherman J, Komolar RJ. A review of stereotactic radiosurgery practice in the management of skull base meningiomas. ***J Neurol Surg B Skull Base.* 2014; 75: 152-8.**
210. Verellen D, De Ridde M, Linthout N, Torunel K, Soete G, Storme G. Innovations in image-guided radiotherapy. ***Nat Rev Cancer.* 2007; 7: 949-60.**
211. Voges J, Treuer H, Sturm V, Büchner C, Lherke R, Kocher M, Staar S, Kuchta J, Müller RP. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 36: 1055-63.
212. Wagner TH, Bova FJ, Friedman WA, Buatti Jm, Bouchet LG, Meedks SL. A simple and reliable index for scoring rival stereotactic radiosurgery plans. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57: 1141-9.**
213. Wang JZ, Huang Z, Lo SS, Yuh WTC, Mayr NA. A generalized linear-quadratic model for radiosurgery, stereotactic body radiation therapy, and high dose rate brachytherapy. ***Sci Transl Med.* 2010; 2: 39-48.**
214. Wang L, Ding DX. The accuracy of the out-of-field dose calculations using a model based algorithm in a commercial treatment planning system. ***Phys Med Biol.* 2014a; 59: N113-28.**

- 215.** Wang Q, Jiang Z, Qi X, Lu S, Wang S, Leng C. Whole brain radiation therapy followed by intensity-modulated boosting treatment combined with concomitant temozolomide for brain metastases from non-small-cell lung cancer. *Clin Transl Oncol.* **2014b; 12: 1000-1005.**
- 216.** Weber DC, Caparotti F, Laouiti M, Malek K. Simultaneous in field boost for patients with 1 to 4 brain metastasis/es treated with volumetric modulated arc therapy: a prospective study on quality of life. *Radiat Oncol.* **2011; 6: 79.**
- 217.** Wegner RE, Olson AC, Kondziolka D, Nirnajan A, Lundsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **2011; 81: e21-e27.**
- 218.** Wen N, Guan H, Hammoud R, Pradhan D, Nurushev T, Li S, et al. Dose delivered from Varian's CBCT to patients receiving IMRT for prostate cancer. *Phys Med Biol.* **2007; 52: 2267-76.**
- 219.** Wigg DR. Applied radiobiology and bioeffect planning. Medical Physics Publishing;. Madison, Wisconsin, USA. 2001
- 220.** Wilcoxon F. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics.* **1945; 1: 80-3.**
- 221.** Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol.* **1988; 27: 131-46.**
- 222.** Withers HR. The four R's of radiotherapy. *Adv Radiat Biol.* **1975; 5: 241-7.**
- 223.** Wolff HA, Wagner DM, Christiansen H, Hess CF, Vorwerk H. Single fraction radiosurgery using RapidArc for treatment of intracranial targets. *Radiat Oncol.* **2010; 5: 77-84.**
- 224.** Wu JQ, Wang A, Kirkpatrick JP, Chang Z, Meyer JJ, Lu M, Huntzinger C, Yin FF. Impact of collimator multileaf width and treatment technique on stereotactic radiosurgery plans for intra- and extracranial lesions. *Radiation Oncology.* **2009; 4: 3.**
- 225.** Xue J, Goldman HW, Grimm J, LaCouture T, Chen Y, Hughes L, Yorke E. Dose-volume effects on brainstem dose tolerance in radiosurgery. *J Neurosurg.* **2012; 117(Suppl): 189-96.**

- 226.** Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* **2014; 15: 387-95**
- 227.** Yu CD. Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. *Phys Med Biol.* **1995; 40: 1435-9.**
- 228.** Zhang Q, Chan MF, Burman C, Song Y, Zhang M. Three independent one-dimensional margins for single-fraction frameless stereotactic radiosurgery brain cases using CBCT. *Med Phys.* **2013; 40: 1217-15.**

IX. ANEXOS

IX. Anexo 1. Aprobación Comité ético de investigación clínica.



Región de Murcia
Consejería de Sanidad y Política Social



Dña. LALY GÓMEZ SANNICOLÁS, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Santa Lucía, Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud,

CERTIFICA:

Que, este CEIC, tras revisar la documentación presentada por D. **Alfredo Serna Berná**, Jefe Servicio Radiofísica y Protección Radiológica Hospital General Universitario Santa Lucía, sobre el estudio Tesis Doctoral: **"Radiocirugía con arco terapia de intensidad modulada: comparaciones dosimétricas y resultados clínicos en el tratamiento de metástasis intracraneales"**, da su Visto Bueno a la realización del mismo en el Hospital General Universitario Santa Lucía.

Y para que conste se expide el presente certificado en Cartagena a diez de septiembre de dos mil catorce.



Fdo. Dña. Laly Gómez Sannicolás

Mod. I - 1/2 Int./Ext.

TI 15-00. A. SERNA.doc



Hospital General Universitario "Santa Lucía": C/. Mezquita, s/n. Paraje los Arcos - 30202 Santa Lucía (Cartagena) - Telf. 968 12 86 00
Hospital Universitario "Sta. M.ª del Rosell": Paseo Alfonso XIII, 61 - 30203 Cartagena - Telf. 968 50 48 00

