

El arte de la Radioterapia

Beatriz Sánchez Nieto

Departamento de Física.

Pontificia Universidad Católica de Chile

Vicuña Mackenna 4860. Macul, Santiago, Chile

bsanchez@fis.puc.cl

Introducción

Cuando oímos hablar de técnicas como “pintando con dosis” (*dose painting*) o radioterapia ART (*Adapted RadioTherapy*) podríamos pensar que se trata de una obra de arte llevada a cabo con una técnica especial. En realidad se trata de algo muy distinto: estamos hablando de tratamientos contra el cáncer (destrucción de células tumorales) usando la energía liberada en la interacción de radiaciones ionizantes con el tejido irradiado (radioterapia). En una cosa estábamos en lo correcto: de forma ideal, el tratamiento de radioterapia debiera ser único (i.e., individualizado a cada paciente) y, en ese sentido, se trataría de una obra de arte.

El presente artículo describe el pasado y futuro de los tratamientos de radioterapia desde el punto de vista de cómo adaptar, en la medida de lo posible, la distribución de la energía depositada por unidad de masa (dosis) a cada paciente en particular. De esta forma, y sólo de esta forma, se logrará cumplir con el objetivo de la radioterapia, a saber: entregar la mayor cantidad de dosis posible al tumor (aumentado la probabilidad de destruirlo), con la mínima a los tejidos sanos que lo circundan (disminuyendo así la probabilidad de daños colaterales).

Los físicos médicos tenemos mucho que pensar, hacer y desarrollar para que esta máxima sea llevada a cabo. Y no es tarea fácil: la idea que, cómo físicos, podríamos tener de que el paciente es un objeto perfectamente cúbico y homogéneo y que, además, no respira, se volatiliza rápidamente en nuestra primera aproximación a la clínica.

Esbozaré cómo se ha ido ganando terreno en la prescripción y entrega de tratamientos individualizados de radioterapia RT. Describiendo cómo contamos actualmente con la tecnología adecuada para ejecutar el más “virtuoso” de los tratamientos, y que “sólo” (aunque empezamos a contar con la ayuda de la imagenología funcional) tenemos que saber dónde y cuándo queremos usar nuestros “pinceles de dosis”. Nos gustaría además, ser capaces de predecir la respuesta de los tejidos sanos y malignos a la dosis depositada y, más aún, conocer si esta respuesta evoluciona a lo largo del tratamiento para irlo adaptando. Finalmente, esbozaré la desventaja que la tecnología moderna (capaz de entregarnos la más caprichosa

de nuestras distribuciones de dosis) puede acarrear con dosis periféricas (i.e., fuera de la zona a irradiar) de fotones y neutrones ya que, irónicamente la misma radiación capaz de destruir un tumor, también tiene la capacidad de generarlo.

Radioterapia Conformada (3DCR): primer paso hacia la individualización

En sus inicios, los tratamientos radioterápicos se llevaban a cabo asumiendo que el paciente era un volumen homogéneo en cuyo interior se encontraba el blanco a irradiar. La preservación de órganos colindantes al tumor era una tarea difícil pues no se disponía de la información anatómica individual del paciente. Los márgenes de seguridad en torno al volumen blanco debían ser generosos para asegurar la irradiación del tumor. En estas circunstancias, los haces de radiación eran, en el mejor de los casos, campos cuadrados o rectangulares con esquinas redondas que determinaban un volumen de estructura simple (e.g., cúbica) y uniforme en dosis al interior del paciente (figura 1a).

Sin embargo, el paciente, lejos de ser una figura geométrica sólida de densidad constante, tiene una estructura interior compleja que la tomografía axial (TAC) se encarga de revelarnos con un detalle casi inimaginable. No sólo eso, nos proporciona los llamados números Hounsfield, un parámetro relacionado con la densidad electrónica (ρ_e) y que nos permite, por tanto, predecir la interacción de la radiación con cada punto en el interior del paciente (las secciones eficaces de interacción de la radiación con materia dependen de este parámetro ρ_e).

Tuvimos que esperar hasta los años 80, para que la planificación de los tratamientos de RT pudiera comenzar a realizarse en 3D. La información anatómica suministrada por el TAC, permitió diseñar haces de radiación con la forma específica de la zona a irradiar evitando los órganos de riesgo circundantes. Radioterapia conformada (3DCRT) fue el término que se acuñó para estos tratamientos individualizados desde el punto de vista anatómico (i.e., geométrico) del paciente (figura 1b). Los haces cuadrados empezaron a quedar atrás. De forma adicional, el cálculo de la distribución de dosis pudo hacerse más preciso ya que se podían tener en cuenta las densidades electrónicas del tejido irradiado. El diseño de los haces comenzó a hacerse desde el punto de vista del haz (Beam Eye View) y los volúmenes irradiados al interior del paciente adoptaron formas más caprichosas (figura 1b). La conformación geométrica de los haces llegó a hacerse, así mismo, más eficiente con la introducción de los colimadores multi-láminas (figura 2).

Este primer paso hacia la individualización de los tratamientos desde el punto de vista geométrico nos permitió avanzar hacia la disminución de la toxicidad del tejido sano (Dearnaley 1999) y comenzar a pensar en escalamiento a dosis mayores.

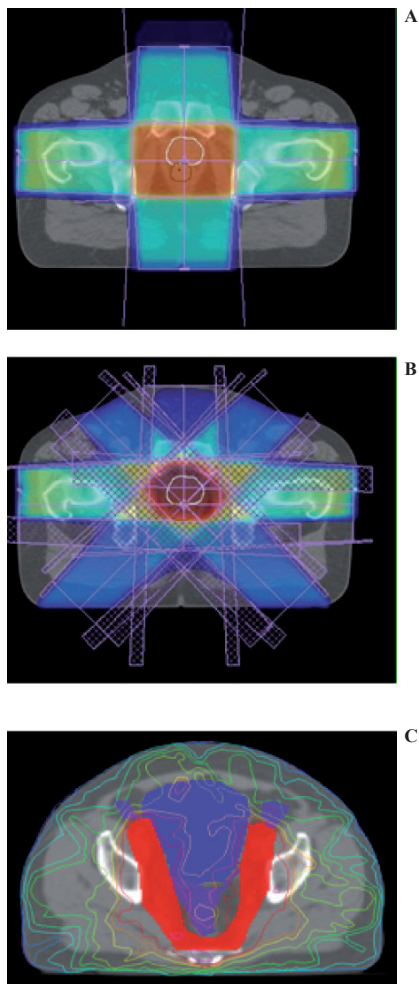


Figura 1. Distribuciones de dosis en un tratamiento de próstata (a y b). a) representa un corte transversal de una planificación con haces no conformados en el que la región de dosis alta, un cubo, es un mucho mayor que el volumen blanco y que engloba no sólo la próstata sino también el recto. b) representa un tratamiento con mayor número de haces conformados (3DCRT) desde el punto de vista del haz que generan un volumen de dosis alta que sigue la forma del volumen a irradiar. c) representa una planificación con IMRT de nodos pélvicos. La zona de alta dosis (en rojo) es una estructura cóncava que logra esquivar el intestino delgado y la vejiga lo que permite subir la dosis de tratamiento que antes estaba limitada por la tolerancia del intestino.

Radioterapia por modulación de intensidad (IMRT): individualización de la fluencia del haz

Sin embargo, la versatilidad alcanzada con la 3DCRT no era suficiente para lograr distribuciones de dosis más complejas como las cóncavas que se requieren, por ejemplo, para rodear un órgano de riesgo como el recto en un tratamiento de próstata. La solución al problema estaba en introducir

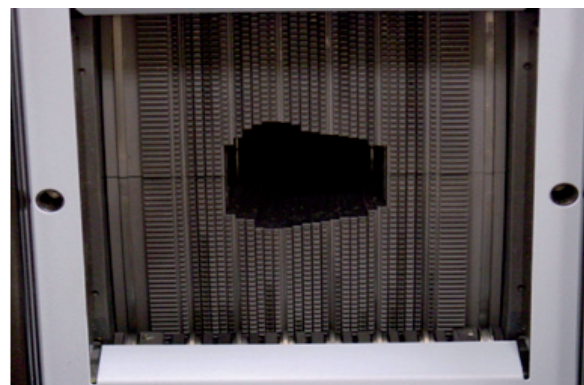


Figura 2. Colimador multi-láminas conformando un campo anterior de próstata. Cuando las láminas en vez de conformar geométricamente el haz en una posición fija como la de la figura, entran y salen del campo de radiación, modelan la fluencia del haz y se habla de un campo de IMRT.



Figura 3. Mapa de fluencia generado sobre una película radiográfica modulando una haz de MV con un Elekta MLCi en una sola exposición de 1.5 min.

una modulación a la fluencia del haz de forma que este no fuera uniforme. Al sumar las contribuciones de varios haces de fluencia no uniforme, es posible generar volúmenes “en herradura” como el de la figura 1c. Este nuevo paso hacia la individualización de los tratamientos se denominó Radioterapia por modulación de intensidad (IMRT).

La forma usual de modificar la fluencia del haz es mediante la interposición temporal de atenuadores del haz (como las hojas del colimador multi-láminas) que entran y salen del haz en la posición y tiempo requerido. La programación de la posición o velocidad de las multi-láminas puede llegar a ser compleja dependiendo del mapa de fluencia que queramos generar. La figura 3 muestra el virtuosismo que la tecnología actual nos permite al respecto.

El concepto de planificaciones con modulación de la fluencia, impulsó el desarrollo de la planificación inversa, cuyo objetivo es obtener la distribución de fluencia tal que optimice

una función objetivo sujeta a una serie de restricciones. La bondad de la solución depende tanto del criterio (función objetivo, que no siempre incluye funciones sobre la respuesta biológica de los tejidos), como del método de optimización (como los métodos iterativos del gradiente o del annealing simulado) empleados (Webb 1999). Sin embargo, los resultados que pueden lograrse con el ingenio (y el arte) de un físico médico aplicados a una planificación directa pueden ser incluso mejores a pesar de la complejidad del problema matemático a resolver (Arráns 2003). Aquí el físico-artista tiene el campo abierto para poner a prueba todo su ingenio, intuición, conocimiento y capacidades.

Modelos radiobiológicos: Prescripción individualizada de dosis

Lo anterior nos revela la capacidad actual para planificar y entregar casi cualquier distribución relativa de dosis y sin embargo, las dosis de radiación prescritas en los tratamientos de RT son estándar dependiendo del protocolo clínico que aplique según tipo de tumor o estadio. Es como si todos los dolores musculares fuesen tratados con la misma dosis de ibuprofeno, ¡sin importar si se trata de un paciente pediátrico o adulto!

Cada paciente es distinto, caracterizado por una radiosensibilidad efectiva distinta y, lo que es aún más fácil de cuantificar, una distribución de volúmenes de órganos de riesgo dentro del campo de radiación muy amplia. Ambas variables son datos fundamentales que como físicos médicos requerimos para resolver el problema de la optimización del tratamiento de radioterapia. La primera aún no está bien definida, pues no existen ensayos clínicos predictivos de radiosensibilidad intrínseca del paciente. Sin embargo, el aporte de la imagenología funcional (tomografía por emisión de positrones –PET– o resonancia magnética –MRI–), que permite evaluar parámetros modificadores de la radiosensibilidad intrínseca, abre expectativas interesantes que más adelante mencionaremos. Los modelos radiobiológicos constituyen la herramienta matemática fundamental que incorporan de forma natural dichas variables y que permiten cuantificar la respuesta individual del paciente a la distribución de dosis asociada a un tratamiento particular (Sánchez-Nieto 2001a).

Dichos modelos nos permiten ranquear tratamientos alternativos y cuantificar las probabilidades de éxito libre de complicaciones para un paciente en particular. Entre estas funciones están la probabilidad de controlar localmente el tumor, la probabilidad de daño a los tejidos circundantes y siendo aún más ambiciosos el riesgo de generar cáncer secundario por dosis periféricas: *TCP*, *NTCP* y *SCR* por sus nombres en inglés, respectivamente (Sánchez-Nieto 1999; Sánchez-Nieto 2000; Nahum 2001). No voy a entrar en el detalle de

cada una de esas funciones, para las cuales existen diversos modelos en la literatura, solamente resaltar que, matemáticamente, se trata de maximizar una expresión del tipo:

$$UCFCP = TCP \cdot \prod_{i=1}^{N_{\text{organos}}} (1 - NTCP_i) \cdot (1 - SCP_n) \cdot (1 - SCP_\gamma) \quad (1)$$

donde *UCFCP* sería una función general que cuantifica la probabilidades de éxito libre de complicaciones asociada a un tratamiento y los subíndices *n* y *γ* hacen referencia a neutrones y fotones, respectivamente. Se trata de encontrar el tratamiento que maximiza dicha función a partir de las distribuciones relativas 3D de dosis en los distintos órganos, así como de la dosis periférica de neutrones y fotones asociada a ese tratamiento en particular (figura 4). Es decir, o bien tratar al paciente con el plan que entrega el valor máximo de la *UCFCP* o bien, dado un plan de tratamiento, tratar con la dosis que maximiza dicha función. En algunos

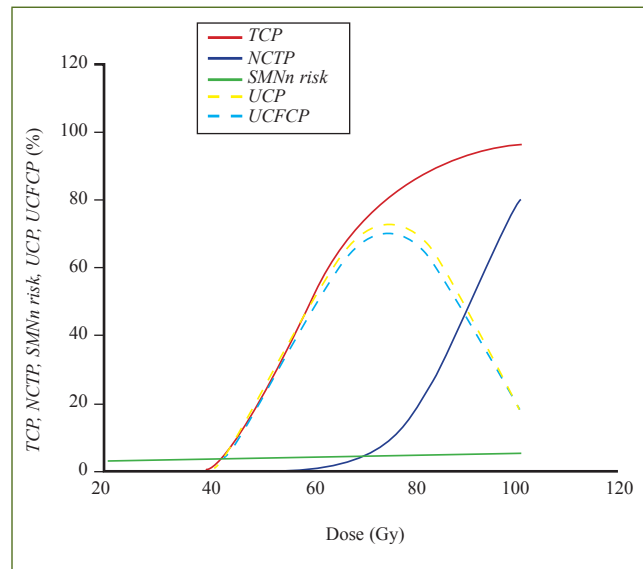


Figura 4. Funciones que modelan la respuesta de un paciente a un tratamiento concreto de RT. En concreto se modela la respuesta en función de la dosis prescrita del tumor (*TCP* en rojo), del recto (*NTCP* en azul) y la probabilidad de generación de un cáncer secundario por dosis periférica de neutrones (*SMNn* en verde). Las distribuciones de dosis en la zona irradiada se obtienen a partir de la matriz 3D de dosis que entrega el programa de planificación y la dosis equivalente por contaminación neutrónica en la periferia se han obtenido a partir de un novedoso sistema de dosimetría en vivo y en tiempo real (Pena 2005; Sánchez-Doblado 2009; Gómez 2010). Así expresado el problema, se trataría de irradiar al paciente con la dosis que maximiza la función *UCFCP*.

casos, estos modelos están incluidos en la función objetivo de la planificación inversa.

La función *UCFCP* puede derivarse para cada paciente en particular de acuerdo, por ejemplo, al volumen de tejido sano que queda expuesto a cada nivel de dosis (lo que modifica el *NTCP*) o a la presión de oxígeno intra-tumoral (detectable con PET o MRI) la cual podría emplearse para parametrizar la radiosensibilidad efectiva del paciente en la función *TCP*. En Sánchez-Nieto (Sánchez-Nieto 2001b) se hace una estimación, en base a simulaciones Monte Carlo con modelos radiobiológicos, de alrededor de un 15% de ganancia que una estrategia de prescripción individualizada de dosis, en función de los volúmenes y radiosensibilidad, traería al paciente.

Técnicas de “Dose painting”: individualización a partir de imágenes funcionales

La habilidad de la IMRT para entregar distribuciones de dosis no uniformes “a pedido”, nos lleva a plantearnos cómo “pintar” (o quizás mejor “esculpir” ya que se trata de 3D) dichas distribuciones. En este proceso de individualización del tratamiento radioterápico necesitamos ya algo más que el TAC y son las imágenes funcionales como el PET o la MRI las que comienzan a entregarnos dicha información. Los modelos radiobiológicos pueden ser parametrizados de acuerdo a la información funcional del paciente (densidad de células clonogénicas, presión de oxígeno, etc.) (Nutting 2002). Es por esto que, las funciones objetivo que incluyen modelos radiobiológicos son mucho más apropiadas que las convencionales (que consideran sólo la optimización de distribución de dosis absorbida de acuerdo a parámetros físicos) en el proceso de “esculpir” de forma óptima la dosis entregada. Hay aún un largo camino por delante en el que el tratamiento individualizado del paciente debe ser dinámico, es decir, adaptándose además a los cambios que necesariamente surgen a lo largo del tratamiento.

La tecnología nos está ayudando, pero hagamos uso de ella con cautela y criterio. Estas técnicas requieren usualmente del uso de alta energía (para aprovechar la mejor conformación en profundidad) y un mayor número de unidades monitoras (i.e., tiempo de haz) que incrementan en forma no despreciable la dosis periférica de fotones y neutrones (Xu 2008). Otro gran desafío por delante: ser capaces de determinar de forma precisa estas distribuciones de dosis periféricas (Sánchez-Doblado 2009; Gómez 2010) para ser incorporadas como parámetros de riesgo en el proceso de optimización.

Resumen

La radioterapia como obra de arte única, hecha para ajustarse a las características anatómicas, funcionales y genéticas

de cada paciente, es algo que Wilhelm Konrad Roentgen, ya en los albores del descubrimiento de la naturaleza misma de los rayos X, intuía. Este pensamiento quedó recogido como título en una de sus trabajos científicos “Über einen neuen art von strahlen” (un nuevo arte con radiación) (Roentgen, 1895). Nada nuevo entonces, pero aún no somos lo suficientemente buenos artistas. Al menos no lo suficientemente buenos como para lograr un obra de arte como la Gioconda, pintada por el físico (entre otras muchas facetas) Leonardo Da Vinci en el siglo XV.

Referencias

- [1] ARRÁNS, R., GALLARDO, MI., ROSELLÓ, J., SÁNCHEZ-DOBLADO, F. *Computer optimization of class solutions designed on a beam segmentation basis*. Rad & Oncol. **69**: 315–321, 2003.
- [2] DEARNALEY, DP., KHOO, VS., NORMAN, AR., MEYER, L., NAHUM, AE., TAIT, D., YARNOLD, J. AND HORWICH, A. *Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial*. Lancet **353**: 267–72, 1999.
- [3] NAHUM, AE. AND SANCHEZ-NIETO, B. *Tumour Control Probability Modelling: Basic Principles and Applications in Treatment Planning Physica Medica* **17**, Suppl. 2, 13-23 2001.
- [4] NUTTING, CM., CORBISHLEY, C., SANCHEZ-NIETO, B., COSGROVE, VP., WEBB, S. AND DEARNALEY, DP. *Potential improvements in the therapeutic ratio of prostate cancer irradiation: dose escalation of pathologically identified tumour nodules using IMRT*. Br J of Radiology. **75** (890):151-61, 2002.
- [5] GÓMEZ, F., IGLESIAS, A. AND SÁNCHEZ-DOBLADO, F. *A new active method for the measurements of slow-neutron fluence in modern radiotherapy treatment rooms*. Phys. Med. Biol. **55**:1025-1039, 2010.
- [6] PENA, J., FRANCO, L., GÓMEZ, F., IGLESIAS, A., PARDO, J., POMBAR, M., Monte Carlo study of Siemens PRIMUS photoneutron production. Phys Med Biol **50**:5921-5933, 2005.
- [7] ROENTGEN, WK., Über eine neue Art von Strahlen. *Vorläufige Mitteilung. In: Aus den Sitzungsberichten der Würzburger Physik.-medic. Gesellschaft Würzburg*. S 137–147, 1895
- [8] SÁNCHEZ-DOBLADO, DOMINGO, C., GÓMEZ, F. ET AL. *On line neutron dose evaluation in patients under radiotherapy*. IFMBE proceedings 25/I. Dössel and Schlegel (eds). 259-261, 2009.
- [9] SÁNCHEZ-NIETO B, AND NAHUM, AE. *The DTCP concept: a clinically useful measure of Tumour Control Probability*. Int.J.Radiat.Oncol. Biol.Phys., **44**(2):369-380, 1999.
- [10] SANCHEZ-NIETO, B. AND NAHUM, AE., *BIOPLAN: software for the biological evaluation of radiotherapy treatment plans Medical Dosimetry* **25** 71-76 2000.
- [11] SÁNCHEZ-NIETO, B., AND NUTTING, C. *Application of biological models: a) IMRT for pelvic tumours and oesophageal cancer; b) prescription dose individualisation*. Physica Medica. **17** (S 2):86-92, 2001a.
- [12] SANCHEZ-NIETO, B., NAHUM, AE., DEARNALEY, SP. Individualization of dose prescription based on normal tissue Dose-volume and radiosensitivity data. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. **49**, No. 2, pp. 487–499, 2001b.
- [13] WEBB, S., *Optimisation of conformal radiotherapy dose distribution by simulated annealing*. Phys. Med. Biol. **34**: 1349-1369, 1989.
- [14] XU, X-G., BEDNARZ, B., PAGANETTI, HA. review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction. Phys Med Biol **53**:R193-R241, 2008.