

Radiocirugía: nueva forma de cirugía incruenta*

I. Radiocirugía

José Humberto-Mateos**

Introducción

María Sklodowska nació en Polonia en 1867, su madre una pianista y su padre profesor de matemáticas y física. Desde muy joven mostró una inteligencia excepcional, además de un temperamento indomable. En 1891 fue a París a estudiar en la Sorbona en condiciones económicas tan difíciles que no tenía calefacción en su cuarto y sólo comía té y pan. En la primavera de 1894 conoció a Pierre Curie con quien se casó un año después. Esto dio origen a un dúo de científicos que principiaron a trabajar en física y química y en 1898 descubrieron el Polonio y unos meses después el radio de la palabra griega rayo.

En 1898 Becquerel había descrito un fenómeno de algunos metales que la señora Curie llamó radiactividad. Esta actividad primero fue descubierta en el uranio y después en el torio y dado que requerían mayor cantidad de material usaron la pechblenda que existía por toneladas en Checoslovaquia. Pierre Curie se dedicó a estudiar las características físicas de la radiación y la señora Curie a obtener radio puro. Estos esfuerzos fueron reconocidos cuando en 1903 se les otorgó el premio Nobel de Física y en 1911 a ella el Nobel de Química. Desgraciadamente Pierre había muerto en 1906 atropellado por un carro de caballos al fallarle las piernas por haber aislado el radio puro y sus componentes. Mencionaremos que también su hija Irene Joliot-Curie obtuvo en 1935 el premio Nobel de Química. En 1944 se inauguró en París el Instituto del radium. A fines del siglo XIX se hicieron también otros grandes descubrimientos que abrieron el paso a la física moderna y a muchos descubrimientos que cambiaron la forma de vivir.

En 1886 Hendrik Hertz demostró la existencia de las ondas de radio y dicen que se rió cuando le sugirieron que en un futuro esta señal le podría dar la vuelta a la tierra.

En 1895 Guillermo Marconi envió la primera señal de radio a 1.5 Km de distancia y en 1901 a través del Atlántico. En 1895 Wilhelm Roentgen en Wurszburg descubrió una nueva radiación que llamó rayos X la cual pronto produjo un cambio en el diagnóstico médico.

En ese tiempo Pierre Curie descubrió la piezo-electricidad que consiste en la diferencia de potencial que se produce en un cristal al pasarle una corriente eléctrica y es la base de la función en los micrófonos y relojes eléctricos. En 1906 Pierre Curie en una fiesta sacó de la bolsa de su chaleco un tubo que en la oscuridad daba luz. Rutherford, que estaba en esa fiesta observó que los dedos de Curie estaban inflamados y quemados por detener ese tubo. En el Instituto Real de Londres relató que había colocado el tubo pegado a su brazo por diez horas y que allí se había producido una quemadura que había tomado 52 días en sanar. Allí mismo sugirió que esta radiación se podría usar para tratar el cáncer. Para ese tiempo Pierre Curie estaba muy enfermo con dolores generalizados, edema y dificultad para ambular, pero no estaba consciente que esto podía ser causado por la radiación.

Por su parte, Marie Curie murió de anemia aplásica en 1934. A casi 100 años de estos trabajos pioneros la radioterapia se ha convertido en radiocirugía y el uso de distintas técnicas para su empleo ha modificado las posibilidades médicas. Paralelamente, los grandes aceleradores han permitido descubrir los múltiples componentes del átomo y otros de menor tamaño, que también se han empleado en medicina.

Desde luego que hoy son bien conocidos los efectos no deseables de la radiación y se toman las precauciones necesarias tanto para no dañar el tejido sano como a los encargados de su empleo.

Hoy escucharemos a un selecto grupo de expertos en este tema que se encuentra en constante progreso.

*Academia Nacional de Medicina, Octubre 31, 2001

**Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS México, D.F.

II. Efectos biológicos de la radiación ionizante en la radioterapia estereotáctica con dosis única (REDU)

Mauricio García-Sainz*

Introducción

La radiobiología se desarrolla en el tiempo desde la absorción de energía ionizante que dura 100 atto segundos después de la exposición, hasta los efectos somáticos tardíos que se observan años después como resultado de una cadena de lesiones y reparaciones moleculares y celulares. En el espacio los efectos de las radiaciones ionizantes se encuentran en todas las estructuras del ser vivo desde los átomos, las moléculas, los organelos celulares, las células y los tejidos hasta los órganos.¹

Siendo el tema de esta sesión la Radioterapia Estereotáctica con Dosis Única (REDU) aplicada a lesiones del Sistema Nervioso Central (SNC), presentaré los efectos biológicos de la radiación ionizante sobre los tejidos normales del Sistema Nervioso Central y sobre las lesiones patológicas en las que se indica esta técnica de tratamiento, cuyo antecedente directo data del final de la década de los años sesenta cuando se administraron a pequeños volúmenes de tejido nervioso dosis necrosantes de radiación con precisión suficiente para interrumpir las vías de transmisión del dolor con un riesgo limitado de lesionar los tejidos vecinos normales.²

Desde entonces se ha desarrollado primero el concepto de que es posible el tratamiento con dosis única de pequeños tumores benignos y malformaciones vasculares inoperables, con la tendencia posterior a extender las indicaciones de la técnica a tumores malignos, primarios y metastásicos.

En base a la experiencia inicial con la REDU se formularon guías empíricas para administrar este tratamiento con márgenes aceptables de seguridad. La radiobiología le da sustento científico, teórico y experimental a la REDU y permite calcular dosis terapéuticas seguras en base a resultados cuantitativos, así como definir sus límites y explorar alternativas de prescripción.

Efecto biológico de la radiación ionizante

Para fines de esta presentación consideraremos la muerte celular como el efecto biológico de importancia clínica, sin comentar los efectos metabólicos, fisiológicos, ni genéticos.

Radiobiología molecular: Las bases de la radiobiología molecular de importancia clínica son: a) La lesión de un par de bases de ADN por una ionización con alta transferencia lineal de energía y b) La lesión de un par de bases de ADN por dos ionizaciones con baja transferencia lineal de energía, interactivas y acumuladas.

Las lesiones moleculares del ADN pueden ser a) Irreparables cuando se administra una dosis letal; b) Parcialmente reparables cuando se administra una dosis sub-letal que se repara por un proceso metabólico poco sensible a la hipoxia, que se observa en las primeras horas después de la exposición, que no es dependiente de la dosis, pero sí de la transferencia lineal de energía o c) Potenciales cuando el efecto letal de la radiación sólo se manifiesta tardíamente al iniciarse una nueva etapa de división celular causando la muerte de las células radiadas en la posmitosis. Las lesiones del ADN tienen efectos genéticos además de los efectos somáticos.³⁻⁶

Radiobiología celular: La cinética de una población celular se estudia dividiéndola en 4 compartimentos, a) Proliferativo con sus fases de síntesis (S), premitosis (G1 y G2) y mitosis (M); b) Reposo con la fase (G0) de proliferación potencial; c) Diferenciado con células estériles, y d) Células muertas por apoptosis.

El ciclo mitótico es la fase de la cinética de una población celular más radiosensible por lo que las células en mitosis mueren después de recibir dosis menores y en tiempo corto. Las células en reposo mueren tardíamente cuando entran en fase de mitosis. Las células diferenciadas son más resistentes pero mueren por efectos secundarios de la radiación. No tenemos que ocuparnos de las células muertas.⁷

Un factor de radiosensibilidad de gran interés para el caso que nos ocupa es la oxigenación de los tejidos, ya que la hipoxia aumenta la radiorresistencia en tanto que la oxigenación a presión de 2 a 3 atmósferas aumenta la radiosensibilidad. El tejido nervioso central es muy sensible a la hipoxia y con frecuencia se tratan lesiones hipoxicas y aun necróticas.^{8,9}

Modelo matemático del efecto biológico de la radiación

El modelo Lineal-cuadrático usa un coeficiente para cada uno de los 2 tipos de lesión molecular de ADN que acabamos

de mencionar α es el coeficiente lineal para una ionización con alta transferencia lineal de energía aplicado a la dosis y β es el coeficiente cuadrático para dos ionizaciones con baja transferencia lineal de energía, interactivas y acumuladas aplicado al cuadrado de la dosis.

La fórmula que cuantifica el efecto letal de una dosis única de radiación es:

$$E = (\alpha d + \beta d^2) \quad [1]$$

Donde E es el logaritmo de la mortalidad celular causada por la radiación y d es la dosis. Los coeficientes α y β expresados en Grays (Gy), se calculan directamente de los resultados de la exposición a la radiación observados en humanos en condiciones definidas de tratamiento.

Este modelo permite interpretar los resultados de las lesiones de los cromosomas y los de la inhibición del crecimiento de poblaciones celulares, tiene una buena correlación tanto para los tratamientos con dosis única como para aquellos con dosis fraccionadas, se adapta tanto a los casos de los tejidos que tienen una respuesta temprana a la radiación como a los casos de los tejidos que tienen una respuesta tardía y satisface el requisito de que la dosis isoefectiva no crezca continuamente con el número de fracciones.⁹

La radiosensibilidad específica de un tejido está dada por el cociente que resulta de dividir α/β expresado en Gy, los valores más altos de α/β son característicos de los tejidos con respuesta temprana a la radiación como algunos carcinomas epidermoides y ciertos tejidos normales con tasas altas de proliferación, los valores más bajos de α/β son característicos de tejidos con respuesta tardía a la radiación como aquellos tumores y tejidos normales con tasas bajas de proliferación. Los valores conocidos del cociente α/β tienen un rango que está dado por las múltiples variables de las observaciones clínicas tanto para los tejidos normales como para los patológicos.¹⁰

La radiosensibilidad de las poblaciones celulares se modifica con la tensión de oxígeno.

Dosis biológica efectiva

La dosis biológica efectiva (DBE) es un concepto derivado del modelo lineal-cuadrático en el que se aplican a la dosis física absorbida, los parámetros de este modelo.

La DBE es aditiva de manera que cuando se planean tratamientos en dos o más fases es necesario sumar los efectos de cada fase para obtener la DBE total.

La DBE en la REDU no necesita incluir el factor de repoblación celular que es necesario en la radioterapia fraccionada. El efecto del volumen radiado es de gran importancia (*vide infra*). El concepto de la DBE bien aplicado es útil para cuantificar la importancia de las inhomogeneidades de la dosis física en el volumen blanco planeado, para calcular las correcciones necesarias cuando

hay modificaciones planeadas o inesperadas en el programa de tratamiento, para comparar los resultados esperados de diferentes regímenes de tratamiento y para calcular las dosis isoefectivas en los diferentes regímenes.¹¹

La dosis biológica efectiva se calcula con la fórmula

$$DBE = nd [1 + d \div (\alpha/\beta)] \quad [2]$$

Donde n es el número de fracciones, en el caso de la dosis única n tiene valor de 1, d es la dosis por fracción y nd es igual a D la dosis total.

Concepto de isoeffecto

En la radiobiología experimental y clínica es posible obtener los mismos efectos con diferentes programas de radioterapia de ahí el concepto de isoeffecto, que se aplica por ejemplo, cuando se tienen buenos resultados con un programa dado de radioterapia y se necesita cambiado por otro que ofrezca el mismo efecto en la relación beneficio/complicaciones.

Se calculan las dosis isoeffectivas tanto para la tolerancia de los tejidos normales como para la respuesta de las neoplasias y malformaciones.^{10,11}

Aplicando esta fórmula se calculan los parámetros del nuevo programa

$$nd_1 [1 + d_1 + (\alpha/\beta)] = nd_2 [1 + d_2 + (\alpha/\beta)] \quad [3]$$

La radiobiología del tejido normal del sistema nervioso central (TN-SNC)

Las poblaciones celulares críticas en la respuesta del TN-SNC a la radiación son:

A. *La oligodendroglia*. Tiene una radiosensibilidad dentro del rango de cocientes α/β de 1.5 a 2 Gy. Su respuesta es tardía. La oligodendroglia tiene capacidad de regeneración después de dosis subletales, ya sea por repoblación o por migración de células no radiadas a distancias de <5 mm en volúmenes pequeños y con un retardo de unas 8 a 10 semanas. Las lesiones letales de los oligodendrocitos causan desmielinización, gliosis y necrosis.

B. *El endotelio vascular de los capilares o microvasculatura*. Tiene una radiosensibilidad dentro del rango de cocientes α/β 3.3 a 4.1 Gy. Su respuesta es tardía. El endotelio vascular tiene capacidad de reparación después de dosis subletales por migración a distancias cortas más que por repoblación y con un retardo de unas 16 a 20 semanas. Las lesiones letales del endotelio vascular causan hialinización, engrosamiento de la pared vascular, trombosis y oclusión.

Estas diferencias en la radiobiología de las poblaciones celulares críticas para la respuesta tardía a la radiación del TN-SNC explican el período de latencia de sus

lesiones y su respuesta trimodal con una primera etapa debida sobre todo al efecto sobre la oligodendroglia, seguida por una segunda etapa debida al efecto sobre la microvasculatura y una tercera etapa. más tardía con participación de ambas. También explican la gran sensibilidad del TN-SNC a la magnitud de la dosis recibida en una exposición.

El tallo cerebral, el tálamo, los ganglios basales, las vías ópticas, la médula espinal y la sustancia blanca son más radiosensibles que las otras estructuras del SNC por lo que cuando están incluidas en el volumen blanco clínico o en el volumen radiado obligan a disminuir la dosis para evitar lesiones tardías, la misma recomendación se hace para las regiones elocuentes.¹⁰⁻¹⁵

Radiobiología de las neoplasias benignas o malignas

En el caso de la REDU no es necesario tomar en cuenta el factor de repoblación clonogénica que se aplica durante la radioterapia fraccionada de las neoplasias, por lo que el cálculo de la DBE se hace sin incluirlo, esta es una diferencia importante entre la radiobiología de la dosis única y la radiobiología de las dosis fraccionadas. Por otra parte, es necesario hacer una corrección de la DBE por volumen radiado (*vide infra*).

A. Malformaciones arteriovenosas.

Las malformaciones arteriovenosas tienen un amplio rango de valores α/β que va de 5 a 20 Gy, por lo que para calcular su DBE, se recomienda hacer 3 operaciones con valores de 5, 11 y 20 Gy para seleccionar el valor de la DBE que para el caso particular sea el más adecuado. Su respuesta es tardía.^{14,16}

B. Tumores benignos

Los tumores benignos tienen un rango de valores de α/β de 1.5 a 2 Gy, que es igual a la de la oligodendroglia. Su respuesta es tardía.¹⁶

C. Tumores malignos primarios

Los gliomas malignos tienen un rango de valores de α/β de 5 a 15 Gy, por lo que para calcular su DBE, se recomienda hacer 3 operaciones con valores de 5, 10 y 15 Gy para seleccionar el valor de la DBE que para el caso particular sea el más adecuado. Su respuesta es rápida.^{11,15,16}

D. Tumores malignos metastásicos

Las metástasis en el SNC tienen los rangos de valores α/β de las neoplasias malignas primarias que les dan origen, entre las más frecuentes los carcinomas epidermoides y el de células pequeñas de pulmón que

tienen cocientes α/β de 10 a 30 Gy a los que se aplica la recomendación de hacer tres cálculos con cocientes 10, 15 y 30 para elegir el más apropiado a cada caso; el cáncer de mama que tiene cocientes α/β de 4 a 5 Gy y el melanoma maligno con cocientes α/β de 0.8 a 2.5 Gy se planean en una sola operación. Salvo en el caso del melanoma su respuesta es rápida.^{11,15-18}

Efecto cuantificado del volumen radiado en la plantación de la radioterapia

En todos los planes de radioterapia, el volumen expuesto a la radiación es importante para determinar la relación dosis/volumen que ofrece la mayor probabilidad de respuesta con la menor probabilidad de complicación, pero en la indicación de la REDU es crítico.²⁰

Geometría

En un modelo ideal se supone que el volumen es simétrico y que la dosis es homogénea de manera que la lesión se trata como un cilindro, como una esfera o como un elipsoide. Esta simplificación tiene consecuencias geométricas ya que el volumen de un cilindro es función del cuadrado de su diámetro, en un cilindro con diámetro de 4 cm casi el 50% de las células se encuentra en un tubo anular de la pared de 5 mm de espesor, en el caso de la esfera el volumen es función del cubo de su diámetro, en una esfera con diámetro de 1 cm casi el 50% de las células se encuentra en una corteza superficial de 1 mm de espesa.²¹

Definición del volumen

En la planeación de la REDU se definen: a) El volumen tumoral macroscópico reconstruido con imágenes de TAC o de RMN o con fusiones de ambas, b) El volumen blanco clínico que es el volumen tumoral macroscópico con los márgenes periféricos definidos por el médico, c) El volumen blanco planeado que está definido por la superficie de isodosis que envuelve al volumen blanco clínico, d) El volumen blanco tratado que está definido por la superficie de isodosis que envuelve también el tejido normal adyacente y e) El volumen radiado que incluye todos los tejidos expuestos a radiación.²²

Los criterios de optimización son: a) Cubrir el volumen blanco planeado con la superficie de isodosis prescrita por el médico; b) Calcular la dosis media recibida por el volumen blanco planeado; c) Calcular la dosis media recibida por el volumen tratado con la superficie de isodosis del 30% y la superficie de isodosis del 10%; d)

Calcular la dosis integral recibida por el volumen blanco planeado; e) Calcular la dosis integral recibida por los tejidos normales en el volumen radiado; f) Calcular el volumen del tumor que recibe una dosis insuficiente; 9) Calcular el volumen de tejidos normales que reciben una dosis excesiva.^{22,23}

Histogramas de dosis-volumen (HDV)

Son el análisis cuantitativo de la distribución de la dosis en un volumen dado, se basan en especificar la dosis integral en el número de voxel-dosis que recibieron una dosis definida tanto en el volumen blanco planeado como en el volumen blanco tratado. Se presentan en forma de gráficas. La expresión de los HDV en función de la DBE se usa para calcular la probabilidad de respuesta de la neoplasia, así como de complicaciones de los tejidos tomando en cuenta los efectos de la homogeneidad de la dosis, de los parámetros del modelo y el tamaño del depósito de la dosis.^{24,25}

Planeación individual

En la práctica clínica el volumen es irregular y la dosis es heterogéneo por lo que la superficie de la isodosis prescrita es la mejor opción para calcular el volumen blanco planeado, la superficie de isodosis de referencia empleada se ajusta en cada paciente considerando la heterogeneidad aceptable. En la planeación de cada paciente se aplican principios generales anotados para alcanzar la optimización.

En planeaciones complejas con o más isocentros es

indispensable tener en cuenta para la prescripción de la dosis los volúmenes radiados en cada isocentro, ya que la heterogeneidad de la distribución de la dosis es mayor, lo que hace necesario calcular un HDV para cada uno de los volúmenes parciales planeados con el objeto de identificar regiones de dosis superior a la isodosis de referencia con riesgo de complicaciones y regiones de dosis inferior a la isodosis de referencia con riesgo de efecto terapéutico insuficiente.^{10,11,14}

Relaciones entre el volumen radiado con dosis única y la probabilidad de complicaciones del tejido normal del SNC (PC-TN-SNC)

Con las observaciones clínicas disponibles se ha calculado la tolerancia del tejido nervioso normal expuesto a dosis únicas de radiación tomando como referencia un campo de tratamiento de 3.5 cm de diámetro que equivale a un volumen esférico de 22.4 cm³. La dosis que da una probabilidad de complicaciones de 5% (D₀₅), se considera por convención el umbral de tolerancia. Se han calculado también las dosis que dan probabilidades de complicaciones de 10% (D₁₀), 25% (D₂₅) y 50% (D₅₀).

El exponente del efecto del volumen sobre la probabilidad de complicaciones se calcula con la fórmula

$$\phi = \ln(D_{50}/D_{05}) \div \ln[(1/D_{05} - 1)] \quad [4]$$

La probabilidad de complicaciones Dv se calcula con la fórmula

$$D_v = D_{50} \{ [1 + (D_{05}/D_{50})^{(1/\phi)}]^{1/N} - 1 \}^\phi \quad [5]$$

En el cuadro I se muestra la importancia de los volúmenes arriba definidos en la indicación de la radioterapia estereotáctica con dosis única ya que las dosis umbral disminuyen con un factor de 3 al aumentar el

**Cuadro I. Probabilidad de complicaciones dependiente de los volúmenes radiados (Esferas).
Dosis única en Gy**

Volumen (Vcm ³) Diámetro (Dcm)	D ⁰⁵ Gy	D ¹⁰ Gy	D ²⁵ Gy	D ⁵⁰ Gy	Exponente ^φ
V 1.77 D 1.5	42	52	66	81	0.223
V 4.19 D 2	34	42	53	65	0.220
V 14.14 D 3	18	26	39	54	0.204
V 22.45 D 3.5	16	23	34	45	0.203
V 65.45 D 5	14	18	26	32	0.203

Adaptada de Wigg D.R. Acta Oncológica Volumen 38. Supplementum 14. 1999

volumen radiado y el incremento de la dosis por un factor aproximado de 2 aumenta las probabilidades de complicaciones por un factor aproximado de 10. Estos resultados son un factor limitante en la indicación de la REDU.

Relaciones topográficas del volumen blanco radiado, el tiempo de respuesta y el propósito del tratamiento de lesiones potencialmente tratables con REDU o con RCMDf.^{15,21,27}

Malformaciones arteriovenosas (A)

El volumen blanco en las malformaciones arteriovenosas jóvenes es un nido de vasos neoformados entrelazados con células gliales normales funcionales, en las malformaciones arteriovenosas maduras hay una matriz de gliosis que no es funcional, esto explica la mayor frecuencia de secuelas postratamiento en los niños y jóvenes que en los adultos tratados con REDU.

El nido arteriovenoso y el tejido nervioso normal quedan incluidos en la superficie de isodosis entre el 98 y 90%, por lo que en las regiones elocuentes este puede ser un factor que limita la dosis tolerable. El propósito del tratamiento es la hialinización, engrosamiento de la pared vascular, trombosis y oclusión de la malformación. Tanto el nido como la matriz glial tienen una respuesta tardía lo que explica que la oclusión confirmada por angiografía se observe entre 1 y 3 años después del tratamiento.¹⁴

Tumores benignos (B)

El volumen blanco del tumor está rodeado por un volumen de tejido nervioso normal, pero en ocasiones el límite de la lesión no es nítido, en la práctica se incluye la lesión en la superficie de isodosis entre el 98 y 90%, en tanto que el tejido normal vecino queda incluido en superficies de isodosis menores con las que se calculan los histogramas específicos. El propósito del tratamiento es detener el crecimiento de la población clonogénica, inhibiendo su limitada capacidad invasora, con o sin esterilización permanente.¹⁶

Tumores malignos primarios (C)

La neoplasia es infiltrante y sus límites están mal definidos en el nivel macroscópico por lo que si volumen blanco incluye en la misma superficie de isodosis el tumor y un volumen significativo de tejido nervioso normal a su alrededor, además, con frecuencia hay volúmenes hipóxicos y aun necróticos dentro de este volumen blanco clínico. En la práctica el volumen planeado incluye la neoplasia con un margen de seguridad de 1.5 a 2.5 cm, en estas condiciones

las dosis recibidas por el volumen tratado siempre son mayores que en las metástasis y en los tumores benignos. El propósito del tratamiento es detener el crecimiento de la población clonogénica buscando su esterilización permanente. El conjunto de estas condiciones anatomopatológicas y radiobiológicas hace que la RCMDf sea la primera indicación de tratamiento.^{11,16}

Tumores malignos metastásicos (D)

El volumen blanco planeado incluye el tejido neoplásico rodeado por una corteza de tejido normal por lo que en las regiones elocuentes este puede ser un factor que limita la dosis tolerable, en la práctica se incluye en el volumen planeado la metástasis con un margen de seguridad de 0.5 a 1 cm, en estas condiciones las dosis recibidas por el volumen tratado siempre son menores que en las neoplasias malignas primarias. El propósito del tratamiento es detener el crecimiento de la población clonogénica buscando su esterilización permanente.

En los cuatro casos cuando el TN-SNC recibe dosis superiores a su tolerancia sufre las lesiones ya descritas, que pueden ser irreparables. Las secuelas ocasionadas por estas lesiones iatrogénicas dependen de su topografía en regiones elocuentes o en vías nerviosas como es el caso del neurinoma del acústico tratado con REDU con la secuela de disfunción del nervio facial.²⁶

Radioterapia tridimensional con técnica conformada, intensidad modulada y dosis fraccionadas RCMDf,^{21,27}

El conjunto de estas condiciones anatomopatológicas y radiobiológicas hace que la RCMDf sea una alternativa de la REDU o puedan ser indicadas en combinación.^{16,19}

La RCMDf ofrece mejores resultados en el tratamiento de poblaciones celulares con valores altos de α/β . En los casos en los que las poblaciones celulares normales críticas están en riesgo ya que la RCMDf ofrece protección por la selección de fraccionamientos con mejor tolerancia. Cuando el volumen es factor limitante de la REDU, la RCMDf permite planear dosis heterogéneas con protección de tejidos normales incluidos en el volumen blanco tratado.

La REDU y la RCMDf no se han investigado en estudios comparativos por lo que el diseño de un ensayo clínico aleatorizado bien diseñado para comparar estas dos técnicas sería:

- Tomar como dosis de referencia con REDU 20Gy calculando su DBE.
- Calcular la dosis de tolerancia del TN-SNC para cada programa de fraccionamiento, con RCMDf aplicando

el criterio de isoeffecto con un cociente α/β de 1.5 y 2 Gy.

- Calcular la DBE para la histopatología particular de la lesión, para cada programa de fraccionamiento con el cociente α/β que le corresponde.
- Seleccionar el volumen límite para incluir pacientes en el ensayo, se sugieren 65.45 cm³ es decir 5cm de diámetro.
- Aplicar el factor de repoblación para cada programa de fraccionamiento y para cada tipo de tumor en los casos de RCMDF.
- Aplicar los criterios de optimización para seleccionar el tratamiento que ofrezca la probabilidad más alta de alcanzar el objetivo terapéutico y la probabilidad más baja de complicaciones de los tejidos normales.

Se aplican las fórmulas siguientes:

- A. Selección del número de fracciones "n" con solución positiva de la dosis "d" en:
 $[n \div (\alpha/\beta)] \times d^2 + nd - DBE = 0$ [6]
- B. Selección de la dosis "d" con cálculo del número de fracciones "n"
 $n = DBE/d [1 + d \div (\alpha/\beta)]$ [7]
- C. Factor de repoblación
 $DBE = nd [1 + (d \div (\alpha/\beta)) - KT]$ [8]

Donde K, expresado en Gy, es el factor de repoblación, que es importante en el meduloblastoma, el astrocitoma indiferenciado y el glioblastoma multiforme, tiene valores de 0.25 a 0.5 Gy por día durante un tratamiento con duración de T días.¹¹

Conclusiones

- La radiobiología del sistema nervioso central y de sus malformaciones y neoplasias que son tratadas con radiación ionizante da sustento científico a la REDU y la RCMDF.
- El modelo lineal-cuadrático usa los parámetros dosis por fracción, dosis total y radiosensibilidad específica de cada tejido normal y patológico, para cuantificar la dosis biológica efectiva y las dosis isoeffectivas de distintos programas de radioterapia.
- El efecto cuantificado de la dosis recibida por los volúmenes radiados sobre la respuesta a la radiación, marca límites a las dosis toleradas por los tejidos normales.
- Las indicaciones primarias y las dosis permisibles de la REDU y de la RCMDF se modifican por la localización de la lesión en estructuras de mayor radiosensibilidad y en regiones elocuentes del SNC.
- La aplicación de los principios enunciados permite formu-

lar tratamientos con RCMDF con el mismo efecto que la REDU o alternativos por optimización del programa terapéutico.

- Para dar mayor certeza a las indicaciones del tratamiento de las malformaciones arteriovenosas, los tumores benignos, los tumores malignos primarios y las metástasis en el SNC son necesarios ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados.

Referencias

1. **Bacq ZM, Alexander P.** Fundamentals of radiobiology. Oxford, UK: Pergamon Press; 1961.
2. **Steiner L, Forster D, Leksell L, Meyerson BA, Boethius J.** Gammathalamotomy in intractable pain. *Acta Neurochir* 1980;52:173-184.
3. **Lea DE, Catchside DG.** The mechanism of induction by radiation of chromosome aberrations in *transcendentia*. *J Genet* 1942;44:216-245.
4. **Gray LH, Scholes ME.** The effect of ionising radiations on the broad bean root. *Br J Radiol* 1951;24:285-291.
5. **Kelley AM, Rossi HH.** The theory of dual radiation action. *Radiat Res* 1978;75:471-488.
6. **Chadwick KH, Leenhouts HP.** The molecular theory of radiation biology. Berlin, Germany: Springer; 1981.
7. **Bacq ZM, Alexander P.** Effects at the cellular level. In *Fundamentals of radiobiology*. Oxford, UK: Pergamon Press; 1981.p. 239-256.
8. **Gray LH, Conger AD, Ebert M, Homsey S, Scott OCA.** The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol* 1953;26:638-648.
9. **Denekamp J, Dasu A.** Inducible repair and the two forms of tumour hypoxia-time for a paradigm shift. *Acta Oncol* 1999;38(7):903-918.
10. **Jones B, Dale RG.** Mathematical models of tumour and normal tissue response. *Acta Oncol* 1999;38:883-893.
11. **Jones B, Dale RG, Deehan C, Hopkins KI, Morgan DAL.** The role of biologically effective dose (BED) in clinical oncology. *Clin Oncol* 2001;13(2):71-81.
12. **Reinhold HS, Buisman GH.** Radiosensitivity of capillary endothelium. *Br J Radiol* 1973;46:54-57.
13. **Reinhold HS, Buisman GH.** Repair of radiation damage to capillary endothelium. *Br J Radiol* 1975;48:727-731.
14. **Wigg DR.** A radiobiological basis for the treatment of arteriovenous malformations. *Acta Oncol* 1999;38(Suppl 14):1-29.
15. **Larson DA, Flickinger JC, Loeffler JS.** The radiobiology of radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:557-561.
16. **Shiemaatsu N, Kunieda E, Kawaguchi O, Takeda A, Ihara N, Yamashita S, Kubo A, Ito H.** Indications of stereotactic irradiation for brain lesions. *Acta Oncol* 2000;39(5):597-603.
17. **Hoskin PJ, Brada M.** Radiotherapy for brain metastases. *Clin Oncol* 2001;13(2):91-94.
18. **Bezjak A.** Stereotactic radiotherapy for brain metastases: a true therapeutic breakthrough or ... *Clin Oncol* 2001;13(2):103-104.
19. **Marcou Y, Lindquist C, Adams C, Retsas S, Plowman PN.** What is the optimal therapy of brain metastases? *Clin Oncol* 2001;13(2):105-111.
20. **Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B.** Treatment volume and tissue tolerance. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:751-759.
21. **Withers HR.** Biological aspects of conformal therapy. *Acta Oncologica* 2000;39(5):569-577.
22. **Aaltonen P, Brahme A, Lax I, Levemes S, Näslund I, Reitan JB, Turesson I.** Specification of dose delivery in radiation therapy. Recommendations by the Nordic Association of Clinical Physics (NACP). *Acta Oncol* 1997;36(Suppl 10):1-31.
23. **Brahme A.** Development of radiation therapy optimization. *Acta Oncol* 2000;39(5):579-595.
24. **Cozzi L, Buffa FM, Fogliata A.** Comparative analysis of dose volume histogram reduction algorithms for normal tissue complication probability calculations. *Acta Oncol* 2000;39(2):165-171.
25. **Theodorou K, Platoni K, Lefkopoulou D, et al.** Dose-volume analysis of different stereotactic radiotherapy mono-isocentric techniques. *Acta Oncol* 2000;39(2):157-163.
26. **Koo WT, Matula CH, Levy D, Katz K.** Microsurgery versus radiosurgery in the treatment of small acoustic neuromas. *Acta Neurochir* 1995;63:73-80.
27. **Tubiana M, Eschwege.** Conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy - clinical data. *Acta Oncol* 2000;39(5):555-567.

III. Radiocirugía con acelerador lineal

Vicente O. Ramírez-Castañeda*

Resumen

Los últimos años del siglo pasado se caracterizaron por un avance en las neurociencias, impulsadas por los avances en otros campos como los sistemas computacionales y los sistemas de imagen, ambos sumados a la planeación de las aplicaciones neuroquirúrgicas como los sistemas estereotácticos, permitieron ampliar los horizontes de una modalidad diferente en neurocirugía denominada Cirugía de Mínima Invasión. Dentro de ella quedó enmarcada la Radiocirugía, método mediante el cual se realiza, en una sola sesión, una entrega alta de radiación mediante haces centrados y colimados que permiten obtener un efecto radiobiológico en un blanco determinado (no mayor de 4.5 cm) sin afección de tejido adyacente. Ideada por el Dr. Lars Leksell esta aplicación estereotáctica estaba limitada por la identificación, límites y estructuras adyacentes de un blanco elegido. En la actualidad forma parte importante del arsenal médico para tratar lesiones intracraneales, sin realizar una incisión por lo que se le ha llamado también "Cirugía sin bisturí". Así, el campo estaba dado para radiocirugía mediante cuchillo gamma (gamma knife), sin embargo, se observó que dicha aplicación podía darse con otro tipo de equipos, uno de ellos de uso más o menos común en los centros de radioterapia como es el Acelerador Lineal, con un costo menor (aproximadamente 1 millón de dls contra 3.5 millones de dls de un bisturí gamma) este tipo de aparato está llamado a ser de elección para Radiocirugía, sólo debe cumplir con los requisitos adecuados para un buen control de calidad. Conscientes de que la tecnología aplicada a las neurociencias será requerida en un futuro ya muy cercano, en 1994, el CMN 20 de Noviembre adquirió una serie de equipos estereotácticos entre los que se incluye la radiocirugía. Después de una serie de adaptaciones en 1998 se realiza el primer tratamiento de radiocirugía con Acelerador Lineal en la república Mexicana. Hasta la fecha se han realizado 38 procedimientos con resultados satisfactorios.

Palabras clave: Radiocirugía, acelerador lineal, sistemas estereotácticos

Summary

The last years of the past century were characterized by great advances in the neurosciences, impelled by advances in other areas such as computing and imaging systems, both associated with the planning of neurosurgical applications such as stereotactic systems. These advances allowed to extend the horizons of a different modality in Neurosurgery, named minimally invasive surgery. Within these applications was inserted Radiosurgery, a method accomplished in only one session, with a high delivery of radiation through concentric and collimated beams that permit to obtain radiobiological effects on a specific target (no longer than 4.5 cm) without affecting adjacent tissue. The idea of Dr. Lars Leksell, this stereotactic technique was bound by identification limits and adjacent structures of the chosen target. With the advances mentioned above, at present this application is a very important part of the medical arsenal to treat intracranial lesions without incisions, the reason it is also named "Knifeless Surgery". Thus, the field was opened for radiosurgery with the Gamma knife. Nevertheless, it was observed that such applications could be afforded by another kind of equipment; one the more common used in radiotherapy centers such as the linear accelerator, with less cost (approximately 1 million USD vs. 3.5 million USD for a Gamma knife unit). This kind of device tends to be the equipment of choice for Radiosurgery, and is only obliged to fulfill adequate requirements of quality control. Conscious that the technology applied to the Neurosciences would be required in the near future, in 1994 the "20 de Noviembre" National Medical Center acquired a set of stereotactic equipment in which Radiosurgery was included. Making some adaptations (including linear accelerator, which the Center already had) in 1998, the first treatment of Radiosurgery with linear accelerator was accomplished in Mexico. Since that date, there have been 38 procedures with satisfactory results.

Key words: Radiosurgery, linear accelerator, stereotactic systems.

*Jefe de Sección de Neurocirugía Estereotáctica, Servicio de Neurocirugía, C.M.N. 20 de Noviembre, ISSSTE

Fundamentos de la radiocirugía estereotáctica

La radiocirugía es una modalidad de neurocirugía mínima invasiva en la cual se aplica, en una sola sesión, una alta dosis de radiación, en un sitio específico seleccionado estereotácticamente sin daño a tejido o estructuras adyacentes.

Las técnicas estereotácticas han permitido a los neurocirujanos insertar instrumentos en el cerebro para remover o crear lesiones de una manera segura y exacta (mediante coagulación o electrólisis para destruir pequeñas lesiones)

En 1951 Lars Leksell (neurocirujano sueco) concibe que un haz de energía radiante puede reemplazar a las agujas o electrodos utilizados en la cirugía estereotáctica para tratar las lesiones antes mencionadas. En su descripción inicial del método, al cual se refiere como "radiocirugía", señala que se utilizó una unidad de 280kV acoplada a un equipo estereotáctico pero por su limitada penetración para tratar un caso de neuralgia del trigémino y una neurosis conversiva, se consideró utilizar una fuente alterna de radiación. Como opción se pensó en el ciclotrón con partículas cargadas de helio, pero tuvo la desventaja de un alto costo de construcción y de mantenimiento, lo cual hizo poco viable este proyecto.

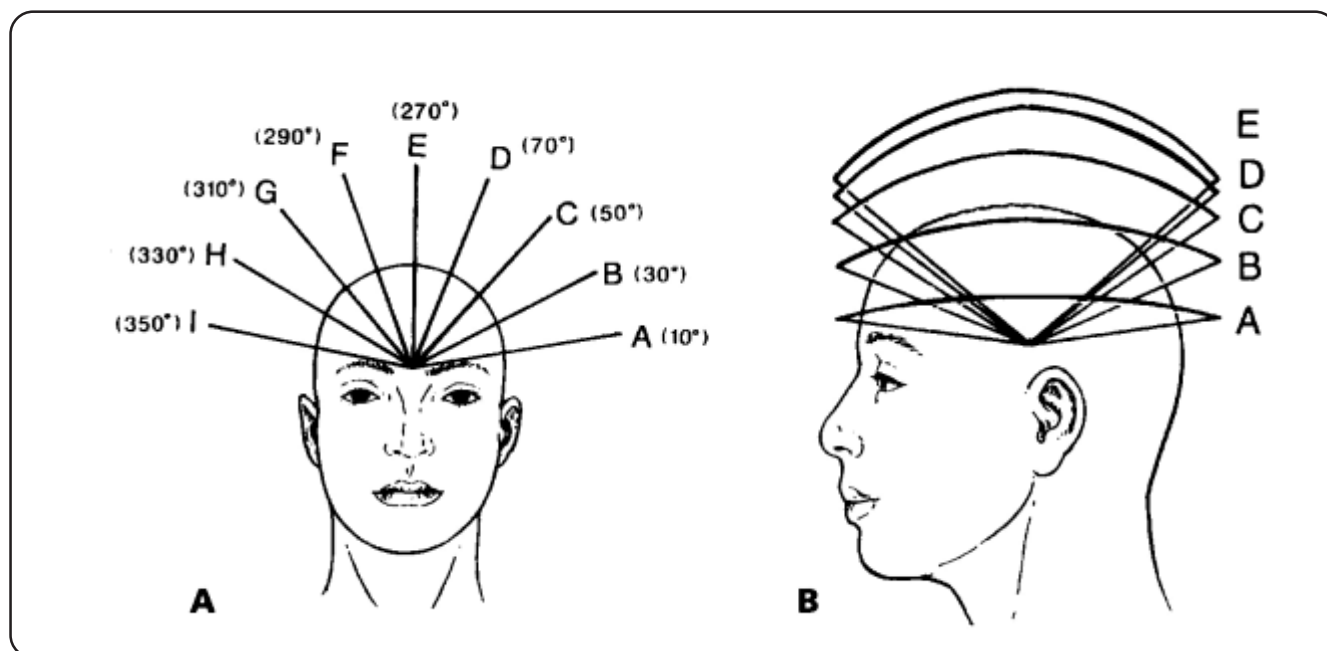
En 1968 este mismo científico inició el uso de fuentes de cobalto (60 fuentes colimadas y enfocadas) en un artefacto al que llamó Gamma Knife. La técnica tenía algunas limitaciones como son: La dificultad para precisar las características, límite y localización exacta de la lesión o el blanco elegido

Dos son los inventos que revolucionaron la cirugía estereotáctica y la radiocirugía: La disponibilidad de los sistemas computacionales y la adquisición de imágenes mediante tomografía craneal computada, o por resonancia magnética ampliaron las posibilidades de aplicación y mejoraron la exactitud del tratamiento de radiocirugía.

Esto fue un gran avance dado que la radiocirugía depende fundamentalmente de la precisión y exactitud espacial en la localización, forma (volumen) y límites del blanco a radiar sin importar su radiosensibilidad (a diferencia de la radioterapia convencional).

A finales de 1970 y principios de 1980 se adaptaron una serie de aceleradores lineales para producir arcos de radiación colimados y enfocados con una alta tasa de radiación imitando así el principio de radiocirugía ideado por Lars Leksell. Este artefacto menos costoso fue una alternativa para el tratamiento de radiocirugía.

La experiencia clínica con acelerador lineal adaptado para radiocirugía es reportada inicialmente en 1984 (cuadro I), a partir de entonces se han instalado, en todo el mundo, un gran número de aparatos con este fin. En los principales hospitales y centros médicos hay un acelerador lineal para la administración de radioterapia, estos equipos se han utilizado para radiocirugía. En algunos casos los apartados se han adaptado y en otros se cuenta con equipos dedicados específicamente a radiocirugía, por ejemplo en Estados Unidos se habían instalado 250 aceleradores lineales para radiocirugía estereotáctica hasta Agosto de 1994.



Vista esquemática de un tratamiento de radiocirugía con acelerador lineal, con un solo isocentro y nueve arcos de radiación

Cuadro I

Autor Localización y año	Sistema estereotáctico	Patrón de los arcos	Soporte del sistema	Comentario
Betti y Derechinsky Buenos Aires Arg. 1984	Talaraich	Coronal con arcos no coplanares	Isocéntrico montado en una silla	La silla se movía en plano vertical, cabezal en rotación
Colombo y Cols. Vicenza Ita. 1984	Sistema Tipo Arcos Radiales (Manufactura Local)	Sagital con arcos no coplanares		No contaba con colimadores secundarios/solo colimador macro
Hartman y Cols. Heidelberg Ale. 1985	Riechert-Mundinger	Sagital con arcos no coplanares	Montado en la mesa	La mesa se mueve en el plano horizontal/ cabezal en rotación
Lutz y Cols. Boston EUA 1988	Brown-Roberts-Wells	Sagital con arcos no coplanares	Montado en un soporte en el piso	La mesa se mueve en el plano horizontal/ cabezal en rotación
Podgorsak y Cols. Montreal Can. 1988	Olivier-Bertrand- Talaraich	Rotación Dinámica	Montado en la mesa	Mesa y cabezal se mueven al mismo tiempo
Friedman y Bova Gainesville EUA 1989	Brown-Roberts-Wells	Sagital con arcos no coplanares	Montado en un soporte en el piso	Soporte de la mesa al cabezal para estabilizar la rotación sobre el isocentro
Mc Guinley y Cols Atlanta EUA 1990	Brown-Roberts-Wells	Rotación Axial	Soporte Isocéntrico en el piso	Cabezal en posición fija mientras giran el soporte al piso con su silla

Principios de la práctica Radioquirúrgica

Los elementos fundamentales de un adecuado tratamiento radioquirúrgico incluyen:

- 1) Selección del paciente.
- 2) Aplicación de un marco estereotáctico que nos permita localizar la lesión en forma espacial y exacta.
- 3) Adquisición de imágenes tridimensionales de alta calidad con la posibilidad de transferirlas al sistema de computo para la planeación de la dosis.
- 4) Un programa de computo que permita un plan óptimo para la entrega de la radiación.
- 5) Selección de una apropiada dosis de tratamiento
- 6) Entrega precisa de la radiación de acuerdo al plan de tratamiento.
- 7) Cuidados clínicos y seguimiento imageneológico del paciente radiado.

Todos estos elementos son críticos y cualquier descuido en alguno de ellos puede ocasionar resultados subóptimos

El plan ideal de tratamiento debe entregar el 100% de la dosis de radiación deseada en el blanco a tratar y ninguna en el tejido cerebral normal circundante. Esto no es posible en la realidad pero la meta primaria de la radiocirugía es desarrollar un plan con una dosis que cubra perfectamente la superficie del blanco (llamada conformación) tan exacta como sea posible y que minimice la radiación al tejido que lo rodea. Además debe ajustar la dosis de radiación a estructuras críticas del cerebro (por ejemplo nervio óptico, tallo cerebral).

De aquí se desprenden una serie de factores que influyen directamente en el resultado de la radiocirugía:

- Aspectos técnicos
- Aspectos del tratamiento
- Indicaciones de la radiocirugía.

Aspectos técnicos

Componentes necesarios para realizar radiocirugía en un acelerador lineal adaptado: 1) contar con un acelerador

lineal con la capacidad de generar fotones en el rango de 4 a 10 MeV; 2) que tenga un mecanismo apropiado de estabilidad que permita la relación espacial exacta del isocentro y las diferentes posiciones del cabezal y la mesa para el tratamiento con arcos no coplanares; 3) que cuente con los accesorios adecuados para fijar el equipo estereotáctico; 4) un freno a la mesa para estabilizar sus movimientos; 5) un cabezal que sostenga el aparato estereotáctico (anillo); 6) una variedad de colimadores con aperturas que van desde los 4 a los 40 mm; 7) un sistema de posicionamiento mediante 3 sistemas de luz Láser fija a la pared; 8) un sistema de localización estereotáctico que permita la adquisición de imágenes e identificación del blanco y que puedan ser transferidas a la computadora y 9) programas necesarios para desarrollar un plan de tratamiento de radiocirugía estereotáctica.

Todo ello con un adecuado control de calidad que considere la dosimetría de cada uno de los colimadores (caracterización)

Factores que tienen influencia en la exactitud de la dosis entregada en radiocirugía:

- I. Factores Físicos
- II. Factores de Cálculo
- III. Factores Mecánicos
- IV. Factores Biológicos

El primero relacionado con la calibración del equipo, el segundo relacionado con la adquisición de imágenes y la confiabilidad de las mismas, el siguiente con la localización de un punto (isocentro) que pueda ser comprobado y transferido de las imágenes al acelerador lineal y por último aquellos inherentes al paciente (falta de hueso por cirugía previa o con una placa metálica, sobrepeso etc.) Cabe mencionar que a diferencia de la radioterapia convencional en la radiocirugía es necesario un alto grado de exactitud.

Aspectos del tratamiento

Un plan de tratamiento radioquirúrgico es un proceso que compromete varios pasos.

Después de definir el volumen a tratar en las imágenes estereotácticas y realizar un traje de radiación a la medida del blanco (ya que no siempre los blancos a tratar son redondos); se debe decidir la dosis de radiación que debe ser prescrita, de acuerdo con principios radiobiológicos y con la experiencia radioquirúrgica se establece la dosis óptima para cada paciente.

Si bien el plan de tratamiento de radiocirugía con acelerador lineal puede variar por el tipo de acelerador y el sistema de cómputo usados, existen algunos términos que son universales y se deben conocer:

Isocentros o "Shots" Se refiere al punto estereotáctico (dado en coordenadas) en el cual se concentrará la radiación de todos los arcos noncoplanares, por lo general se utiliza un máximo de 3 isocentros en radiocirugía con acelerador lineal (a diferencia del Gamma Knife en que los isocentros pueden ser más de 10).

Isodosis (líneas de) Son aquellas que muestran el porcentaje de radiación a partir del isocentro y que decae al alejarse del mismo. En caso de múltiples isocentros, muestra el porcentaje de la dosis producto de la suma de dichos isocentros, nos sirve para observar la distribución de la dosis en el blanco elegido (figura 1).

Peso de un arco es la importancia que tiene ese arco noncoplanar con respecto al resto de los arcos y sirve para modificar la forma y evitar radiar estructuras críticas del cerebro

Prescripción de la dosis es la cantidad de radiación indicada según las líneas de isodosis para tener el efecto radiobiológico esperado en el blanco, sin radiar tejido adyacente, en acelerador lineal es determinada por el radiooncólogo.

Optimización concepto según el cual se utilizarán los isocentros necesarios para cubrir el blanco en forma uniforme (homogénea) y no permitir radiación a estructuras adyacentes. Existen algunos principios que permiten disminuir las complicaciones cuando existen estructuras importantes adyacentes al blanco. Estos principios para la optimización de tratamiento incluyen:

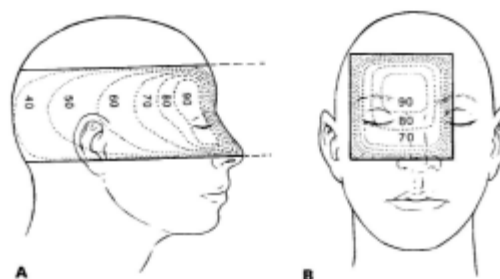


Figura 1. Representación esquemática en dos planos de las líneas o curvas de isodosis a partir de una dosis máxima en el nasion con caída de dosis al 90, 80, 70, 60, 50 y 40%, de la dosis administrada.

- 1) Colocación del o de los isocentros basándose en la localización de estructuras anatómicas importantes, forma del blanco (tumor, MAV, etc.) y tamaño.
- 2) Selección del tamaño del colimador
- 3) Determinación del recorrido de los arcos, tomando en cuenta estructuras críticas
- 4) Determinar el peso de los arcos para manipular la distribución de la dosis y homogeneidad dentro del tumor.

Como se mencionó en el punto tres, deben tomarse en cuenta las estructuras cerebrales que son críticas ya sea porque son extremadamente importantes (elocuentes) o porque tienen baja tolerancia a la radiación, éstas pueden incluir nervios o áreas específicas del cerebro. La siguiente tabla ilustra parte de estas estructuras:

Cuadro I. Estructuras críticas y su tolerancia a la radiación

Estructura crítica	Máxima tolerancia en radiocirugía
Nervio ótico	800 cGy
Tallo cerebral y vía visual	1200 cGy
Área de broca, área de Wernicke, vía motora	1500 cGy
Nervios craneales V, VII y VIII	1800 cGy
Nervios craneales III, IV y VI (dentro del seno cavernoso)	2000 cGy.
Diencéfalo	1800 a 2000 cGy

Después de completar el plan de tratamiento el paso a seguir es la selección de la dosis apropiada.

Algunos principios generales de dosis radioquirúrgica son los siguientes:

- Primero No dañar. Seleccionar la dosis más baja conocida que sea efectiva para el blanco elegido.
- En blancos de gran volumen deberá disminuirse la dosis de radiación para evitar radionecrosis.
- La dosis recibida por estructuras radiosensitivas adyacentes siempre debe ser tomada en cuenta.
- Dosis bajas de radiación deben ser indicadas en áreas elocuentes del cerebro.
- Dosis bajas deben ser indicadas en pacientes que recibieron previamente tratamiento con radioterapia (cuando la radiocirugía se utiliza como reforzamiento).

Cuadro II. Ejemplos de dosis utilizadas en radiocirugía con acelerador lineal

Lesión	Alcance de dosis (Gy.)
Malformación arteriovenosa	15 - 20
Neurinoma del acústico	10 - 15
Meningioma	12.5 - 17.5
Metástasis al cerebro	12.5 - 20
Glioma maligno ("boost")	12.5 - 20

Aplicaciones de Radiocirugía con acelerador lineal

Antes de mencionar las aplicaciones de radiocirugía con acelerador lineal, que en realidad son las mismas que con bisturí gamma (Gamma Knife) y sólo difieren en el grado de exactitud y estabilidad del equipo utilizado, tenemos que decir que, en general, el control de calidad es la parte más importante de la radiocirugía y que incluye tres áreas principales que son:

Control de calidad en la adquisición de imágenes

Control de calidad en los accesorios del acelerador lineal

Control de calidad en la entrega del tratamiento

En la actualidad existen aceleradores lineales dedicados a radiocirugía como el del sistema Novalis de Brain Lab cuyo margen de error es igual al del Bisturí Gamma. Existen algunas ventajas en los aceleradores lineales utilizados para radiocirugía, equipados con colimadores multihojas (o milimétricos) que permiten manejar la radiocirugía conformacional y el uso de radioterapia esterotáctica fraccionada, que utiliza en lugar de una sola dosis de alta radiación y un anillo fijo al hueso, máscaras o sistemas de fijación no invasivos y fracciona el tratamiento con la misma exactitud de la radiocirugía (figura 2).



Figura 2. Esquema que muestra la diferencia entre radioterapia convencional y Radioterapia conformacional. El tamaño del haz de radiación es además de colimado también modulado y repetido en diferentes ángulos para cumplir el efecto radiobiológico

Las limitaciones para tratamiento con radiocirugía, es:

- Tamaño de la lesión a tratar, no mayor de 3.5 cm en Bisturí Gamma y no más de 4.5 cm en acelerador lineal
- Estructuras cerebrales críticas que se encuentren involucradas dentro de la lesión a tratar

La principal indicación para tratar con radiocirugía una lesión ocupativa es aquella que no pueda ser tratada

microquirúrgicamente o por cirugía convencional (aunque hay que reconocer que algunas lesiones no tienen respuesta alguna a la radiocirugía.)

Las indicaciones más frecuentes para radiocirugía son:

- Malformaciones arteriovenosas
- Neurinoma del acústico
- Meningiomas
- Metástasis
- Gliomas
- Adenoma pituitario
- Craneofaringiomas
- Tumores de la región pineal
- Cordomas
- Carcinoma nasofaríngeo
- Lesiones funcionales para tratar: dolor, desórdenes de movimiento (Parkinson) y epilepsia

Estas últimas son tratamientos que pueden ser controvertibles, con anterioridad se había dicho que la radiocirugía no tenía nada que ofrecer pero nuevas experiencias sugieren que pueden incluirse en el tratamiento radioquirúrgico.

Cada una de estas indicaciones es evaluada por una comisión multidisciplinaria cuando el tratamiento radioquirúrgico es con acelerador lineal, en dicha comisión están representadas las especialidades de neurocirugía, oncología y radioncología, física médica, imagenología y dependiendo del padecimiento a tratar, pueden participar otras especialidades médicas: psiquiatría, endocrinología, neurología, pediatría, otras

Experiencia Clínica

Antes de mencionar la experiencia clínica en nuestra institución, comentaremos que existen algunos problemas que deben tomarse en cuenta, sobre todo en el ámbito institucional, cuando se quiere realizar radiocirugía con Acelerador lineal.

- Problemas del personal encargado: tiempo de disponibilidad capacitación
- Problemas del equipo como son: mantenimiento, licencias al día y control de calidad
- Problemas del material de consumo utilizado: radiografías, contraste, vendas de fibra de vidrio y papelería

Estos obstáculos son parte de la experiencia que se adquirirá cuando se realiza radiocirugía con acelerador lineal.

En agosto de 1998 se realizó el primer procedimiento de radiocirugía con acelerador lineal en nuestra Institución, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, que por

cierto fue el primer acelerador adaptado para radiocirugía en la República Mexicana y el primero dentro de una Institución del Sector Salud.

Hasta el 31 de mayo de 1999 se realizaron 38 procedimientos de radiocirugía los cuales se distribuyen como se muestra en la gráfica siguiente (figura 3):

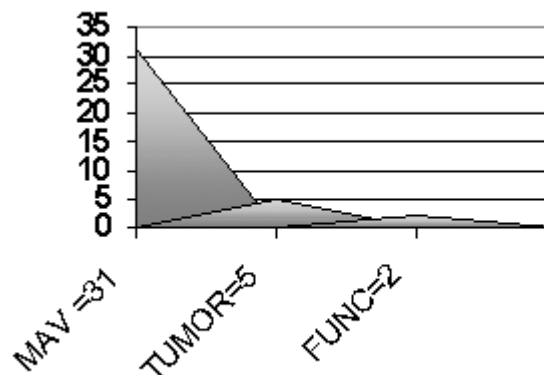


Figura 3

Los pacientes con malformación arteriovenosa (MAV) cerebral se pueden agrupar según la clasificación de Spetzler-Martin (S-M) en:

- 8 pacientes con S-M Grado II
- 10 pacientes con S-M Grado III
- 9 pacientes con S-M Grado IV
- 4 pacientes con S-M Grado V

El tamaño fue de 20 a 35 mm con un promedio de 27 mm

En 7 de las malformaciones arteriovenosas se había realizado cirugía previa con resección parcial de la lesión o con clipaje de las arterias alimentadoras.

En 18 pacientes se cuenta con control radiológico, y medición en estudio angiográfico y de angiorresonancia magnética, el porcentaje de oclusión encontrado fue:

Oclusión del 100%	3 MAV con S-M grado III 2 MAV con S-M grado II
Oclusión del 90%	1 MAV con SM grado III
Oclusión del 70%	2 MAV con S-M grado III
Oclusión del 60%	1 MAV con S-M grado II 1 MAV con S-M grado III
Oclusión del 50%	2 MAV con S-M grado II 1 MAV con S-M grado III
Oclusión del 40%	1 MAV con S-M grado III
Oclusión del 30%	1 MAV con S-M grado IV 3 MAV con S-M grado V

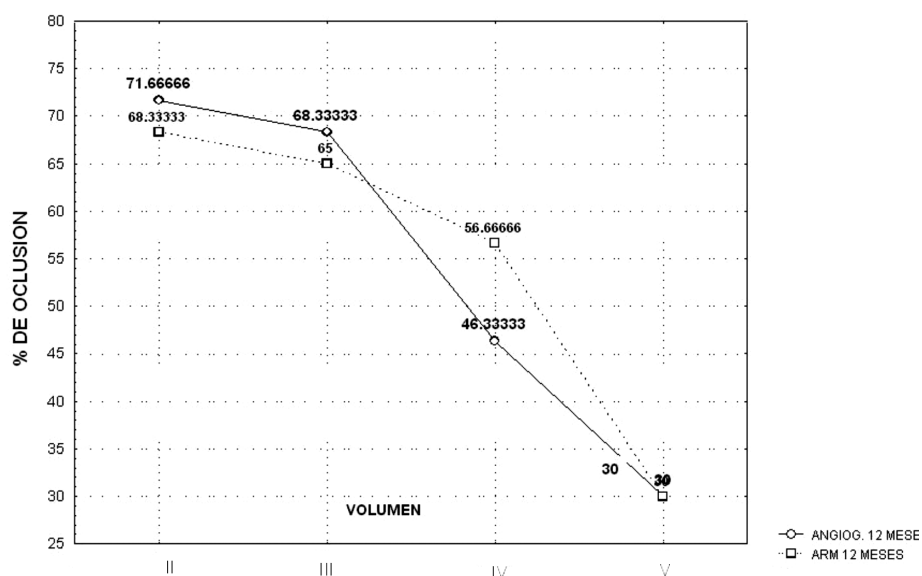


Figura 4. Gráfica de porcentajes comparativos de oclusión con angiografía y agioresonancia a 12 meses del tratamiento. Rao R. (5.26) = 1.11; $p < 0.3839$

En la siguiente figura se muestra la comparación entre estudio de angiografía y angioresonancia.

El resto de malformaciones no cuentan con estudios completos o el paciente no ha regresado a control

Con respecto a los tumores tratados mediante radiocirugía tenemos lo siguiente:

Meningiomas del seno cavernoso	2
Meningioma del peñasco y ángulo pontocerebeloso	1
Tumor de la región pineal	1
Adenoma hipofisiario	1

Todos ellos habían recibido cirugía previa con resección parcial de la lesión

Resultado de radiocirugía:

Adenoma hipofisiario productor de hormona del crecimiento a 1 año de la radiocirugía:

Control hormonal con niveles dentro de parámetros de curación (actualmente 1 ng/mL)

Tumor de la región Pineal, Tumor germinal mixto de senos endodérmicos que previamente sólo recibió quimioterapia, presentó deterioro neurológico transitorio y a dos años de radiocirugía el control tumoral se observa sin datos de actividad

Dos de los tres meningiomas han permanecido sin crecimiento tumoral desde hace 1 año y desde hace 2 años en el caso del meningioma del ala menor del esfenoides ha mostrado una reducción del 30 %.

En un caso de cingulotomía bilateral para tratar dolor de difícil control con cuadro depresivo agregado se ha

observado mejoría tanto en el control del dolor como en la respuesta a la terapia antidepresiva.

En otro caso de cingulotomía bilateral para tratamiento de un problema obsesivo-compulsivo, la respuesta no ha sido favorable según la última evaluación psiquiátrica de junio del 2001 (3 meses después del tratamiento), porque persiste la misma sintomatología.

En la actualidad nuestro sistema de radiocirugía se encuentra detenido por falta de un dosímetro para la calibración y caracterización de los haces de radiación

Esperamos reiniciar actividades a partir de noviembre del año en curso

Para finalizar traemos a colación las palabras de uno de los pioneros en dicha aplicación para caracterizar a los equipos radioquirúrgicos.

"Todos los grupos que realizan Radiocirugía deben apegarse a los más altos estándares de calidad posible, siendo cada uno de ellos, responsable de verificar y adecuar sus sistemas radioquirúrgicos, también de la selección del paciente así como de involucrar a todo el grupo de radiocirugía para aportar los más recientes conocimientos de su campo, continuar con un seguimiento estricto y reportando los resultados honestamente para que todo pueda ser verificado y reproducido en otros centros". (William A. Friedman)

Gracias

IV. Radiocirugía: parámetros de control de calidad

Ramiro del Valle-Robles* Patricia Rojas-Castillo*

Resumen

La radiocirugía es la administración de altas dosis de radiación a un volumen intracraneal pequeño y bien definido, localizado por medio de un sistema de estereotaxia y aplicado por medio de múltiples haces de radiación angostos y concéntricos. Por su naturaleza, este procedimiento demanda un control de calidad muy estricto, independientemente del tipo de sistema utilizado. La técnica fue desarrollada y aplicada por primera vez por el médico neurocirujano Lars Leksell de Suecia en 1951. A partir de entonces se han desarrollado varios sistemas basados en el mismo principio pero con diferentes fuentes de radiación. Los sistemas más utilizados actualmente son el Gamma Knife y el acelerador lineal modificado. Se explica brevemente en qué consiste cada sistema y se describen los parámetros de control de calidad generales para la radiocirugía y específicos para cada uno de los dos sistemas más usados.

Palabras clave: Aceleradores de partículas, control de calidad, estereotaxia, gamma knife, radiocirugía.

Summary

Radiosurgery is the delivery of high radiation doses to a small, well-defined intracranial target localized by means of a stereotactic system and delivered through multiple, narrow concentric radiation beams. Due to its nature, radiosurgery demands a very high level of quality control, independently of the system used. The technique was first developed and applied by Lars Leksell, a neurosurgeon from Sweden, in 1951. Since then, several systems have been developed under the same principle but with different radiation sources. The most frequent systems at present include the Gamma knife and the modified linear accelerator. In the present paper, each system is briefly explained and general quality control parameters for radiosurgery are described, in addition to specific parameters for the two most frequently used systems.

Key words: Gamma knife, particle accelerator, quality control, radiosurgery, stereotactic.

La radiocirugía es un procedimiento neuroquirúrgico que consiste en la aplicación de altas dosis de radiación a un volumen intracraneal pequeño y bien definido, localizado por medio de un sistema de estereotaxia y aplicado por medio de múltiples haces de radiación angostos y concéntricos. Esta técnica permite concentrar la radiación en el volumen blanco de tal forma que la caída de dosis en la periferia es muy rápida por lo que las estructuras cercanas al blanco reciben una dosis mínima.

Quizás más que otras disciplinas médicas, la radiocirugía requiere de un estricto control de calidad, el cual tiene como objetivo principal lograr un balance óptimo entre la máxima probabilidad de cura y un nivel aceptable de complicaciones.¹

La radiocirugía fue desarrollada y aplicada por primera vez para tratamientos funcionales por el doctor Lars Leksell en 1951, utilizando el principio de estereotipia y un

equipo de rayos x de ortovoltaje, el cual movía en diferentes direcciones sobre la cabeza del paciente para lograr el efecto anteriormente mencionado. Posteriormente en 1958 utilizó un haz de protones generado en un ciclotrón de la Universidad de Uppsala, Suecia. Sin embargo, en la búsqueda de un equipo más simple y menos costoso, el profesor Leksell diseñó un equipo que utilizaba 179 fuentes de Co-60 para producir rayos gamma concéntricos, esto dio lugar a la primera unidad Gamma con la que se administró el primer tratamiento en 1967.²

En los años posteriores se han desarrollado sistemas que utilizan otros tipos de radiación, además de los protones y los fotones gamma, como iones pesados y rayos x de alta energía producidos en aceleradores lineales.

Los sigmas que actualmente se utilizan para radiocirugía son los siguientes:

*Unidad Gamma, Médica Sur, Sección de Radiocirugía y Radioterapia Estereotáctica de la Sociedad Mexicana de Cirugía Neurológica

Unidad Leksell Gamma Knife (rayos gamma)

Este equipo consta de tres partes principales. la unidad de radiación, la mesa de tratamiento y los cascos colimadores de 4, 8, 14 y 18 mm de diámetro nominal. La unidad de radiación contiene 201 fuentes de Cobalto 60 dentro de un blindaje de hierro de 40 cm de espesor distribuidas en un anillo y un sistema de colimación primaria. La mesa de tratamiento consiste en una mesa fija y una deslizaba que tiene un soporte para colocar los cascos colimadores. Para la administración del tratamiento, el paciente se fija colocando la lesión centrada en el casco colimador, por medio de la colocación de las coordenadas Y y Z en el marco estereotáxico y fijando al paciente con dos soportes que indican el eje X. Una vez que el paciente está fijo, la camilla se desliza hasta que el casco colimador se acopla con el sistema de colimación primaria y se inicia la administración de la dosis de radiación.

Ciclotrón (haz de protones, iones pesados)

Los haces de protones o iones pesados se obtienen de un ciclotrón. El ciclotrón es un acelerador de partículas formado por dos estructuras semicirculares conductoras que se colocan entre los polos de un magneto de corriente directa conectado a un oscilador de alta frecuencia y alto voltaje. Para producir los protones, se libera hidrógeno en el centro del ciclotrón y se bombardea con electrones provenientes de un filamento de tungsteno de tal forma que se crea una fuente de iones positivos o protones. Estos protones son atraídos por el semicírculo con polaridad negativa que los hace viajar a una velocidad constante en el círculo creado por el campo magnético hasta que los protones emergen del semicírculo.³ Si los protones llegan al espacio entre los semicírculos justo cuando el campo eléctrico cambia de dirección, se aceleran y son jalados hacia el otro semicírculo, ganando velocidad y así sucesivamente hasta que se logra la energía deseada y se puede enviar el haz hacia un sistema de colimación y atenuadores para tratamiento. En este sistema, no se puede girar el haz de protones o iones pesados con su sistema de colimación sobre el paciente, por lo que tanto el sistema de fijación como la mesa de tratamiento se deben mover en varias direcciones sobre el isocentro del sistema. Normalmente el tratamiento se administra con cuatro a once campos y tamaños de campo de 6 a 80 mm.⁴

La principal ventaja del tratamiento con protones o iones pesados sobre el tratamiento con fotones gamma o rayos X es su distribución de dosis en profundidad, ya que presentan el pico de Bragg debido a que tienen un alcance finito. Este pico de Bragg puede ser ajustado en profundidad y en anchura para conformar perfectamente el

volumen blanco y minimizar la dosis que alcanza las estructuras adyacentes y por lo tanto administrar una menor dosis integral al cerebro.⁵

Acelerador lineal dedicado y modificado (rayos x de alta energía)

El acelerador lineal es un equipo que consiste en una guía de onda al vacío donde se aceleran electrones a velocidades muy altas por medio de ondas electromagnéticas de alta frecuencia. Estos electrones se hacen incidir en un material de alto número atómico para producir rayos X. Para radiocirugía se utilizan rayos X de energías nominales de 6 y 10 megavolts. El acelerador lineal está diseñado de tal forma que todas sus elementos (cabezal, mesa y colimadores) giran sobre un punto común o isocentro. Además de esto, se cuenta con tres o cuatro rayos láser para alinear al paciente con dicho isocentro.

Para poder utilizar un acelerador lineal convencional en tratamientos de radiocirugía, se deben realizar modificaciones, para mejorar la coincidencia de giro de la mesa, cabezal y colimador dentro de una esfera de 1 mm de radio y mejorar también la estabilidad de la mesa de tratamiento. Asimismo, se requiere adaptar un sistema de fijación del marco que puede ser de tipo pedestal o fijo a la mesa de tratamiento y un sistema de colimación terciada para obtener los tamaños de campo utilizados en radiocirugía. Los colimadores utilizados en los sistemas de acelerador lineal modificado varían entre 5 y 40 mm de diámetro,⁵ mientras que los sistemas de aceleradores para radiocirugía incluyen en colimadores de diámetro menor y mayor que los mencionados y colimadores micromultihoja que proporcionan mayor conformación para volúmenes de tratamiento mayores a 3 cm de diámetro.

Para administrar el tratamiento, se coloca el pedestal o el adaptador a la mesa, se coloca al paciente fijando el marco en el adaptador, se fijan las coordenadas de tratamiento y se alinea con respecto a tres indicadores láser que previamente se alinearon con el isocentro mecánico del equipo. Una vez alineado, se administra el tratamiento con arcos no coplanares por medio del giro del transportador, modificando el ángulo de la mesa de tratamiento. Sobre el mismo isocentro se administran de 4 a 11 arcos.

Acelerador lineal robótico guiado por imágenes CyberKnife (rayos x de alta energía)

El CyberKnife es un acelerador lineal pequeño que produce rayos X de 6 MV montado sobre un brazo robótico con seis grados de libertad, es decir, puede variar la distancia foco-isocentro, la dirección por ángulo y la velocidad.

Esta tecnología no utiliza marco estereotáxico sino que tiene integrados dos sistemas ortogonales de rayos x que transmiten en tiempo real la imagen del paciente y realizan modificaciones para dirigir el haz hacia el volumen de tratamiento comparando estas imágenes con radiografías digitales reconstruidas de las imágenes de tomografía computarizada utilizadas para la planeación de tratamiento.⁶ Actualmente este equipo ya está autorizado en Estados Unidos, ha sido usado para tratamientos en cráneo y sigue en investigación para aplicar tratamientos de otras partes del cuerpo.²

De los sistemas anteriores, actualmente los más utilizados son el equipo Leksell Gamma Knife y los aceleradores lineales modificados, el primero, por su simplicidad y exactitud es el "estándar de oro" de la radiocirugía y el segundo por la disponibilidad de los aceleradores lineales en los centros de radioterapia convencional y porque la inversión inicial que requiere es menor que la de otros sistemas. Las otras tecnologías listadas representan una inversión muy alta para su adquisición y para el control de calidad y mantenimiento, otros casos se encuentran aún en etapas de prueba como el Cyberknife.

Aunque diferentes en diseño y funcionamiento, todos los sistemas de radiocirugía requieren los mismos pasos para definir los parámetros de control de calidad. En cada uno de estos pasos, se pueden definir, conocer, controlar y suprimir errores, para evitar que los errores pequeños se sumen y resulten en una desviación muy grande.

1. Colocación del marco estereotáxico
2. Localización y definición del volumen blanco
3. Planeación del tratamiento
4. Administración de la dosis

A continuación se analiza cada uno de los instrumentos utilizados durante este procedimiento y se describen los parámetros a verificar para disminuir errores y asegurar la calidad del tratamiento.

Marco estereotáxico

Todos los sistemas de estereotaxia, cualquiera que sea el tipo, tienen una tolerancia mecánica, que limita la exactitud con la que se puede localizar un punto físico dentro del espacio estereotáxico. Esta tolerancia puede ser hasta de 2 mm, dependiendo del tipo de marco utilizado, aún entre marcos del mismo tipo pueden encontrarse diferencias importantes.⁷

De acuerdo al tipo de marco y al sistema de radiocirugía utilizado, el médico neurocirujano tiene que verificar que la colocación del marco sea óptima y que durante todo el procedimiento el marco permanezca en la misma posi-

ción, ya que este es la base para la planeación y administración del tratamiento. Es recomendable que se cuente con un sistema independiente que pueda determinar cuando el marco se haya movido, por ejemplo, los cascos incluidos en los sistemas Leksell Gamma Knife y Radionics, con los cuales se mide el contorno craneal en relación con la colocación del marco. También puede realizarse esta medición con el arco que se utiliza para las biopsias guiadas, ya que es posible medir ángulo y profundidad con el marco y marcar sobre el cráneo del paciente.⁵

En algunos sistemas de radiocirugía como el de haz de protones o el CyberKnife no se utilizan marcos estereotáxicos, en cambio utilizan marcas anatómicas externas sobre el cráneo del paciente para la localización y planeación, y posteriormente, para el tratamiento utilizan radiografías ortogonales o radiografías digitales reconstruidas para reproducir y vigilar la posición del paciente durante el tratamiento.^{4,6}

Imágenes para planeación del tratamiento

En todos los sistemas, una de las etapas más importantes del procedimiento es la localización y definición del volumen blanco, la cual se realiza por adquisición de imágenes para la planeación del tratamiento. Por tal motivo, es necesario determinar la resolución y distorsión geométrica de las imágenes por RM, TAC y angiografía utilizadas para tal localización.

La resolución de las imágenes se refiere al tamaño de pixel y los espesores de corte que pueden proporcionar los equipos de imagen, lo cual en cierta medida limita la exactitud con la que se puede localizar un punto específico o determinar los bordes del volumen de tratamiento.

La difusión de las imágenes se refiere a desplazamientos de puntos o a una escala incorrecta.⁸ especialmente para las imágenes por resonancia magnética y angiografía digital.

En las imágenes por resonancia magnética son varias las posibles fuentes de distorsión entre las que se encuentran la inhomogeneidad de campo magnético, la susceptibilidad magnética inducida por objetos y los desplazamientos químicos.⁸ Para determinar la distorsión específica de cada equipo, es necesario realizar verificaciones con simuladores especiales.

Estos simuladores deben reunir las siguientes características:

- Simular en forma y peso al cerebro humano y si es posible, en densidad y número atómico efectivo de cada una de las estructuras del cerebro.
- Ser capaz de adaptarse al marco estereotáxico en uso para determinar la posible distorsión inducida por el mismo.

- Contener indicadores puntuales o volumétricos conocidos y definidos físicamente en el espacio estereotáxico.

Las imágenes de angiografía digital presentan una distorsión causada por el intensificador de imagen, lo cual resulta en desplazamiento de puntos y alargamiento de imágenes. Para poder usar estas imágenes en la localización y planeación de tratamiento de malformaciones arteriovenosas se requiere el uso de software de corrección de distorsión basado en una matriz generada a través de la imagen de un simulador adquirida bajo los mismos parámetros que las imágenes ortogonales del cráneo del paciente.⁹

Sistemas de plantación

Actualmente, todos los sistemas de radiocirugía disponibles comercialmente incluyen un sistema de plantación dedicado. Éstos deben tener las siguientes opciones o características para asegurar la calidad de los tratamientos:¹⁰

- Adquirir las imágenes por medio de fibra óptica o algún otro medio de respaldo de imágenes. Los sistemas que utilizan digitalizadores de imágenes pueden distorsionar o modificar la resolución de las imágenes originales.
- Determinar si las imágenes tienen una distorsión inaceptable para el procedimiento.
- Que el usuario pueda definir el volumen de tratamiento y otras estructuras críticas adyacentes
- Que el usuario pueda definir en qué medida o localización requiere proteger estructuras críticas. En el caso del Gamma Knife, el sistema de planeación debe ser capaz de definir un patrón de obturación automático para proteger estructuras o modificar isodosis. En el caso de los sistemas de acelerador lineal debe ser posible definir la restricción de los arcos para obtener el mismo efecto.
- Calcular histogramas dosis-volumen para evaluar la cobertura o conformación del volumen blanco con la isodosis de tratamiento y determinar, en base a volumen, la dosis recibida por las estructura críticas adyacentes
- Reproducir con exactitud todos los accesorios y modificadores que se utilizan para el tratamiento. En el caso de Gamma Knife, los obturadores de fuentes, en el caso de aceleradores lineales, los colimadores de cerrobend confórmables o colimadores micromultihoja, en los ciclotrones los reguladores de alcance y atenuadores.
- Prevenir o validar todas aquellas situaciones que pudieran resultar en daños al paciente o al equipo.

Si el sistema de planeación además de imprimir los parámetros de tratamiento también proporciona una impresión de una plantilla para tratamiento, es necesario verificar la calidad de la impresión antes del tratamiento.

Equipos para la administración de tratamiento

Para cada tecnología se tienen que definir los parámetros a verificar durante los procedimientos de aceptación del equipo y de rutina, considerando las variables que podrían afectar la exactitud y precisión del tratamiento:

El parámetro más importante a verificar en todos los sistemas es la precisión y exactitud en la administración del tratamiento, además de la seguridad radiológica del paciente. Entre un sistema y otro varía la frecuencia con la que se realizan las verificaciones, la cual depende del diseño, de la probabilidad de cambio en algún parámetro y de las consecuencias de un posible cambio.

Leksell Gamma Knife

Como se describió anteriormente, en el equipo Gamma Knife todo el sistema permanece estático durante la administración del tratamiento, la radiación proviene de fuentes de las cuales se pueden predecir la variación en la tasa de dosis por decaimiento, de tal manera que son muy pocos los parámetros que pueden afectar la precisión y exactitud, por lo que la probabilidad de cambio es mínima. Por tal motivo, antes del primer tratamiento del día se deben verificar los sistema de seguridad y de emergencia, y realizar la revisión completa del ciclo de tratamiento y contadores de tiempo, indicadores de radiación, movimiento de la camilla y el funcionamiento de paros de emergencia.

Semanalmente se deben verificar otros parámetros como la alineación dentro de una tolerancia de 0.1 mm entre el sistema de colimación primaria con los colimadores finales que son los cascos colimadores así como la integridad de los ejes de fijación al casco colimador (eje x). La exactitud, reproducibilidad y linealidad de los contadores, la dosis de transporte y la tasa de dosis absorbida para el casco colimador de 18 mm se debe verificar mensualmente. Semestralmente se deben realizar mediciones de niveles de radiación en el blindaje del equipo, en las colindancias de la sala de tratamiento y tomar frotis para verificar que no exista fuga de material radiactivo. Anualmente se deben realizar mediciones de distribución espacial de dosis, coincidencia del isocentro mecánico con el radiológico (que debe estar dentro de una tolerancia de 0.5 mm) y factores relativos de tasa de dosis para los tres cascos colimadores más pequeños.^{5,11}

Acelerador lineal

Para administrar tratamientos de radiocirugía con estos equipos, es necesario el movimiento del transportador y la mesa de tratamiento, además se utilizan los indicadores láser para alinear al paciente. Por lo tanto, además del control de calidad requerido para la radioterapia convencional, es necesaria la implementación de un programa de control de calidad muy estricto que incluya verificaciones diarias, semanales, mensuales y anuales.

Como parte del programa de control de calidad del acelerador lineal para radioterapia convencional las verificaciones diarias deben incluir la constancia de dosis, aplanado y simetría para un tamaño de campo de 10 x 10 cm y para cada energía. Además, se debe verificar el funcionamiento de sistemas de video e intercomunicación, interruptores de tratamiento, tamaño de campo, distanciador óptico y alineación de los indicadores láser. Antes del tratamiento se debe verificar la alineación de los ejes mecánicos del transformador, mesa, colimador y posteriormente la alineación de los indicadores láser con isocentro mecánico de la unidad dentro de una esfera de 1 mm. Se debe verificar, con un sistema especial como el diseñado por Lutz, la coincidencia de un blanco simulado colocado en el isocentro centrado por los indicadores láser con el campo de radiación para diferentes ángulos de cabezal y mesa.^{5,12} Una vez fijo el paciente en la mesa de tratamiento con las coordenadas del isocentro, deben tomarse placas de verificación en campos ortogonales (lateral y ap) para compararlas con las imágenes sagital y coronal utilizadas durante la planeación y verificar su coincidencia. Por seguridad del paciente y del equipo, verificar manualmente los arcos para evitar posibles colisiones durante el tratamiento.

Mensualmente debe verificarse la tasa de dosis absorbida para el campo de referencia en radioterapia (usualmente 10 x 10) y por lo menos en uno de los colimadores utilizados en radiocirugía, la alineación de los ejes mecánicos dentro de una esfera de 1 mm de radio y la alineación de los indicadores láser, además de verificar que los indicadores láser opuestos sean coplanares. Se debe verificar también la linealidad y reproducibilidad de las cámaras de ionización monitoras del equipo. Anualmente deben verificarse los factores de campo para cada tamaño de colimador, TMR para cada tamaño de colimador y perfiles de dosis.⁵

Referencias

1. Berk HW, Agarwal SK. Quality assurance of Leksell gamma knife units. *Stereotact Funct Neurosurg* 1991;57:106-112.
2. Niranjan A, Lunsford D. Radiosurgery: where we were, are and may be in the third millenium. *Neurosurgery* 2000;46(3):531-543.
3. Johns HE, Cunningham JR. The physics of radiology. 4th ed. Charles C. Thomas Publisher. Springfield, IL, USA; 1983.
4. Steiner L, et al. Radiosurgery, baseline and trends. New York: Raven Press; 1991.
5. American Association of Physicists in Medicine. Radiation Therapy Task Group 42. AAPM Report 54. Stereotactic radiosurgery. New York; 1995.
6. Adler JP, et al. Image-guided robotic radiosurgery. *Neurosurgery* 1999;44:1299-1307.
7. Maciunas RJ. The application accuracy of stereotactic frames. *Neurosurgery* 1994;35(4):682-695.
8. Gauvin A. Geometrical distortion of magnetic resonance images. Master Thesis, McMaster University, May; 1992.
9. Wallin A, Lubbert K. Correction of angiographic images for stereotactical convergence radiation. *Electromedica* 1998;66(1):8-11.
10. The American Association of Neurological Surgeons Task Force, The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Task Force. Consensus statement on stereotactic radiosurgery: quality improvement. *Neurosurgery* 1994;34(1):193.
11. Maitz AH. Quality assurance for gamma knife stereotactic radiosurgery. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1995;32(5):1465-1471.
12. Fdedman W, et al. Linac radiosurgery, a practical guide. New York: Spinger; 1998.

V. ¿Sustituye la radiación a la cirugía?

Mario A. Alonso-Vanegas*

Sustituye la radiación a la cirugía?

La medicina es una ciencia cambiante, en continuo desarrollo. La investigación y la experiencia clínica favorecen nuestros conocimientos, en particular para la atención adecuada de los pacientes. Esto se refleja fehacientemente en este tema, si bien Harvey Cushing introdujo la radioterapia como coadyuvante de la cirugía para el manejo de los tumores cerebrales desde hace 80 años. La cirugía y la radioterapia fraccionada han sido modalidades bien establecidas y prometedoras en el tratamiento de gran número de patologías del sistema nervioso. Se ha buscado mejorar sus resultados y evitar sus efectos indeseables, a través de una mejor selección de pacientes, del desarrollo e innovación de tecnologías y una mejor comprensión de los efectos biológicos del tratamiento. Los avances han proporcionado instrumentos para la planeación asistida por computadora y neuroimagenología anatómica y funcional. Por otro lado, el estudio de la radioterapia convencional ha permitido conocer los factores que determinan la efectividad de la radiación y la radiosensibilidad celular, mismos que deseamos puntualizar brevemente. Entre los primeros se encuentran 1) el tipo de radiación, siendo los neutrones y partículas α más agresivas que los fotones y electrones, 2) la calidad de la radiación de forma tal que a menor nivel de energía es mayor la efectividad en términos de letalidad celular, 3) la transferencia lineal de energía, que aumenta la destrucción celular, y 4) la dosis fracción utilizada, ya que, con el aumento de dosis fracción, aumentan las probabilidades de reparación de daño por radiación y, consecuentemente, la sobrevida. La radiosensibilidad celular a su vez depende de 1) la disponibilidad de oxígeno para reaccionar con radicales libres de manera que una célula más oxigenada es más radiosensible, 2) las fases del ciclo celular, siendo radiosensibles las fases G₂, M y G₁ tardía, y radorresistentes G₀, S y G₁ temprana, 3) la radiosensibilidad intrínseca que refleja la habilidad celular para reaccionar y reparar DNA y su capacidad para evitar daño oxidativo, y 4) el microambiente nutricional y metabólico.

Probablemente, el mayor adelanto en la aplicación de esta gama de conocimientos y desarrollo tecnológico, ha sido el advenimiento de la llamada radiocirugía, definida desde 1951 por Lars Leksell. Para 1968, él mismo había diseñado un sistema con potencial de radiación para

aplicación en humanos, basado en el potencial radiobiológico de una fracción aislada. En el cual se asocia el uso del marco de estereotaxia con 201 fuentes de cobalto (gamma knife de Leksell) o con acelerador lineal. Esta técnica de invasión mínima, permite la aplicación de una dosis de radiación alta en una sola sesión a un blanco (tejido sólido neoplásico o malformación vascular), que no contiene "tejido normal". Por otro lado, permite la radiación en forma aislada de un volumen mínimo de tejido normal en la zona de gradiente de radiación. Algunos de los efectos de la radiocirugía son probablemente efectos vasculares indirectos más que citotóxicos directos. El papel de la radiocirugía para tumores malignos de respuesta rápida como las metástasis o las neoplasias gliales se debe muy probablemente al reforzamiento de la efectividad radiobiológica de la fracción aislada. De manera similar, los esquemas fraccionados limitados mantienen parte de los efectos tisulares de la radiocirugía, en forma más constante que cuando se utilizan fracciones múltiples. No existen datos radiobiológicos en vivo para establecer el número adecuado de fracciones para obtener la respuesta deseada con el menor efecto sobre el tejido circundante, aunque existe consenso tácito en que en estos casos "menos es más".

Con base en este preámbulo y en las diversas pláticas de este simposio se pueden apreciar las bondades de esta nueva modalidad con tasas de morbilidad mínimas, surgiendo la pregunta tema de esta plática: puede la radiocirugía sustituir a la cirugía? Debemos comenzar diciendo que actualmente la radiocirugía constituye un instrumento fundamental en los grandes centros neuroquirúrgicos y que ha sido utilizada con eficacia en pacientes cuidadosamente seleccionados con patologías vasculares, especialmente malformaciones arteriovenosas; tumores benignos, particularmente neurinomas del acústico, meningiomas y adenomas hipofisarios; tumores malignos, especialmente metástasis y tumores gliales; así como en una pequeña proporción de patologías funcionales como neuralgia del trigémino y dolor. Las llamadas fórmulas de prescripción ayudan en la selección de dosis, y están basadas en localización de la lesión, histología, volumen, edad del paciente y el menor riesgo estimado de daño postradiación (fórmula logística integrada).

*División de Neurocirugía, Neurocirugía Funcional, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Sistema Nacional de Investigadores, Titular I

Un veredicto sobre el papel que debe desempeñar la radiocirugía como complemento o suplemento de la cirugía y otras alternativas terapéuticas (quimioterapia y radioterapia) debe basarse en la revisión y análisis de las experiencias, muchas veces fortuitas, en diversos centros internacionales sus resultados e indicaciones en patologías específicas. Si bien desde su inicio la radiocirugía se ha utilizado para el tratamiento de todos y cada uno de los tumores o lesiones del sistema nervioso, se deben revisar las indicaciones precisas, puntualizando casos específicos.

- Se considera la radiocirugía como elección primaria en los schwannomas de reciente diagnóstico, recurrentes o residuales, menores de 3 cm de diámetro extracanalicular, poniendo atención en el hecho de que el uso de colimadores grandes y pocos isocentros aumenta la morbilidad de nervios craneales. De hecho, los principales efectos secundarios, parálisis facial parcial y/o hipoestesia facial en el territorio del trigémino homolateral se han reducido considerablemente con la disminución progresiva de la dosis utilizada. Por otro lado, estas neuropatías generalmente son regresivas, a diferencia de las modificaciones auditivas posradiación, que frecuentemente son progresivas y de aparición más tardía.
- Se consideran indicaciones los meningiomas recurrentes, residuales y de reciente diagnóstico de tamaño pequeño, especialmente en base de cráneo y sagitales. La radiocirugía no es una opción en los meningiomas de la convexidad. En muchos centros se utiliza también en tumores muy cercanos al nervio óptico.
- En adenomas de hipófisis, la mejor opción terapéutica sigue siendo la microcirugía, sin embargo, en casos en que no se requiere reducción rápida de los niveles hormonales pero se quiere conservar la función pituitaria, debe considerarse la radiocirugía como modalidad terapéutica. Permanece controvertible qué modalidad adyuvante: radiocirugía o radioterapia convencional es de mayor beneficio para un paciente con tumor residual o recurrente después de la resección inicial. La radiocirugía no debe contemplarse como alternativa en pacientes con compresión significativa del quiasma óptico por el riesgo de pérdida visual posradiación.
- Cabe señalar que los resultados óptimos con esta técnica se obtienen precisamente cuando el volumen de la lesión puede hacerse coincidir de manera precisa con el volumen de radiación. Sin embargo, en el caso de los tumores malignos, por la naturaleza de los límites mal definidos con tejido necrótico e hipóxico en sus bordes, esto es imposible de lograr, por esta razón la modalidad tiene sus limitaciones en casos de

tumores gliales. Sin embargo, se ha utilizado después de la citoreducción, como refuerzo de la radioterapia convencional.

- En casos de metástasis, se ha probado la eficacia de la radiocirugía en términos de control de crecimiento tumoral en lesiones múltiples pequeñas. Los resultados más favorables se han obtenido con cáncer de mama. Como es esperado, las mayores tasas de sobrevida se obtienen en pacientes sin evidencia de enfermedad sistémica activa. Existe controversia en cuanto a indicarla en pacientes con tumores solitarios metastáticos de 2cm. En los pacientes con tumores mayores de 3 cm con efecto de masa considerable, el tratamiento adecuado es la resección quirúrgica seguida de radioterapia, si lo justifica la patología sistémica. Sin embargo, puede utilizarse radiocirugía para enfermedad intracraneal adicional o recurrente. El uso de las técnicas de radiocirugía ha contribuido al cambio en el manejo integral de los pacientes con tumor metastático.
- El tratamiento de las malformaciones arteriovenosas (MAV) requiere de una colaboración estrecha y consenso entre neurocirujanos, radiólogos y radioterapeutas. El plan de tratamiento debe definirse conjuntamente en base a la exigencias de la radioterapia, las características angioarquitectónicas del nido y las áreas funcionales vecinas. Se ha propuesto la radiocirugía como elección en MAVs pequeñas, de menos de 2.5 cm con drenaje superficial en un área no funcional, o de acceso quirúrgico difícil (ganglios basales, p.e.), o bien en lesiones residuales que no han podido ser eliminadas tras cirugía o embolización. Los resultados obtenidos (con el latente riesgo de recidiva o sangrado) han sido muy variados en los diferentes centros, la obliteración se ha logrado en 12-24 meses sólo en 80-85% de las mejores series.
- Como se ha mencionado ya, aunque la indicación inicial del gamma knife fue neurocirugía funcional, la experiencia en esta modalidad no ha sido tan extensa. En tratamientos de movimientos anormales, el auge de "blancos mudos" que pueden ser localizados con precisión, augura un mayor uso de la radiocirugía funcional. El número de pacientes de neuralgia del trigémino es reducido, aparentemente los resultados son alentadores con poca incidencia de hipoestesia facial. Por otra parte, la cirugía de epilepsia se encuentra en fase experimenta aunque se ha utilizado con éxito como alternativa en la destrucción de focos epileptogénicos localizables. En lo personal considero que el campo de la radiocirugía es limitado porque las técnicas que hoy día se tienen para definir la actividad funcional (electrocorticografía, SPECT ictal PET, etc.) son más compatibles con cirugía abierta.

En el futuro se vislumbra la incorporación de técnicas que tienen por objeto incrementar la excelencia terapéutica, tal es el caso de las estrategias de terapia génica para el manejo de tumores malignos, específicamente glioblastoma multiforme. Entre éstas se pueden citar: los sistemas de activación de profármacos, genes relacionados con la supresión tumoral y ciclo celular, inhibición de factores de crecimiento y receptores, antiangiogénesis, virus oncolíticos, etc. Hemos utilizado en el laboratorio, ratones atímicos nu/un, en los cuales se introducen células malignas U87 que han sido manipuladas genéticamente para expresar el gen *Escherichia coli* LacZ que codifica b-galactosidasa. La sobreproducción del gen supresor tumoral p53 que se introdujo a la masa tumoral mediante un adenovirus produjo muerte celular rápida de las células tumorales a través del mecanismo de apoptosis. Aún más, al combinar esta técnica con radiación la expresión del gen p53 aumentó considerablemente, lo cual sugiere que la combinación de varias técnicas tienen un efecto sinérgico.

Resumiendo nuestro pensamiento ecléctico y ante la necesidad de resolver la pregunta planteada debemos decir que, definitivamente la radiocirugía no sustituye a la cirugía más bien se comporta como una parte en el todo que constituye el armamento neuroquirúrgico.

Como en otras modalidades terapéuticas, el éxito de la radiocirugía es multifactorial. Entre los principales factores, deben recalcar, por un lado, la cuidadosa selección de los pacientes valorando el riesgo-beneficio con respecto a las modalidades convencionales, y el tipo, tamaño y localización de la lesión. Por otra parte, el éxito también depende de un control de calidad estricto, de una adecuada interpretación de imágenes y localización anatómica y funcional del blanco además de una planeación adecuada de dosis, tamaño de colimadores y número de isocentros.

El estudio de los hallazgos imagenológicos y la definición tridimensional de la dosimetría precisan de la colaboración de un equipo multidisciplinario, que incluye neurocirujanos, radioterapeutas, físicos y técnicos en informática.

La evaluación científica del beneficio deberá aguardar los resultados de los estudios aleatorizados y comparativos a largo plazo, teniendo en cuenta tanto la larga historia natural de algunas de estas patologías (p.e. meningiomas), como el retraso en la aparición de las complicaciones o efectos secundarios de la radiación. Aun en los centros más versados en estas técnicas, la experiencia acumulada rebasa apenas una década y en sus inicios no disponía de buenas técnicas de neuroimagen. De hecho, una consideración importante de esta modalidad quirúrgica es que su éxito y sus aplicaciones futuras se desarrollarán al tiempo de otras tecnologías. Entre ellas las relacionadas con la caracterización anatómica y funcional del blanco y sus líneas de acceso, principalmente neuroimagenología, neuronavegación asistida, y estereotaxia, así como el desarrollo y perfeccionamiento de agentes radiosensibilizantes y radioprotectores.

Bibliografía

1. **Bernstein M, Berger MS.** Neuro-oncology the essentials. Thieme Medical Publishers, Inc., New York, 2000.
2. **Keating RF, Goodrich JT, Packer RJ.** Tumors of the pediatric central nervous system. New York:Thieme; 2001.
3. **Hewei L, Alonso-Vanegas M, Colicos MA, Jung SS, Lochmuller H, Sadikot A.F, Snipes GJ, Seth P, Karpatti G, Nalbantoglu J.** Intracerebral adenovirus-mediated p53 tumor suppressor gene therapy for experimental human glioma. Clin Cancer Res 1999;5:637-642.
4. **Alexander E, Loeffler JS, Gildenberg PL, Franklin PO.** Radiosurgery: enhancement of clinical excellence (Selected Proceedings of the Harvard Radiosurgery Update Course. Boston, MA, USA., June 11-13, 1990). Stereotact Funct Neurosurg 1991;57:1-112.

VI. Conclusiones

José Humberto Mateos-Gómez*

Resumen

La cirugía y la radioterapia se han empleado en forma combinada desde hace 80 años en el tratamiento de las enfermedades cerebrales neoplásicas, y más recientemente en las malformaciones vasculares.

En 1968 se comenzó a usar el llamado cuchillo gamma que permite hacer un tratamiento que no sustituye a la cirugía sino la complementa.

Se puede emplear en schwannomas, además de algunas metástasis y malformaciones arteriovenosas pequeñas y profundas y en algunos casos psiquiátricos, cingulectomía o en epilepsias focales o movimientos paranormales, Parkinson. La radiocirugía no es un sustituto sino una posible alternativa o, en ocasiones, complemento de la cirugía.

Palabras clave: Neurocirugía, radiocirugía alternativa o complemento, casos selectos.

Summary

Surgery and radiotherapy have been used in combination during the last 80 years in treatment of cerebral neoplasms and recently in vascular malformations. In 1968, the so-called Gamma knife was invented as were other types of equipment that can provide radiotherapeutic treatment in a single session. These treatments do not substitute for surgery, but complement the treatment.

In selected cases such as small schwannomas, pituitary adenomas, or deep arteriovenous malformations, the Gamma knife should be considered as first choice. Also, it has showed to be considered in some functional surgery for epilepsy, psychiatric disorders, or abnormal movements but in general more than a substitute, it is a complement.

Key words: Neurosurgery, alternative or complementary radiosurgery, selected cases.

Es muy interesante el haber escuchado cuáles son los efectos de la radiación en los tejidos, así como cuales son las indicaciones para utilizarla y qué precauciones deben tomarse para que la radiación circunde al tejido enfermo y que el sano que lo rodea no sufra daño alguno.

Los adelantos en la física y en la mecánica y desde luego la enorme influencia que la computación ejerce en todas las actividades científicas han permitido que en la actualidad este formidable armamento esté disponible para el manejo de los tumores cancerosos de las distintas partes del cuerpo.

Pero, para obtener los mejores resultados, el diagnóstico debe ser lo más temprano posible dado que si el tumor es pequeño puede ser totalmente tratado, pero si su tamaño es mayor y más aún si ha invadido ganglios o tiene siembras a distancia los resultados no serán tan satisfactorios. Las exitosas campañas de detección de cáncer cervicouterino son una muestra de como esta cooperación puede no sólo disminuir sino eliminar esta terrible enfermedad. En cuanto a la posibilidad de que una forma de terapia elimine a otra no creo que deba ser la finalidad de la investigación. En el caso de la cirugía, ya sea como biopsia o como extirpación parcial de una

lesión, se complementa magníficamente con la radiocirugía y desde luego con la quimioterapia y con muchas otras medidas terapéuticas que son necesarias para aliviar el dolor, la náusea y otras molestias que causan algunos de estos tratamientos. Después de todo, aún en la actualidad seguimos empleando tratamientos tan antiguos como los enemas, las purgas y las sangrías, en algunas ocasiones. La medicina es una y aunque sus métodos estén cambiando su meta sigue siendo la misma el control de la enfermedad. En la actualidad se vislumbra el poder hacer un diagnóstico aún más temprano, como en algunas enfermedades genéticas como la anemia de Fanconi y eliminar en una caja de Petri al gen que la transmite. También debemos recordar que a veces un procedimiento útil para curar una enfermedad, puede causar daño en otras circunstancias, por ejemplo la radioterapia causó la muerte de su descubridora María Curie por anemia aplásica, a Prowaseki la picadura de un piojo y a Walter Reed un mosquito y que desgraciadamente la historia tiende a repetirse.

Agradecemos a usted su amable atención.

*Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS México, D.F.

