

## Radioterapia de intensidad modulada: resultados preliminares de los primeros pacientes atendidos en Cuba

### Intensity Modulated Radiotherapy: preliminary results of the first patients in Cuba

**MSc. Misleidy Nápoles Morales, MSc. Eduardo Larrinaga Cortina, Dr. Rodolfo Alfonso Laguardia, MSc. Carlos Calderón Marín, Téc. Maricel Tornes Bueno, Lic. Ramón de Jesús Ropero Toirac**

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** la radioterapia de intensidad modulada es una técnica moderna donde se modula la intensidad de haz de radiaciones para irradiar el tejido tumoral y disminuir al máximo la dosis recibida por los tejidos sanos. El Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR), pionero en emplear la técnica en Latinoamérica, presenta sus resultados preliminares.

**Métodos:** se presentó un estudio prospectivo realizado en 31 pacientes a los cuales se les diagnosticó un tumor de cabeza y cuello y fueron tratados con radioterapia de intensidad modulada, desde mayo de 2008 hasta mayo de 2010.

**Resultados:** las edades de los pacientes incluidos en el estudio estaban comprendidas entre los 45 y 70 años con una mediana de 58 años. Predominó el sexo masculino con 87 %. Las etapas clínicas localmente avanzadas fueron las más frecuentes. Con el empleo de esta técnica no hubo interrupción del tratamiento por toxicidades o complicaciones importantes. El 89 % de los pacientes mantiene controlada su enfermedad y solo 4 de ellos tuvieron recaída: 3, locorregionalmente y 1 a distancia. Las complicaciones más frecuentes durante el tratamiento fueron la radiomucositis, la disfagia y la disfonía, pero generalmente toleradas por los pacientes con el suministro de tratamientos de sostén. La xerostomía no se presentó en estos pacientes porque en la planificación de la técnica se protegen las parótidas como órganos de riesgo (OR).

**Conclusiones:** el mayor control locorregional del tumor y la disminución de las complicaciones durante el tratamiento indican la superioridad de la técnica.

**Palabras clave:** radioterapia de intensidad modulada (IMRT), cabeza, cuello.

## ABSTRACT

**Introduction:** the intensity modulated radiotherapy (IMRT) is a current technique where the beam radiations intensity to irradiate the tumoral tissue and to decrease at maximum the dose received by healthy tissues. The Institute of Oncology and Radiobiology (INOR), pioneer in the use of this technique in Latin America, offers its preliminary results.

**Methods:** a prospective study was conducted in 31 patients diagnosed with a head and neck tumor treated with radiotherapy of modulated intensity from May, 2008 to May, 2010.

**Results:** ages of patients included in present study were between 45-70 years with a mean of 58 years. There was predominance of male sex for a 87%. The clinical stages locally advances were the more frequent. With the use of this technique there was not interruption of treatment from toxicities or significant complications. The 89 % of patients maintain controlled its diseases and only 4 of them had relapses: three in a loco-regional way and another one at distance. The more frequent complications during the treatment were the radio-mucositis, dysphagia and dysphonia, but in general were tolerated by patients with the supply of support treatment. The xerostomia wa not present in these patients due to in the planning of technique the parotid glands are protected like risk organs (RO).

**Conclusions:** the great loco-regional control of tumor and the decrease of complications during treatment indicates the superiority of the technique.

**Key words:** modulated intensity radiotherapy, head, neck.

---

## INTRODUCCIÓN

Los procesos de planificación y administración de los tratamientos radioterápicos están actualmente en una situación de cambio vertiginoso y radical. Desde los inicios de la radioterapia hasta hoy, los mayores avances en los tratamientos se han vinculado a una mejor definición del área de irradiación tumoral con lo que se consigue una reducción de la dosis en los tejidos sanos.<sup>1</sup> El concepto de radioterapia conformada en 3 dimensiones (3DCRT) ha sustituido en muchas situaciones clínicas (tratamientos con intención radical, radioterapia posoperatoria a dosis altas, volúmenes críticos cercanos al tumor, etc.) a las planificaciones realizadas hasta ahora en solo 2 dimensiones del espacio (2D). La 3DCRT facilita la delimitación de volúmenes tumorales y órganos de riesgo en cada uno de los cortes de la prueba de imagen que se utilice (generalmente TAC), estos volúmenes son necesarios para la planificación del tratamiento radioterápico, se optimiza la distribución de dosis en el órgano diana mediante un moldeado de los campos de tratamiento (conformación de los campos de tratamiento) al volumen tumoral dibujado en las imágenes de TAC.<sup>2-7</sup>

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una nueva forma de 3DCRT basada en el uso de haces de irradiación optimizados, además, mediante incidencias de campos con intensidad de dosis no uniformes adaptadas al volumen blanco. Representa un avance muy reciente, que inicia su desarrollo a finales de la

---

década de los años 80, actualmente está en una fase inicial de implantación dentro de los servicios de Oncología Radioterápica, que nos brinda la oportunidad de administrar dosis más altas de irradiación que las clásicamente empleadas, por la posibilidad de conseguir mayor precisión en la distribución conformada en el tumor.<sup>8-12</sup> Con IMRT podemos conseguir plantear casi cualquier distribución de la dosis de irradiación con una abrupta caída de la misma en los límites entre el volumen del tumor y los tejidos sanos de la vecindad, en dichos tejidos se reduce, tanto la dosis final como el volumen que la recibe. Por tanto, la ventaja fundamental que nos aporta la 3DCRT en su modalidad de IMRT es la reducción del volumen de tejido sano expuesto a dosis altas de irradiación, lo cual permite conseguir una escalada de dosis a nivel del tumor.<sup>10</sup>

## MÉTODOS

Se presenta un estudio longitudinal prospectivo realizado en 31 pacientes a los cuales se les diagnosticó un tumor de cabeza y cuello y fueron tratados con radioterapia de intensidad modulada, en el Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). En el periodo comprendido desde mayo de 2008 hasta mayo de 2010.

Los planes de tratamientos fueron realizados con los sistemas de planificación de Elekta's PrecisePlan® (RTPS) basado en apertura, los cuales presentan software para la planificación de la radioterapia en 3 dimensiones. El tratamiento fue aplicado con los aceleradores lineales los cuales presentan colimadores multiláminas que permiten conformar el volumen a irradiar.

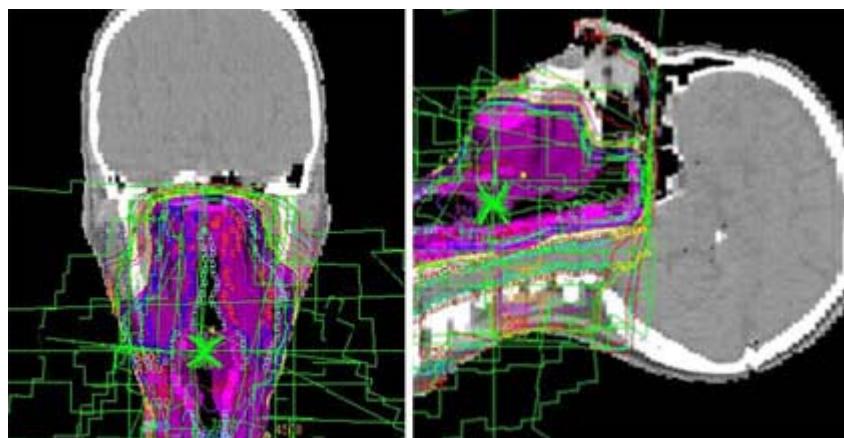
Todos los pacientes fueron irradiados con máscaras inmovilizadoras termodeformables (Fig. 1), que aseguran la colocación adecuada al momento del tratamiento y evita los movimientos.



**Fig. 1.** Máscaras termodeformables inmovilizadoras utilizadas para fijar la cabeza de los pacientes.

A los pacientes les fueron explicadas la técnica y las evidencias científicas, todos dieron su consentimiento informado el cual, a su vez, fue un requisito indispensable para incorporarlos al estudio.

Se incluyeron pacientes con tumores de cabeza y cuello (laringe, mesofaringe, cavidad oral y nasofaringe), mayores de 18 años. A los que se les indicó la radioterapia como opción de tratamiento. Excepto los que se hallaban en las etapas clínicas I y II de laringe. Con el objetivo de evaluar la morbilidad y la verdadera protección de la técnica a los OAR (Fig. 2).



**Fig. 2.** Protección de los órganos de riesgos (OR).

Los datos fueron recogidos en una base de datos Excel que fue posteriormente utilizado en el procesamiento estadístico. Se realizó un análisis descriptivo de los datos a través de frecuencias y porcentajes en el caso de las variables cualitativas, y de medias y desviaciones estándares para las cuantitativas. Los tiempos de los tratamientos teniendo en cuenta la dosis total que recibieron los pacientes fueron a su vez analizados mediante una regresión lineal. En todos los test estadísticos que se realizaron se tuvo en cuenta un nivel de significación del 0,05.

El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS, versión 15.0 para Windows.

### Índices de calidad dosimétrica

Los índices de calidad dosimétrica para las glándulas parótidas y la médula están basados en:

Fórmula 1:

- Dosis media de la parótidas 1.38.
- Dosis media de la médula 1.22.

$$DQI_{mean}^{OAR} = \frac{D_{mean}^{3DCRT}}{D_{mean}^{IMRT}}$$

Donde:  $D_{mean}^{3DCRT}$  y  $D_{mean}^{IMRT}$  son las dosis media en el PTV determinadas para los planes usando las técnicas 3D-CRT e IMRT, respectivamente.

Fórmula 2:

- Dosis en el 60 % (2/3 del volumen) tolerancia de la parótidas 1,56.

$$DQI_{60\%} = \frac{D_{60\%}^{3DCRT}}{D_{60\%}^{IMRT}}$$

Donde:  $D_{60\%}^{3DCRT}$  y  $D_{60\%}^{IMRT}$  son las dosis que recibe el 60 % en el PTV determinadas para los planes usando las técnicas 3D-CRT e IMRT, respectivamente.

## RESULTADOS

En el estudio se presentan los resultados clínicos de los primeros pacientes a los que se les realizó una radioterapia de intensidad modulada inversa basada en apertura como técnica de tratamiento con una media de seguimiento de 24 meses. Las edades de los pacientes estuvieron comprendidas entre los 45 y los 70 años con una mediana de 58 años. El 87 % de los pacientes eran del sexo masculino.

Los carcinomas epidermoides fueron los tipos histológicos más frecuentes con 28 pacientes (90,3 %) y el sitio anatómico más frecuente, la laringe seguido de la mesofaringe. Las etapas clínicas de más presentación fueron las localmente avanzadas (tabla 1).

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes

Localización del tumor	Etapas clínicas	Diagnóstico histológico
Laringe 12 pacientes (4 %)	Etapa I (2 pacientes)	Carcinoma epidermoide 90,3 % (28 pacientes)
Cavidad oral 5 pacientes (1,16 %)	Etapa II ( 6 pacientes)	
Mesofaringe 11 pacientes (3,6 %)	Etapa III (14 pacientes)	Linfoma no Hodgkin (3 pacientes) 3 %
Nasofaringe 3 pacientes (1 %)	Etapa IV (9 pacientes)	

El fraccionamiento de la dosis y la dosis total fueron los mismos que con las técnicas convencionales con el objetivo de evaluar morbilidad y no escalamiento de dosis en un primer momento del estudio. En cada uno de los casos se realizó un refuerzo de la dosis integrado boost (SIB) en el sitio de la lesión y se aumentó la dosis en el volumen blanco (CTV).

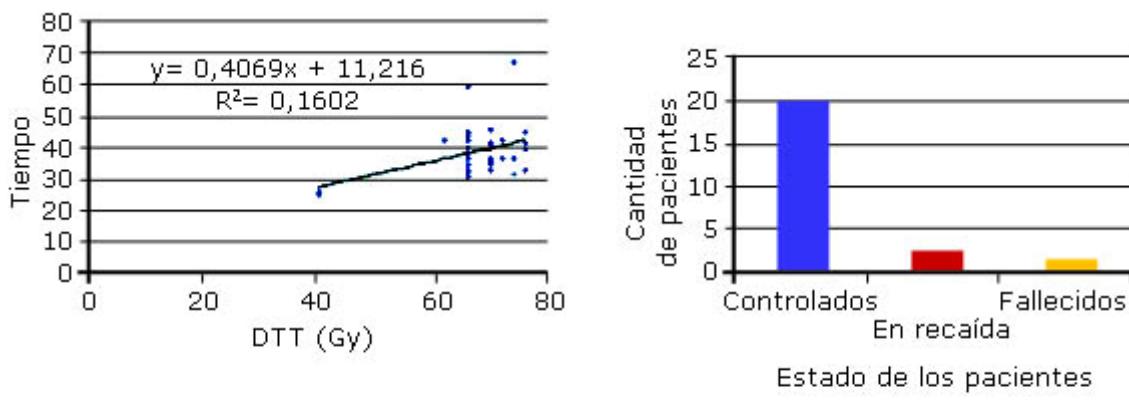
Los resultados dosimétricos fueron alentadores puesto que órganos de riesgos importantes, como la médula, recibieron como promedio desde 4 282 cGy hasta 3 187 cGy con índice de calidad dosimétrico de 1,22 (Fórmula 1), sin pasar de la dosis de tolerancia del órgano de 46 Gy.

Las parótidas con un promedio de 4 213 cGy, tuvieron un índice de calidad dosimétrico de 1,38 (Fórmula 1) y para 60 % de la glándula, de 1,56 que es 2/3 del volumen de tolerancia de la glándula (Fórmula 2).

Los tiempos de tratamiento con radioterapia mediaron entre 42 y 67 d con una media de 54 d. La mayoría de los pacientes (29) pudieron realizar el tratamiento sin interrupciones y solo en 2 de ellos se les prolongó a más de 70 d, ambos por problemas familiares.

En 2 de los pacientes persistió la enfermedad por lo avanzada, ambos con T3N2bMx etapa IVa de mesofaringe y a pesar de utilizar quimioterapia concurrente no existió adecuada respuesta tumoral.

Cuatro pacientes recayeron después de haber finalizado el tratamiento, sin evidencia de lesión tumoral, principalmente al cuello y uno con el diagnóstico de un LNH en otro sitio alejado del sitio anatómico irradiado. Dos de los pacientes que recayeron localmente coinciden con los que se les prolongó el tratamiento por más de 70 d. Otros 2 fallecieron, por lo avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico, a los 7 y 10 meses, respectivamente, después de culminado el tratamiento. El resto se encontraba controlado, hasta el momento del procesamiento de los datos (Fig. 3 A y B).



**Fig. 3.** Resultados de tratamientos con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en el INOR en el período 2008-2010. **A.** Curva de regresión lineal del tiempo de tratamiento según dosis total. **B.** Estado actual de los pacientes tratados.

Las complicaciones más frecuentes vistas durante el tratamiento fueron: la radiomucositis, la disfagia y la disfonía, generalmente toleradas por los pacientes con el suministro de tratamientos de sostén por lo que se les permitió continuar el tratamiento con poca dificultad y un gran porcentaje de los mismos no se quejaron durante el tratamiento de ninguna molestia lo que explica por qué estos no interrumpieron su tratamiento. Ningún paciente requirió hospitalización para tratar dichas complicaciones. No se presentó la xerostomía como complicación porque en la planificación se protegieron las parótidas como órganos de riesgos (tabla 2).

**Tabla 2.** Complicaciones de la radioterapia, según criterios comunes para efectos adversos CTCAE v3.0 y v4.2\*

Complicaciones	Total de pacientes	Grados				
		1	2	3	4	5
Radiodermitis	2	2	-	--	-	-
Disfonía	4	4	-	-	-	-
Radiomucositis	6	5	1	-	-	-
Disfagia	7	4	3	-	-	-
Boca seca	-	-	-	-	-	-
Ninguna	12	-	-	-	-	-

\*NHI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 y v4.2.

## DISCUSIÓN

La región de cabeza y cuello es una localización atractiva para el desarrollo de la IMRT, dado que se trata de un área donde la motilidad de los órganos internos es mínima, existen, en la proximidad de los volúmenes diana, órganos de riesgo críticos, considerados como muy radiosensibles (parótida, troncoencéfalo, canal medular, etc.), y, además, disponemos de sistemas fiables de inmovilización para poder reproducir diariamente los campos de tratamientos.<sup>11</sup> Por esta razón presentamos los primeros resultados clínicos en esta región.

Los resultados de tratamiento con IMRT se han evaluado de 2 formas, control de enfermedad tumoral y complicaciones.<sup>13</sup> La mayor ventaja de la IMRT es su capacidad de proporcionar una mayor conformación de la distribución de la dosis (la dosis se adapta de una manera más precisa a la forma tridimensional del área que queremos tratar) que con los tratamientos 3D convencionales (3DCRT). Por sus características, puede obtener distribuciones de dosis en concavidades localizadas entre el tumor u órgano a tratar (volumen blanco) y el órgano a riesgo (OAR), que debe protegerse de las dosis altas de irradiación.<sup>14</sup>

Las complicaciones durante la radioterapia parecen ser menores por la mejor protección de la piel, mucosa oral, esofágica, laringe, etc. A largo plazo, si es claro que hay disminución de las toxicidades especialmente la sequedad bucal, neurológicas y piel.<sup>14</sup>

La irradiación de las glándulas salivales puede producir sequedad permanente de la boca. La sequedad bucal altera en forma muy importante la calidad de vida del paciente, le dificulta hablar y comer, altera el sabor del alimento y daña la dentadura, que es protegida por la saliva y, además, produce desnutrición secundaria. La dosis media y el volumen parótideo irradiado, determinan el grado de disminución en la secreción de saliva. Mediante un modelo matemático Chao y otros,<sup>15</sup> determinaron que la disminución de secreción de saliva decrece en forma exponencial aproximadamente 4 % por Gy (unidad de dosis absorbida) de dosis parotídea media. Por lo tanto, si ambas parótidas reciben 16 Gy la secreción de saliva se conservará en aproximadamente 50 % del flujo basal y con 32 Gy, 25 %.<sup>15</sup>

Un estudio prospectivo holandés recientemente publicado compara xerostomía aguda y tardía y calidad de vida (escalas RTOG) en 241 pacientes con tumores de cabeza y cuello tratados con RT (con/sin QT) convencional 3D y IMRT. La IMRT consiguió mejoría en los 3 parámetros.<sup>16</sup>

En Cuba, previo a la implementación de la IMRT se realizó un estudio preclínico que demostró las ventajas dosimétricas y radiobiológicas de esta técnica en relación con otras como la 3D conformada. Se demostró que existían verdaderas ventajas, sobre todo en el escalamiento de la dosis en el sitio tumoral con elevada protección de los órganos de riesgos.<sup>13</sup>

En conclusión, con la utilización de la IMRT se entra en una nueva era del tratamiento de los tumores de cabeza y cuello en nuestro país. Con el uso de esta técnica se alcanzó mayor control locorregional del tumor y disminución de las complicaciones durante el tratamiento y de las tardías. Se demostró la superioridad de esta técnica ante otras que aún son utilizadas para tratar este tipo de enfermedad. La complejidad anatómica y la cercanía de los órganos críticos en los diferentes sitios y subsitios de la cabeza y el cuello hacen que la IMRT sea especialmente útil en esta localización.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(4):880-914.
2. Tubiana M, Eschwege F. Conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy-clinical data. *Acta Oncol.* 2000;39(5):555-67.
3. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Wolden SL, Rosenzweig KE, Alektiar KM, et al. Intensity-modulated radiotherapy. *Cancer J.* 2002;8(2):164-76.
4. J. Contreras Martinez, I. Herruzo Cabrera. Radioterapia Conformada en tres Dimensiones con Intensidad Modulada (IMRT), Nuevas Estrategias en Tumores de Cabeza y Cuello. *Oncología (Barc).* 2004;27(1):200-10.
5. Nancy Lee, Ping Xia, Nancy J. Fischbein, Pam Akazawa, Clayton Akazawa and Jeanne M. Quivey. Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head and Neck cancer, target Volumen delineation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2003;57(1):49-59.
6. Michelle C. Klem, Lames G Mechalaka, Suzanne L Walden, Micael J. Zelefky, Bhuvanesh Simgh, Dennis Kraus, Ashok Sahana and Jatin Shah. Intensity-Modulated Radiotherapy for Head and Neck cancer of unkown primary. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2008;70(4):1100-7.
7. Hansen EK, Bucci MK, Quivey JM, Weiberg V, Xia P. Repeat CT Imaging and Replanning During the course of IMRT for Head and Neck cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2006;64(2):355-62.
8. Megan ED, Quynh-Thu Le, Maxiol PG, Loo BW Jr., Kaplan MJ, Fischbein NJ, et al. Intensity-Modulated Radiotherapy of oropharyngeal cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2010;76(5):1339-46.

9. Orlandi E, Palazzi M, Pinoli E, Fallai C, Giostra A, Patricia Olmi P. Radiobiological basis and Clinical Results of the simultaneos integrated boost (SIB) in Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) for Head and Neck Cancer. Crit Rev Oncol/Hematol. 2010; 73: 111-25.
10. Pelayo Besa de C, Venencia MD. Radioterapia por modulación de Intensidad (IMRT). Una nueva modalidad en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 2006; 26(1): 107-14.
11. Studer G, Huguenin PV, Davis JB, Kunz G, Lütfi UM, Glanzmann C. IMRT using Simultaneously Integrated boost (SIB) in Head and Neck Cancer patient. Radiation Oncology. 2006; 1(2): 1-15.
12. Harford AC, Jalisca MG, Eichler TJ, Bryer DC, Rao Devineni V, Ibbott GS. Practice Guideline for IMRT. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2009; 73(1): 9-14.
13. Nápoles M, Yanes Y, Ascensión Y, Alfonso R, Calderón C. Pre-clinical comissioningm of plans with an apertura based IMRT treatement planning system. Memorias del ICARO 2009, International Conference on Advances in Radiation Oncology, 27-29 April, Vienna, Austria. ICARO 2009, IAEA-CN-170/181P: 237.
14. A. Manterola P, Romero G, Asín M, Rico A, Vila MT. Aplicación clínica de la radioterapia de intensidad modulada. An Sist Navar. 2009; 32 Supl. 2: 21-31.
15. Chao KSC, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head and neck cancers receiving intensity-modulated or three dimensional radiation therapy: Initial results. Int J Radiation Oncology Biol Physics. 2001; 49: 907-16.
16. Staffurth J. A review of the clinical evidence for IMRT. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2010; 22: 643-57.

Recibido: 25 de enero de 2012.

Aprobado: 10 de febrero de 2012.

Dra. *Misleidy Nápoles Morales*. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Calle 29 y D, El Vedado, La Habana, Cuba. [misleidy.napoles@infomed.sld.cu](mailto:misleidy.napoles@infomed.sld.cu)