

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author

TESI DOCTORAL

**IMPACTE DELS CANVIS ANATÒMICS SOBRE
LA DISTRIBUCIÓ DE DOSI
EN ELS PACIENTS AMB CÀNCER DE CAP I COLL
TRACTATS AMB 3DCRT I IMRT**

AUTORA

Mercè Beltran Vilagrasa

Programa de doctorat

**Enginyeria Nuclear i de les Radiacions Ionitzants
Universitat Politècnica de Catalunya**

2012

Directora

**Dra Mercè Ginjaume Egado
Institut de Tècniques Energètiques
Universitat Politècnica de Catalunya**



Co-Director

**Dr Jordi Giralte López de Sagredo
Servei d'Oncologia Radioteràpica
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona**



AGRAÏMENTS

A la Dra Mercè Ginjaume Egido, de l'Institut de Tècniques Energètiques de la Universitat Politècnica per ser la directora de tesi des d'un principi, per tot el temps que ha dedicat, pels seus comentaris i consells i per no deixar d'animar-me a tirar endavant aquesta tesi.

Al Dr Jordi Giralt López de Sagredo, cap del Servei d'Oncologia Radioteràpica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, per la seva contribució a canviar l'enfocament inicial, per la co-direcció de la tesi i per facilitar els recursos del seu servei.

Als membres del Servei d'Oncologia Radioteràpica de l'HUVH especialment als facultatius especialistes Enrique Puertas, Mònica Ramos, Sergi Benavente i Manel Altavas per delimitar totes les estructures anatòmiques estudiades i pels seus comentaris en l'anàlisi dels resultats. També a tots els tècnics superiors en RT que han realitzat i preparat les imatges de totes les TC.

A Santiago Pérez Hoyos per la seva ajuda en l'anàlisi estadística de les dades.

Al Steve Illing i a la Montse Solé per les seves correccions lingüístiques.

A tots els membres del Servei de Física de l'HUVH especialment al físic Juanjo Rovira per la seva ajuda en l'obtenció de les dades dosimètriques i en la discussió dels detalls de la metodologia seguida. I al tècnic Marc Sancho per les planificacions i càlculs dosimètrics realitzats.

A la meua família, els meus pares, els meus germans i a la padrina que sempre m'han animat a tirar endavant els meus projectes. Molt especialment al Josep pel seu suport incondicional i als meus fills Clara, Maria i Oriol per totes les hores que he deixat d'estar per ells.

A Josep, Clara, Maria i Oriol

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ I ESTAT DE L'ART

1.1 Radioteràpia amb intensitat modulada, IMRT.....	1
1.1.1 Planificació inversa.....	2
1.1.2 Equipament per administrar tractaments d' IMRT.....	4
1.1.3 Implantació clínica de la IMRT.....	5
1.2 Motivació clínica de la IMRT i altres consideracions dosimètriques.	6
1.2.1 Volum irradiat.....	7
1.2.2 Radiació dispersa	8
1.3	
Imprecisions en el tractament i evolució cap a la radioteràpia Adaptativa.....	9
1.4 Definició de volums en RT externa.....	11
1.5 Càncer de cap i coll.....	12
1.6 IMRT i RT Adaptativa en el càncer de cap i coll.....	14

2. HIPÒTESIS.....19

3. MATERIAL I METODOLOGIA.....21

3.1 Tècniques de tractament.....	21
3.1.1 Radioteràpia conformada en 3D.....	21
3.1.2 Radioteràpia amb intensitat modulada.....	22
3.2 Equips i sistema de planificació i càlcul.....	25
3.2.1 Sistema de planificació i algorismes de càlcul.....	25
3.2.2 Unitat de tractament. Accelerador lineal.....	25
3.2.3 Sistemes de verificació de la dosi administrada en IMRT.....	26
3.3 Metodologia.....	30
3.3.1 Característiques del grup de pacients.....	30
3.3.2 Adquisició d'imatges.....	30
3.3.3 Delimitació de volums.....	31
3.3.4 Variables volumètriques i dosimètriques.....	36
3.3.5 Prescripció de dosi.....	37
3.3.6 Planificació i càlcul del tractament.....	40
3.3.7 Esquema de l'estudi. Inici i seguiment del tractament.....	42
3.3.8 Variabilitat dosimètrica. Radioteràpia adaptativa.....	44
3.3.9 Anàlisi estadístic.....	45

4. RESULTATS.....47

4.1 Característiques dels pacient	47
4.2 Canvis anatòmics.....	50

4.2.1 <i>Canvis de pes i de contorn extern</i>	52
4.2.2 <i>Canvis volumètrics dels volums de tractament</i>	57
4.2.3 <i>Canvis de volum als òrgans de risc</i>	60
4.3 Canvis en la distribució de dosi.....	63
4.3.1 <i>Volums de tractament</i>	65
4.3.2 <i>Òrgans de risc</i>	76
4.4 Anàlisi i discussió dels canvis anatòmics i dosimètrics.....	103
4.5 Criteris de variabilitat. Adaptació del tractament.....	108
4.5.1 <i>Volums de tractament</i>	108
4.5.2 <i>Òrgans de risc</i>	114
4.5.3 <i>Adaptació del tractament</i>	121
4.6 Resum i discussió final.....	125
5. CONCLUSIONS	133
6. TREBALLS REALITZATS	137
7. GLOSSARI	139
8. BIBLIOGRÀFIA	141
9. ANNEXES	
Annex 1. Anatomia i estadi del càncer de cap i coll.....	149
Annex 2. Recull bibliogràfic de treballs que estudien canvis anatòmics i dosimètrics durant el tractament.....	153
Annex 3. Interpretació dels resultats estadístics.....	159
Annex 4. Unitats de monitor.....	164
Annex 5. Resultats de les Verificacions IMRT.....	165

1. INTRODUCCIÓ I ESTAT DE L'ART

La utilització de la radiació ionitzant amb finalitat terapèutica, la radioteràpia (RT), es va convertir en una pràctica habitual en el tractaments de malalties oncològiques a partir de la segona meitat del segle passat, quan es van comercialitzar de forma generalitzada els equips de cobalt. Des dels seus inicis, la particularitat tècnica d'aquesta especialitat mèdica va posar de manifest la necessitat de treballar amb equips de persones multidisciplinaris. A partir d'aquest moment els hospitals comencen a incorporar físics ja que són els professionals que tenen una formació específica en l'àmbit de les radiacions ionitzants.

L'objectiu principal de la RT és irradiar el volum tumoral a una dosi suficientment alta que permeti obtenir un bon control del tumor, administrant la dosi més baixa possible al teixit sa per tal d'evitar toxicitats no desitjables.

Des de l'aparició dels primers equips de tractament amb fonts de cobalt fins als tractaments actuals amb acceleradors lineals, les tècniques de RT han evolucionat de forma notòria, els avanços tecnològics s'han implementat a les unitats de tractament, als sistemes de planificació i càlcul dosimètric, als equips de mesura i als equips de diagnòstic per la imatge.

L'avanç de les tècniques de diagnòstic per imatge cap a la imatge en tres dimensions (3D) juntament amb l'aparició dels col·limadors multifulla (CML) i la incorporació de xarxes informàtiques específiques per RT, va significar una substitució progressiva de les tècniques convencionals amb pocs camps conformats amb blocs de cerrobend cap a les tècniques de radioteràpia conformada en 3D (3DCRT, 3D Conformal Radiation Radiotherapy), generalment controlada amb ordinador, amb un increment important en el nombre de camps i el seu grau de conformitat.

La tecnologia actual permet dur a terme tècniques de tractament molt complexes, com ara la RT amb feixos d'intensitat modulada (IMRT), on a més de modular la forma del feix es modula la seva fluència, aconseguint distribucions de dosi que s'adaptin pràcticament a qualsevol volum que es vulgui tractar. La IMRT suposa uns dels avenços més importants en el tractament amb RT dels últims anys. En l'última dècada la implementació clínica de la IMRT s'ha incrementat de forma notòria en totes les patologies ja que permet reduir la dosi a estructures dins l'àrea de tractament, cosa que no era possible amb les tècniques convencionals.

A continuació es presenta una breu descripció del què és la IMRT, els avenços que l'han fet possible i les implicacions físiques i clíniques que ha comportat la seva implementació en la pràctica de la RT. També s'introdueixen alguns conceptes bàsics de delimitació de volums en RT que s'utilitzaran posteriorment en el treball. I es resumeixen les generalitats del càncer de cap i coll, l'aplicació clínica de la IMRT en aquesta localització i l'estat de l'art.

1.1 Radioteràpia amb feixos d'intensitat modulada

La tècnica de 3DCRT utilitza camps de fluència uniforme i modula les dimensions del camp per tal que la distribució final s'adapti a la forma del volum que es vol irradiar. Amb la 3DCRT s'aconsegueixen distribucions de dosi que s'ajusten bé als volums de tractament quan aquests presenten formes regulars i sense concavitats.

La IMRT és una modalitat de tractament en la qual, a més a més de modular la forma del camp, la dosi s'administra mitjançant camps amb fluència no uniforme, és a dir es modula la fluència. A la Fig. 1.1 es mostren un camp de 3DCRT i un camp d'IMRT.

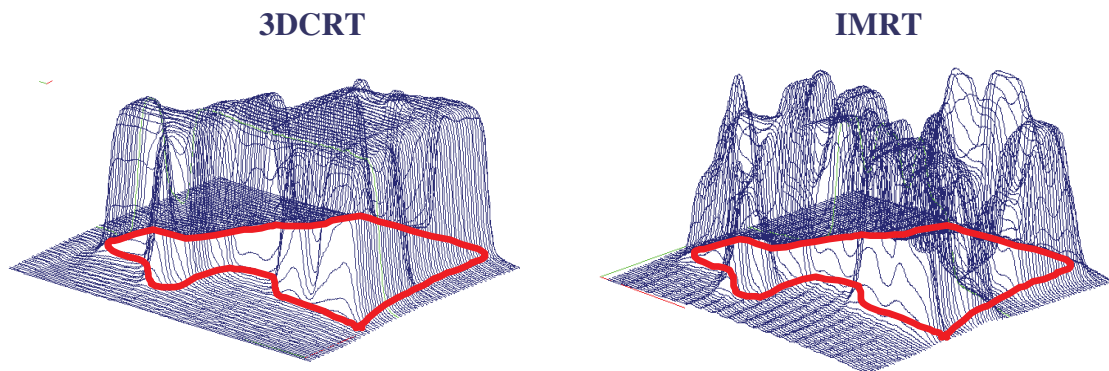


Fig 1.1 Esquerra camp de 3DCRT amb la forma del camp modulada i la fluència uniforme. A la dreta camp d'IMRT amb la fluència i forma del camp no uniformes.

Per que la IMRT fos possible es van haver de resoldre dos problemes: primer com calcular la fluència necessària per obtenir la distribució de dosi adequada, aquest problema es va solucionar amb el desenvolupament de tècniques de càlcul de planificació inversa (PI). La segona qüestió a resoldre era com aconseguir que els equips de tractament poguessin generar les fluències calculades. Això va comportar el desenvolupament de les tècniques i els equips utilitzats per administrar els tractaments de RT.

1.1.1 Planificació inversa

Amb la 3DCRT les distribucions de dosi s'obtenen a partir de l'anomenada planificació directa (PD). Aquesta metodologia de planificació i càlcul consisteix en fixar els paràmetres dels feixos de tractament i calcular la distribució de dosi resultant. La configuració dels feixos - nombre de camps, angles d'entrada, energia i accessoris modificadors del feix - que es van canviant fins aconseguir la distribució de dosi que compleix els objectius dosimètrics establerts per l'especialista en radioteràpia oncològica.

Seguir amb aquest mètode de planificació i càlcul resulta inviable amb la IMRT ja que el nombre de variables que s'han de tractar és molt elevat. Brahme (1988) va introduir el concepte de la planificació inversa. La idea consisteix en obtenir la configuració i paràmetres dels feixos de radiació a partir dels objectius dosimètrics preestablerts. La figura 1.2 mostra de forma esquemàtica els conceptes de planificació directa i inversa.

El procés de PI treballa interactivament per determinar la forma i fluència dels feixos que s'ajustin a la distribució de dosi òptima. És necessari especificar sense ambigüitat la dosi als volums de tractament i als teixits sans i establir l'ordre de prioritats dosimètriques. Aquestes especificacions clíniques es tradueixen matemàticament mitjançant la funció de cost. El procés d'optimització consisteix en buscar, de forma interactiva, la minimització d'aquesta funció matemàtica. La tasca del dosimetrista consisteix en traduir al llenguatge matemàtic els paràmetres dosimètrics establerts per

l'especialista en radioteràpia oncològica i ajustar els diferents valors per tal d'arribar a una solució de compromís entre tots els requisits clínics preestablerts.

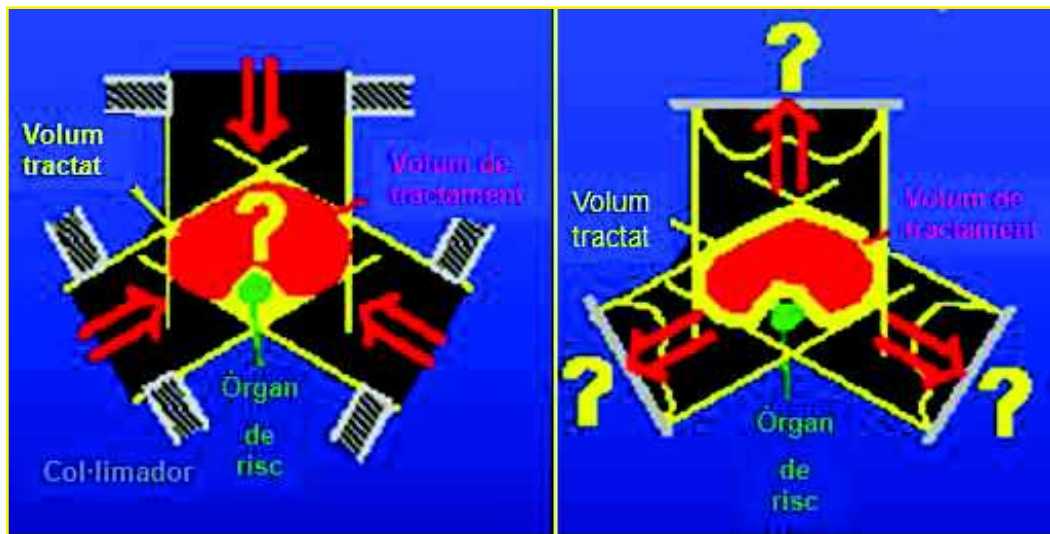


Fig.1.2 A l'esquerra planificació directa, on es calcula la distribució de dosi en funció de la configuració dels feixos prefixada i s'avalua si la distribució resultant és adequada. A la dreta, planificació inversa, on es fixa la distribució de dosi que es vol aconseguir i s'ha d'obtenir la configuració dels feixos que proporcionin la solució òptima.

A partir dels anys 90 diferents grups, europeus i americans, van desenvolupar diversos algorismes d'optimització de fluències amb planificació inversa:

- Karolinska Institutet Stockholm , primera publicació sobre planificació inversa amb feixos amb intensitat modulada (Brahme et al 1982; Brahme 1988).
- Royal Marsden (Londres), algorisme *simulated annealing*. (Webb 1989)
- German Cancer Research Center, (Heidelberg), algorisme *gradient-descent* (Bortfeld et al 1990),
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York); optimització fonamentada en les restriccions dosi-volum, (Mageras GS i Mohan R 1992; Mohan et al 1994; Spirou i Chui 1998).

La PI comporta canvis importants respecte la PD alhora d'afrontar l'optimització d'una distribució de dosi. En la PI la distribució de dosi final ve directament determinada per la forma i la dosi dels volums que es volen tractar i els que es volen evitar, per tant aquesta informació ha de ser establerta de forma molt precisa pel facultatiu especialista.

Per altra banda, els sistemes de planificació i càlcul actuals encara no treballen optimitzant tots els paràmetres dels feixos, alguns d'ells s'han de prefixar abans que comenci el procés d'optimització. Això significa que l'experiència del dosimetrista serà determinant per la solució final. Per exemple, una bona orientació inicial dels feixos pot simplificar de forma considerable la complexitat de les fluències finals.

1.1.2 Equipament per administrar tractaments d'IMRT

Paral·lelament al problema de la planificació, amb la IMRT es plantejava la qüestió de com els equips de tractament serien capaços d'administrar les fluències de dosi calculades. Es van desenvolupar diferents solucions tecnològiques. A continuació es presenta un resum de les que han tingut més rellevància respecte a la seva implantació clínica:

- **Tomoteràpia:** la primera màquina, PeacockTM va ser desenvolupada al 1992 per NOMOS Corporation (North American Scientific, Chatsworth, CA, USA, www.nomos.com). El tractament s'administra mitjançant un feix estret de fotons de 6MV col·limat amb sistema col·limador multifulla binari (MIMic) muntat en un accelerador lineal. Durant la irradiació el braç de la unitat descriu una volta sencera, aleshores, la taula es mou i es tracta el següent tall. Més tard, al 1993, s'incorpora la tomoteràpia helicoidal en què la taula es mou durant la irradiació. Aquest sistema es va desenvolupar a la Universitat de Wisconsin-Madison i es va comercialitzar l'any 2002 amb l'equip *Hi-ArtTM* Tomo-Therapy INC (Madison, WI, USA, www.tomotherapy.com). Aquesta modalitat de tractament permet combinar la tècnica d'IMRT amb la imatge de la tomografia computeritzada amb megavoltatge (MVTTC), (Mackie et al 1993;1999).
- **IMRT sense rotació de braç:** el tractament s'administra en posicions estàtiques del braç de la unitat. Bàsicament hi ha dos solucions per administrar la fluència: MLC-estàtic, amb la tècnica anomenada *step-and-shoot* (Bortfeld et al 1994), en què el camp final s'obté com a resultat de la irradiació de múltiples subfeixos o segments, definits per la posició de les làmines del CML. Es caracteritza perquè no hi ha feix de radiació mentre les làmines del CML estan en moviment. L'altra solució és el mode dinàmic o també anomenat *sliding window* (Spirou i Chui 1994), en aquest cas les làmines del CML es mouen durant la irradiació. Actualment totes les cases comercials han implementat la IMRT en els seus equips.
- **Arcteràpia:** (Intensity Modulated Arc Therapy, IMAT) utilitza múltiples arcs amb feixos d'intensitat modulada amb accelerador lineal (Yu 1995). Hi ha radiació mentre la unitat de tractament descriu la rotació i addicionalment les làmines del CML es mouen de forma que van ajustant la fluència segons l'orientació del braç. Per aconseguir diferents nivells d'intensitat cal utilitzar múltiples arcs.
- **AMRT:** (Arc Modulated Radiation Therapy), consisteixen en un arc amb un feix d'intensitat modulada. El grau de modulació s'aconsegueix mitjançant variacions de la taxa de dosi, de la velocitat del braç i el moviment de les làmines. Té l'avantatge que el tractament s'administra molt ràpid, reduint l'impacte dels moviments del pacient durant la sessió de tractament (Otto 2008; Wang et al 2008). La implementació comercial de l'AMRT es va dur a terme l'any 2008 amb els noms comercials de RapidArcTM per part de Varian Medical Systems (Palo Alto, California, USA, www.varian.com) i VMAT que correspon a les sigles de *Volumetric Modulated Arc Therapy* per part d'Elekta (Estocolm, Suècia, www.elekta.com).

La tècnica d'administració del tractament d'IMRT dependrà bàsicament de la tecnologia que cada centre disposi. Dins d'aquesta limitació cada centre escollirà l'opció que prefereixi.

Cada tècnica d'administració presenta particularitats específiques i la valoració d'una tècnica enfront d'un altra s'ha de fer des de diferents punts de vista. S'ha de valorar avantatges i desavantatges en funció de la distribució de dosi final, dels temps de tractament totals, dels temps d'irradiació, la dosi dispersa administrada i les càrregues de treball que comporten, bàsicament en relació a les proves de control de qualitat específiques que cada equipament requereix.

1.13 Implantació clínica de la IMRT

La implementació clínica de la IMRT es va fer a mesura que les cases comercials van incorporar els avenços tecnològics als seus equips de tractament. A continuació es presenta un llistat cronològic dels primers centres que van incorporar clínicament la IMRT:

- Maig del 1994 és realitza el primer tractament d'IMRT al Baylor College of Medicine, Houston, USA utilitzant la tècnica NOMOS MiMic amb l'equip Peacock.
- Abril del 1996 al Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), New York fan el primer tractament amb mode dinàmic, utilitzant la tecnologia Varian.
- 1998. Al German Cancer Research Center (DKFZ) Heidelberg tracten el primer pacient utilitzant tecnologia Siemens.
- 1999, Christie Hospital, Manchester.
- 2000, Royal Marsden, London.
- A partir del 2001 es generalitza la implementació clínica de la IMRT a mesura que els hospitals van adquirint la tecnologia.

La primera patologia que va ser tractada amb IMRT va ser el càncer de pròstata. El motiu és que el tractament de la pròstata està molt estandarditzat, la delimitació del volum és relativament senzilla si es compara amb altres patologies i és una localització que no presenta grans canvis d'un pacient a l'altre. Posteriorment es va implementar al càncer de cap i coll (Hunt et al 2001). Aquesta patologia podia beneficiar-se de forma notòria degut a la forma irregular dels volums de tractament i a la presència de moltes estructures la irradiació de les quals presentava moltes limitacions en la 3DCRT, en què, en alguns casos, l'aparició de toxicitats importants obligava a interrompre o fins i tot a finalitzar els tractaments abans del què inicialment estava previst.

Finalment la implantació en la resta de localitzacions com pulmó, sistema nerviós central, tumors gastro-intestinals i mama s'ha anat fent de forma progressiva a mesura que els centres comprovaven la viabilitat clínica i física de la nova tècnica. L'eficiència clínica de la IMRT s'ha documentat en diversos articles en funció de la patologia però hi han pocs estudis aleatoritzats que demostrin la seva eficàcia o reducció de la morbiditat en relació les tècniques convencionals. La decisió de fer un tractament amb 3DCRT o IMRT és prioritàriament una decisió clínica, però també és un tema de debat actual la valoració cost benefici que la implantació generalitzada d'aquesta tècnica suposa.

1.2 Motivació clínica de la IMRT i altres consideracions dosimètriques

Les tècniques de diagnòstic per la imatge modernes: la tomografia computeritzada (TC), la ressonància magnètica nuclear (RMN), la tomografia computeritzada per emissió de fotó únic (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT), la tomografia per emissió de positrons (Positron Emission Tomography, PET) i els ultrasons permeten identificar els volums de tractament de forma molt precisa, no solsament per la seva morfologia sinó també per la seva activitat fisiològica, discriminant els teixits amb risc de malaltia dels teixits sans. A la figura 1.3 es mostra un exemple de tres tècniques d'imatge utilitzades habitualment en el diagnòstic del càncer.



Fig 1.3. Tumor a la paret dreta de la orofaringe que s'estén al sinus piriforme. La imatge esquerra correspon a la TC, la central a RMN i la de la dreta a PET. (ICRU83, 2010).

La incorporació de les diverses modalitats de diagnòstic a la RT ha contribuït a la delimitació de volums de tractament més ajustats a les necessitats terapèutiques de cada pacient. En conseqüència, les prescripcions clíniques dels tractament de RT actuals són molt més exigents tant pel que fa a la dosi que han de rebre els volums de tractament com les dosis que no han de superar els teixits sans propers. Les distribucions de dosi que s'aconsegueixen amb la tècnica de 3DCRT no sempre permeten assolir els objectius clínics òptims, especialment quan els volums de tractament presenten concavitats.

El fet de poder modular la fluència del feix permet obtenir distribucions de dosi amb alts gradients que s'adapten a la forma del volum que es vol tractar i a l'hora evitar irradiar a dosis altes òrgans sans pròxims a la zona de tractament. A la figura 1.4 es mostra gràficament l'avantatge de la tècnica d'IMRT enfront a la de 3DCRT en un volum de tractament amb una concavitat dins de la qual hi ha un òrgan de risc que no es vol irradiar.

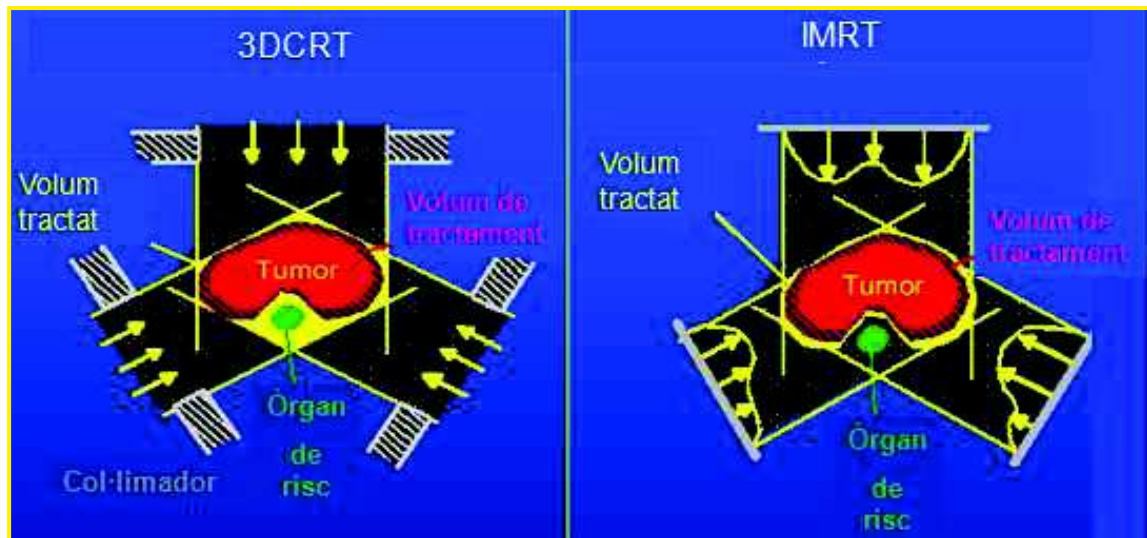


Fig.1.4 Esquerra, tractament amb 3DCRT, es veu com l'òrgan de risc (OAR) queda dins dels camps de tractament. En canvi, en la figura de la dreta es pot veure com amb la modulació dels feixos es pot aconseguir no irradiar l'OAR.

Una de les majors restriccions, alhora d'augmentar la dosi de tractament en aquells tumors que no s'aconsegueix un control tumoral és la toxicitat derivada de la irradiació a dosis altes dels teixits sans que estan prop del volum de tractament.

Amb la IMRT s'aconsegueix reduir considerablement la dosi que reben els òrgans de risc, aquest fet obre la possibilitat de plantejar estratègies terapèutiques amb escalades de dosi (Miah et al 2011).

Generalment en els tractaments de RT es vol irradiar diferents volums a diferents dosis. Amb la 3DCRT per aconseguir fer això es requereixen múltiples plans de tractament que s'administren de forma seqüencial. La IMRT presenta la possibilitat de tractar diferents volums a diferents dosis de forma simultània. Aquesta nova estratègia és la que s'anomena *Simultaneous Integrated Boost* (SIB), (Wu et al 2003). L'avantatge que representa és poder plantejar un sol tractament des del principi optimitzant les dosis totals de cada volum. Es poden administrar dosis més altes als volums amb més probabilitat de recaiguda mantenint els teixits sans a dosis baixes, sense allargar el nombre de sessions finals. Així s'aconsegueix un tractament més eficient des del punt de vista radiobiològic (Mohan et al 2000).

Un altra consideració que cal tenir en compte, i de la qual actualment se'n desconeixen les repercussions clíniques que podran tenir sobre els pacients, és que amb la IMRT s'incrementa el volum irradiat a baixes dosis dins la zona de tractament i també la radiació dispersa que rep el pacient.

1.2.1 Volum irradiat

Amb la implantació de la IMRT s'ha posat de manifest un increment en el nombre de camps utilitzats respecte les tècniques de tractaments amb 3DCRT. Això comporta que un volum més gran de teixit sa rep dosis baixes, aquesta característica de les tècniques d'IMRT s'ha anomenat *dose bath*. A la figura 1.5 es pot veure la distribució de dosi amb IMRT i amb 3DCRT per a un tall transversal corresponent a un tractament de càncer de

pròstata. Comparant les distribucions s'observa que en el cas de la IMRT les isodoses corresponents a dosis altes ocupen una superfície menor, en canvi, la superfície coberta per dosis baixes és més gran.

Si el pas de la 3DCRT a la IMRT, en què la primera irradia menys volum però a més alta dosi i la segona irradia volums més grans però a dosi més baixa, comportarà l'augment de nous càncers radioinduits propers a la zona tractada, és una qüestió que no es pot respondre actualment. Per poder contestar aquesta pregunta caldrà analitzar l'evolució dels pacients durant els anys posteriors al seu tractament amb IMRT.

La conseqüència del *dose bath* depèn molt de la localització del volum tumoral que es vol tractar i, per algunes patologies, s'ha identificat l'aparició de noves toxicitats poc habituals amb les tècniques convencionals (Rosenthal et al 2008).

La manera d'evitar l'aparició de noves toxicitats consisteix per una banda en delimitar totes aquelles estructures que, malgrat no estiguin molt pròximes al volum de tractament, puguin estar interposades en la trajectòria dels feixos d'irradiació, i establir restriccions dosimètriques que s'hauran de tenir en compte en la planificació del tractament (Feng et al 2007). Per altra banda, també és important seleccionar els camps de tractament de la forma més òptima en funció de la localització que es vulgui tractar i dels teixits sans que l'envolten.

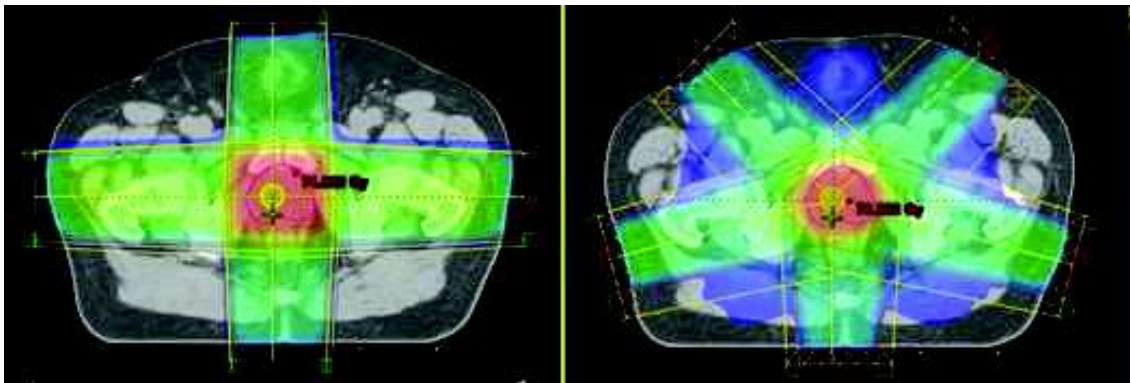


Fig 1.5 Distribució de dosi corresponent a un tractament de càncer de pròstata amb 4 camps de 3DCRT (esquerra) i amb 5 camps d'IMRT (dreta). S'aprecia com el volum cobert per isodoses d'alta dosi (vermell) queda més localitzat sobre el volum de tractament quan s'utilitza la tècnica d'IMRT, en canvi, el volum cobert per dosis baixes (blau) és superior respecte la 3DCRT.

1.2.2 Radiació dispersa

La tècnica d'administració d'IMRT comporta un augment dels temps d'irradiació respecte la tècnica convencional per a totes les patologies. La conseqüència és un augment considerable de la radiació dispersa que es produeix per la irradiació dels components del capçal de l'accelerador i per la transmissió a través del CML. L'increment de radiació perifèrica variarà en funció del tipus d'energia utilitzat, del disseny del capçal de l'accelerador i de les tècniques de tractament utilitzades.

L'augment de la radiació dispersa repercuteix bàsicament en dos aspectes:

- Clínicament. S'incrementa la dosi total que rep el pacient. Aquest fet pot afavorir l'aparició, en el futur, de càncers radioinduits en altres localitzacions no necessàriament pròximes a l'àrea de tractament (Followill et al 1997, Ruben et al 2007). La comissió internacional de protecció radiològica (ICRP, International

Commission on Radiological Protection) fixa els límits de dosi absorbida a partir dels quals es registra una incidència de l'1% de càncer radioinduït per als diferents òrgans o teixits (ICRP 1991, 2007). Hall i Wuu (Hall i Wuu 2003) van estimar que el risc de desenvolupar un càncer radioinduït després d'un tractament utilitzant IMRT amb feixos de fotons de 6 MV augmenta respecte a un tractament amb 3DCRT: un 0.5% a causa d'irradiar un volum més gran i un 0.25% pel fet d'augmentar el temps d'irradiació. Per energies altes s'ha de tenir en compte la contribució dels neutrons produïts en el capçal de l'accelerador, en la taula de tractament i en el propi pacient (Vanhavere et al 2004).

- Protecció radiològica. L'augment de dosi dispersa s'haurà de tenir en compte a l'hora de dissenyar el blindatge de les sales de tractament, sobretot si s'utilitzen energies superiors als 10 MV que donarien lloc a l'aparició de neutrons dins la sala de tractament (Mutic et al 2001, Rodgers 2001).

1.3 Imprecisions en el tractament i evolució cap a la radioteràpia adaptativa

El tractament amb RT s'administra de forma fraccionada. La durada dels tractaments és d'entre 4-8 setmanes en funció de la patologia. L'eficàcia final del tractament de RT dependrà, en gran part, de la coincidència entre la dosi planificada i l'administrada en cada sessió (Peters et al 2010).

Amb les tècniques de 3DCRT s'assumeix que la imatge estàtica inicial de la TC, sobre la qual es fa la planificació dosimètrica, es manté invariable durant el curs de tot el tractament. Amb la IMRT les distribucions de dosi són altament conformades i petites imprecisions durant el tractament poden comportar importants desviacions entre la dosi planificada i l'administrada, la qual cosa implica que els nivells de precisió que requereix la IMRT són superiors als de la 3DCRT (Astreimidou et al 2005).

Per augmentar la precisió dels tractaments amb IMRT cal reduir les imprecisions en totes les etapes del tractament: des de la immobilització i posicionament inicial a l'hora d'adquirir les imatges per la planificació amb la TC, la delimitació de les estructures que es volen irradiar i les que no, el càlcul de la distribució de dosi amb el sistema de planificació i càlcul (SPC), la coincidència, dins els marges de tolerància establerts, entre les fluències calculades i les administrades per l'equip de tractament i, finalment, la reproductibilitat diària de la posició del pacient i del tractament administrat en cada sessió. En definitiva, la implantació clínica de la IMRT suposa un increment en el control de qualitat que afecta a totes les fases i a tot el personal involucrat en el tractament. L'American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) i l'American College of Radiology (ACR) han publicat recentment una guia per a la implementació del programa de control de qualitat en IMRT (Hartford et al 2009).

La implantació clínica de la IMRT comporta una ampliació dels programes de control de qualitat per tal d'incloure les mesures periòdiques dels nous equips i accessoris que intervenen en el procés i les mesures específiques de cada pacient.

Les imprecisions que influeixen en el procés de RT tenen bàsicament tres orígens. Primerament les que provenen dels equips que intervenen en el procés, com el sistema de planificació i càlcul, els equips de diagnòstic per la imatge amb els que es determina l'abast de la malaltia i amb els que s'adquireixen les imatges de planificació i la unitat de tractament. Els altres dos tipus d'imprecisions són les que deriven de la delimitació dels

volums de tractament a partir de la interpretació clínica del diagnòstic i les degudes al propi pacient. En aquesta tesi s'estudien les implicacions dosimètriques derivades d'imprecisions relacionades amb el pacient.

Les imprecisions que es relacionen amb el pacients són de dos tipus: les interfraccionals i les intrafraccionals. Les primeres es produeixen per inexactituds en el posicionament diari del pacient a la unitat de teràpia i per l'efecte dels canvis anatòmics, tant dels volums tumorals com dels teixits sans. Les variacions anatòmiques durant el tractament es poden presentar per diferents factors: la resposta de la pròpia malaltia al tractament o, al contrari, la progressió de la malaltia, la reducció de l'edema postquirúrgic, els canvis deguts a les condicions específiques de cada òrgan, per exemple, bufeta plena o buida, i també la pèrdua de pes del pacient. Per altra banda, les imprecisions intrafraccionals són les degudes als canvis que es produeixen durant l'administració d'una sessió del tractament. Un exemple d'aquest tipus seria la respiració del pacient.

La implantació clínica de la IMRT amb eficàcia planteja la necessitat de reduir les imprecisions en el moment d'administrar el tractament. La discriminació entre les variacions aleatòries i sistemàtiques en el posicionament i els canvis anatòmics graduals requereix l'ús freqüent d'imatges que permeten localitzar la zona anatòmica a tractar immediatament abans o durant la irradiació. Tot això, ha comportat el desenvolupament de sistemes d'imatge integrats a les unitats de tractament. Primer, es van introduir els dispositius de dosimetria portal solidaris al braç de la unitat de tractament. Aquests equips proporcionen, a partir del feix de radiació, una imatge planar del camp de tractament en relació al pacient. Més tard es van incorporar equips amb superior qualitat d'imatge com tubs de Rx o d'ultrasons externs o solidaris al braç. Finalment es van introduir sofisticats equips de tomografia helicoïdal amb basats en sistemes CT amb kilovoltatge o sistemes de CT amb MV que utilitzen el propi feix de tractament combinat amb el sistema de dosimetria portal que proporcionen imatges volumètriques.

La tècnica que es basa en la utilització de les imatges del pacient per corregir les imprecisions en el posicionament durant l'administració del tractament s'anomena radioteràpia guiada per la imatge (IGRT, Image Guided Radiation Therapy). Un exemple d'aquesta modalitat són les tècniques de sincronització del tractament amb la respiració del pacient. La implementació clínica dels sistemes d'imatge que proporcionen una imatge durant el tractament ha posat de manifest els canvis anatòmics que presenten alguns pacients.

La modalitat que introdueix la correcció del tractament per tal d'adaptar-lo als canvis que experimenten els volums de tractament i els teixits sans, s'ha anomenat la 4D, o Radioteràpia Adaptativa (RTA). L'aplicació de la RTA comporta el desenvolupament d'equips i metodologies que permetin detectar i mesurar les variacions i també dels procediments per poder fer una planificació del tractament que corregeixi aquests canvis. Els avenços amb les tècniques de planificació automàtica, basades en el registre de la imatge deformable, ajudaran en gran mesura a la implantació clínica de la RTA. Aquestes solucions tecnològiques encara estan en fase de desenvolupament i no estan a l'abast de la majoria de centres, la qual cosa fa que actualment, la RTA estigui implantada clínicament en pocs centres, i en la majoria de casos en una fase molt experimental.

1.4 Definició de volums en RT externa

Degut a les imprecisions intrínseques associades al tractament, quan l'especialista en radioteràpia oncològica delimita les estructures, ha de tenir en compte criteris clínics i geomètrics. Per fer això s'adopta la nomenclatura establerta per la *International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU 50 1993, ICRU 62 1999) i es delimiten els següents volums:

- Volum macroscòpic tumoral (GTV, Gross Tumor Volume). Representa el volum de la malaltia coneguda documentada a través d'un examen clínic, estudis d'imatge CT, RMN, PET. Inclourà el tumor primari i l'afectació ganglionar o metastàtica positiva. En els tractaments radicals aquest és el volum que requereix dosis més altes per tal d'aconseguir un control local tumoral.
- Volum blanc clínic d'interès (CTV, Clinical Target Volume). Contindrà el volum de la malaltia macroscòpica demostrable, el GTV, més les extensions subclíniques al seu voltant. Addicionalment, l'oncòleg radioterapeuta inclourà les àrees que consideri que tenen alt risc de disseminació ganglionar microscòpica. Generalment el marge mínim que s'inclou al voltant del GTV és de 5 mm. La definició dels volums GTV i CTV és purament clínica-anatòmica, forma part de la prescripció del tractament i, en principi, ha de ser independent de la tècnica de tractament utilitzada.
- Un cop s'ha decidit que la malaltia es tractarà amb RT externa totes les variacions i incerteses han de ser considerades. Per fer això es delimita el volum blanc planificat (PTV, Planning Target Volume). El PTV és un concepte geomètric que representa el CTV més un marge que tindrà en compte les característiques geomètriques específiques del tractament, com la zona anatòmica a tractar, el tipus d'immobilització, la tècnica utilitzada i la proximitat d'OAR. Generalment, el marge mínim que s'inclou al voltant del CTV és d'uns 3-5 mm. El PTV és el volum on es prescriu la dosi.
- Volum tractat (VT). En general, a conseqüència de les limitacions tècniques, el volum que rep la dosi prescrita no coincideix amb el PTV. El VT és definit per l'oncòleg radioterapeuta com el volum que ha de rebre com a mínim una dosi determinada d'acord amb l'objectiu del tractament.
- Volum irradiat (VI). És el volum de teixit que rep una dosi considerada significativa respecte la tolerància del teixit normal.
- Òrgans de risc (OAR, Organ at Risk). Són òrgans o teixits sans, la seva radiosensibilitat pot afectar significativament a la planificació del tractament. La probabilitat de complicacions dels OAR (NTCP, Normal Tissue complications Probability), es defineix per a cada òrgan en funció de l'experiència clínica (Emami et al 1991). Emami va publicar un famós article on establia les toleràncies dels OAR en funció de la quantitat de volum irradiat de forma homogènia. Burman et al (1991) va adequar el model de Lyman (1985) a les dades de dosis-volum publicades per Emami per facilitar l'ús de les dosis de tolerància d'Emami a una fracció arbitrària de volum irradiat homogèniament. Més tard Kutcher et al (1991) va proposar el mètode basat en l'histograma dosi volum (HDV) que permet extrapolar les restriccions dosimètriques d'Emami a qualsevol distribució de dosi.

Es defineixen diferents models per tal de caracteritzar la NTCP; funcionals i empírics (Schultheiss et al 1983, Withers et al 1988, Källman et al 1992). Els models funcionals són els que s'utilitzen de forma més generalitzada i es basen en caracteritzar els OAR segons estan organitzats funcionalment: com una estructura en sèrie, en paral·lel o en sèrie-paral·lel. Aquesta caracterització és útil per determinar els límits de dosi. En un OAR organitzat en sèrie, una dosi superior al límit de tolerància en una unitat de volum petita pot ocasionar efectes greus, un exemple típic seria la medul·la espinal. El paràmetre dosimètric que té més importància per aquest tipus d'estructures és la dosi màxima. En canvi, un OAR organitzat en paral·lel té la capacitat de tolerar una certa quantitat de dosi en una fracció del seu volum sense presentar complicacions greus. Exemple d'òrgans amb aquesta organització serien els ronyons, la bufeta, els pulmons. Per aquest tipus de teixits els paràmetres dosimètrics que cal definir són la quantitat de volum que pot rebre una dosi determinada (V_D), o la dosi que pot rebre una quantitat de volum determinat (D_V), per exemple, $V_{40}<30\%$ significa que no més d'un 30% del volum pot rebre una dosi de 40 Gy. La dosi mitjana, D_m , correspon a la mitjana aritmètica de la dosi absorbida, és un bon paràmetre dosimètric per aquests tipus d'òrgans.

Recentment es va publicar un número especial de la *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, amb el títol *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic* (Bentzen et al 2010) que inclou un complet resum de dades tipus dosi-volum per a 16 òrgans de risc. Les dades es van obtenir a partir d'articles publicats en els darrers anys.

- Volum de risc planificat (PRV). És un concepte geomètric, similar al PTV, inclou un marge al voltant de l'OAR per tal d'englobar les variacions i incerteses intrínseques al propi tractament amb RT.
- Volum de risc romanent (RVR, Remaining Volume at Risk). Es defineix com el teixit no inclòs ni com a volum de tractament ni com OAR. És un concepte nou que inclou l'edició de l'ICRU 83 (2010), específic per IMRT. Aquest volum servirà per evitar regions d'alta dosi fora dels PTV i en el futur també pot servir per estimar el risc d'efectes tardans com la carcinogènesi.

1.5 Càncer de cap i coll

El càncer de cap i coll (CCC) és el sisè tipus de càncer més comú. S'estima que la seva incidència és del 6% a Europa i Estats Units, i d'un 20% a la zona de Sud Àsia (Argiris et al 2008).

El càncer de cap i coll és un concepte ampli que inclou les neoplàsies que es situen des del sinus paranasal, cavitat nasal, llavis, cavitat oral, fins la faringe i la laringe. A l'annex 1 es fa una breu descripció anatòmica de les localitzacions incloses en el CCC i de la definició de l'estadi del càncer. La majoria són carcinomes escamosos. En l'estat avançat els 2/3 envaeixen nodes limfàtics. Solament un 10% presenten metastasi a distància inicialment. Els llocs més comuns per les metastasis a distància són pulmó, mediastí, fetge i ossos. Malgrat els avenços en les tècniques diagnòstiques en un 5% del CCC es desconeix la localització del tumor primari.

L'edat mitjana de diagnòstic és de 58 anys per als homes i de 62 anys per a les dones. El tabac i l'alcohol són els factors de risc més importants. L'hàbit de fumar cigars i

mastegar tabac augmenten el risc de patir càncer de cavitat oral, fumar amb pipa incrementa el risc de càncer de llavi i llengua. La combinació de l'alcohol amb el tabac i la mala higiene oral contribueixen a incrementar el risc. A Àfrica i Sud Àsia el CCC s'associa amb infeccions víriques causades pel virus Epstein-Barr i pel virus del papil·loma humà (HPV). A Europa i Estats Units la transmissió del HPV s'està convertint en la major causa d'increment de la incidència del càncer d'orofaringe.

Molts dels pacients amb CCC pateixen altres malalties associades als hàbits de fumar i beure, com la bronquitis crònica, malalties coronaries o cirrosi.

El tractament del CCC és complex, generalment inclou una combinació de diferents modalitats clíniques: la utilització de les tecnologies modernes en diagnòstic per la imatge TC, RMN i PET, les pràctiques quirúrgiques convencionals i modernes, tractament amb RT i procediments amb quimioteràpia (QT). Darrerament la incorporació d'agents sistemàtics com l'inhibidor del receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor) han demostrat beneficis clínics en aquesta malaltia.

L'estratègia terapèutica del CCC dependrà de la localització, estadi, histologia del tumor i de si hi ha disseminació a distància. Els tumors petits, estadis I i II sense invasió limfàtica tenen bon pronòstic, amb 80% de curació. Es tracten només amb cirurgia o RT. El tractament dels CCC localment avançats, estadis III i IV, no té bon pronòstic i presenta un repte des del punt de vista clínic. Per als tumors extirpables la cirurgia consisteix la primera opció terapèutica seguida de tractament de QT i/o RT. En el cas de tumors no operables, els que envaeixen artèria caròtida, base de crani o la musculatura prevertebral, la combinació de QT/RT es considera la teràpia estàndard. La RT permet fer tractaments conservadors en CCC localment avançats. Estudis randomitzats han demostrat que es pot preservar la laringe en un 70% dels casos sense reduir supervivència (Forastiere et al 2003).

El 45%-66% dels CCC es tracten amb cirurgia com a primer tractament. Afegint tractament amb RT adjuvant, fins a 60 Gy, es redueixen les recurrències locoregionals en un factor dos. Aquesta millora en el control local es tradueix en un increment en la supervivència. Els pacients d'alt risc són els més beneficiats de l'ús de la RT (Bernier et al 2004).

Els pacients afectats de CCC presenten complicacions agudes i tardanes a conseqüència de la seva malaltia i del tractament. Els efectes tòxics més comuns associats a la RT són la mucositis, disfàgia, pèrdua de gust, ronquera i dermatitis. Les complicacions tardanes més comuns són la disfunció de la deglució, osteoradionecrosi, caries dental, fibrosi subcutània, trismus, disfunció de la tiroides, pèrdua d'oïda, estenosi de la faringe o de l'esòfag i mielitis. La xerestomia, falta de producció de saliva, induïda per la RT és moderada o severa en el 60% dels pacients. Diferents estratègies intenten prevenir la xerestomia, com la cirurgia per apartar les glàndules paròtides, radioprotectors (amifostine) o tècniques de RT que eviten la irradiació de les paròtides.

El 50% dels pacients amb CCC avançat desenvolupen recurrència local o avançada de la malaltia a distància. Generalment es detecta als 2 anys del tractament inicial. En aquests casos el tractament és la QT amb finalitat pal·liativa i d'increment de temps de supervivència, en alguns casos es fa cirurgia o reirradiació.

1.6 IMRT i RT adaptativa en el càncer de cap i coll

El CCC és difícil de tractar amb RT pel fet que els volums de tractament són grans i amb formes molt irregulars i a més a més abasten zones envoltades d'òrgans risc. Per altra banda les dosis que cal administrar per obtenir un control de la malaltia són altes, entre 60-70 Gy. Aquestes dosis administrades als OAR poden ocasionar toxicitats severes en funció de l'òrgan i del volum irradiat.

La IMRT presenta la possibilitat de tractar aquest tipus de pacients a dosis altes mantenint uns nivells de toxicitat acceptables (Wu et al 2000). Estudis clínics han demostrat que la IMRT redueix la xerostomia grau 3 en comparació a la 3DCRT (Eisbruch et al 1996,1998,1999, Jabbari et al 2005, Nutting et al 2011 i Pow et al 2006).

L'eficiència clínica de la IMRT per al tractament del CCC està documentada a la bibliografia per diferents autors. A la taula 1.1 es mostra un recull dels treballs més rellevants.

Estudi	Número pacients	Localització	Seguiment	Control local o supervivència
Chao et al 2003	126	Variada	2 anys	Control local 85%
Lee et al 2002	67	Nasofaringe	31 mesos	Supervivència 88% Control local 97
Chao et al 2004	74	Orofaringe	4 anys	Supervivència 87 % Control local 87%
Eisbruch et al 2004	133	Variada però no nasofaringe	3 anys	Control local IMRT radical 81% IMRT postquirúrgica 84%
Yao et al 2005	150	Orofaringe, cavitat oral, laringe	18 mesos	Control local 98%, 78% i 85% respectivament

Taula 1.1 Recull dels resultats clínics obtinguts en diversos estudis realitzats amb pacients afectats de càncer de cap i coll tractats amb IMRT.

A la figura 1.6 es mostra com amb la tècnica d'IMRT les dosis altes s'ajusten al volum de tractament evitant la medul·la i les paròtides però el volum irradiat a dosis baixes s'incrementa respecte a quan s'utilitza la tècnica de 3DCRT.

Les avantatges dosimètriques que presenta la tècnica d'IMRT enfront dels tractaments convencionals, han fet que la IMRT s'hagi convertit en el tractament estàndard del CCC. Malgrat això, la IMRT no està exempta de toxicitats. Fua et al (2007) van observar taxes de disfàgia superiors i prolongació del temps que els pacients necessitaven alimentació assistida. Addicionalment, Rosenthal et al (2008) va publicar taxes superiors de nàusees, vòmits, mal de cap, calvicie occipital, descamació en la pell i mucositis oral anterior en els pacients tractats amb IMRT respecte als tractats amb 3DCRT. L'aparició d'aquestes toxicitats no esperades és conseqüència directa de l'increment de volum irradiat

en les tècniques d'IMRT. La manera de minimitzar les complicacions potencials produïdes per la radiació és tenir en compte, en la planificació i optimització de la distribució de dosi, totes les estructures que puguin estar dins la trajectòria dels camps de tractament (Eisbruch et al 2004, Feng et al 2007).

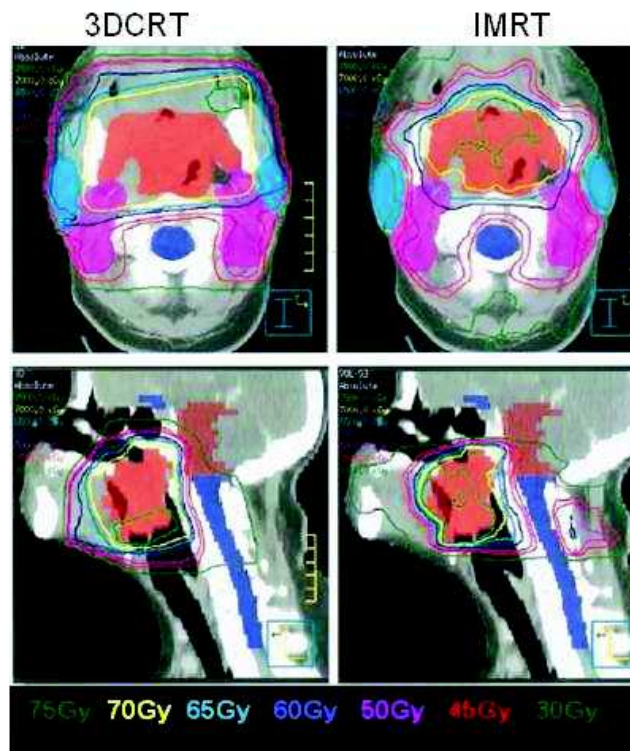


Fig.1.6 Distributions de dosi corresponents a un tractament de CCC. Imatges superiors vistes axials i inferiors vistes sagitals. Els volums en vermell i rosa corresponen al tumor primari i ganglis limfàtics bilaterals, les glàndules paròtides en blau cel i, en blau fosc el canal medullar.

Per poder delimitar amb precisió els volums de tractament i els OAR als quals s'aplicarà la prescripció dosimètrica cal disposar d'un bon coneixement de les incerteses a les quals estan sotmesos.

Malgrat la localització dels tumors dels pacients de CCC permet un alt nivell d'immobilització mitjançant l'ús de les màscares termoplàstiques, les diferències degudes al posicionament diari dels pacients perduren. La posició de la laringe és una de les imprecisions en el tractament de CCC, és conseqüència dels moviments interns com la inspiració i exhalació, la deglució i la posició de la llengua. Aquests moviments intrafraccionals tenen poc impacte dosimètric però representen un error sistemàtic derivat de la posició de les estructures en el moment d'adquirir la imatge de TC per a la planificació (Asselen et al 2003).

L'ús de la IGRT, basat amb repetició d'imatges CT adquirides en la posició de tractament, permet quantificar i compensar les imprecisions degudes al posicionament del pacient. Amb aquesta informació es poden reduir les incerteses i ajustar els marges dels PTV i OAR. Protocols per tal de reduir aquestes imprecisions han estat proposats per diferents autors, (Hong et al 2005, Mechalakos et al 2007). En general les tècniques d'IGRT no inclouen modificacions de la distribució de dosi inicial.

El problema actual de la verificació en 3D és fer una bona selecció de la regió que s'utilitzarà, regió d'interès (ROI), per determinar desviacions respecte la imatge de

simulació. En el cas del CCC la selecció de la ROI no és trivial a causa que la zona de tractament és gran i les subzones presenten moviments interns independents. La proposta d'alguns autors per resoldre aquest problema es basa en utilitzar varies ROI (Beek et al 2010, Kranen et al 2010).

Una de les particularitats que presenten els pacients afectats de CCC és que pateixen canvis anatòmics durant les setmanes que dura el tractament. Això comporta una sèrie de imprecisions interfraccionals que poden tenir una repercussió important en la eficàcia final del tractament. Els canvis anatòmics poden ser provocats per la reducció del tumor com a conseqüència de la pròpia resposta al tractament, reducció de l'edema postquirúrgic i/o per pèrdua de pes. Aquestes variacions es manifesten de forma progressiva a mesura que avança el tractament. Baker et al (2004) va estudiar els canvis anatòmics en 14 pacients amb CCC tractats amb RT, i va detectar canvis significatius als PTV i als OAR a partir de la tercera i quarta setmana de tractament.

El fet que els pacients experimentin canvis anatòmics significatius durant el tractament amb RT planteja la qüestió de si la distribució de dosi calculada i optimitzada en una primera TC de planificació, abans de començar el tractament, serà igualment òptima a mesura que s'incrementen el nombre de sessions.

L'impacte dels canvis anatòmics sobre la distribució de dosi en pacients amb CCC tractats amb IMRT va ser estudiat en 13 pacients, seleccionats per pèrdua de pes o disminució del tumor, per Hansen et al (2006), trobant que els PTV quedaven infradosificats i els OAR, en aquest cas les paròtides, sobredosificades. En aquests casos s'havia de fer una replanificació del tractament. A la figura 1.7 s'observa com la distribució de dosi calculada inicialment no és òptima a les tres setmanes de tractament i com es pot optimitzar fent una replanificació posterior. Una de les conclusions d'aquest estudi era que és necessari establir un criteri per seleccionar els pacients en els quals caldrà fer un reajustament del tractament.

En els últims anys el problema que representen les variacions anatòmiques durant el tractament del CCC han estat estudiades en diferents treballs. A l'annex 2 es presenta un recull bibliogràfic on es mostren les característiques bàsiques dels diferents estudis. Es pot observar que el tema ha estat tractat de manera desigual tant pel que fa al nombre de pacients, la quantitat i tipus d'imatges com pel que fa al nombre i metodologia en la delimitació d'estructures.

Per reajustar la distribució de dosi en funció de les variacions temporals com els canvis anatòmics, s'utilitza la RTA. La RTA utilitza les imatges adquirides per la IGRT per determinar els canvis en el tractament i mitjançant el SPC recalcula la distribució de dosi que s'adapti a la nova anatomia. Malgrat la incorporació de tècniques de segmentació de volums que permeten fer una nova delimitació dels contorns de forma semiautomàtica i ràpida, la correcció en temps real de la distribució de dosi mitjançant tècniques que deformin la distribució de dosi no són encara viable en la pràctica clínica habitual.

Schwartz i Dong (2010) fan una revisió de l'estat actual de la RTA en càncer de cap i coll. Posen de manifest els avenços de la RTA i les limitacions actuals i conclouen que encara hi ha aspectes sobre la implantació clínica que no estan resolts, com la freqüència i metodologia òptima per fer RTA i si finalment tindrà un impacte clínicament mesurable sobre el pacient.

La RTA basada en la replanificació és una estratègia eficient per tal de reduir l'alteració dosimètrica produïda pels canvis volumètrics. Wang et al 2010, Bhide et al

2010, Wu et al 2009 determinen que les paròtides són els òrgans que obtenen un major benefici de l'adaptació de la planificació de la dosi.

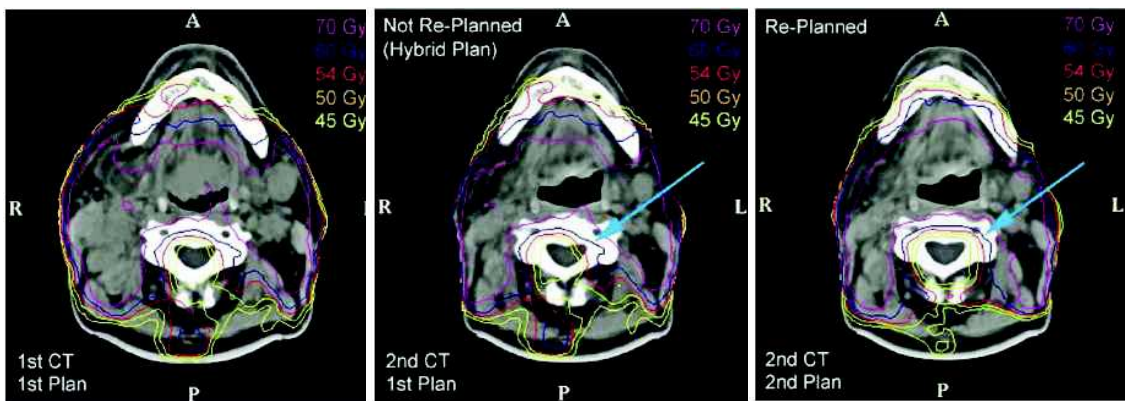


Fig.1.7 La figura de l'esquerra mostra la distribució de dosi inicial calculada sobre la imatge de la TC de planificació. La imatge central correspon a la distribució de dosi inicial sobre la imatge de TC obtinguda a la sessió 19. Es pot veure com la reducció del tumor modifica la distribució de dosi inicial i la isodosi de 45 Gy sobrepassa i entra dins el canal medul·lar, la imatge de la dreta correspon a la replanificació del tractament. Imatge obtinguda de Hansen et al (2006).

La replanificació durant el tractament és un procés laboriós però és accessible per a molts centres i pot ser una bona solució per un nombre important de pacients. Per aplicar aquesta metodologia és important seleccionar en quins pacients es pot aconseguir un benefici. Per exemple, Ahn et al (2010) observen que un 65% dels pacients amb CCC es beneficiarien d'un nou pla de tractament. Zhao et al (2011) identifiquen canvis anatòmics en els pacients afectats de càncer de nasofaringe, i pronostiquen que aquest grup de pacients es podrien beneficiar d'una replanificació.

Com es poden seleccionar els pacients que se'n poden beneficiar i quins són els criteris per decidir si un planificació deixa de ser òptima i per tant s'ha de reajustar són qüestions que encara estan obertes.

En aquest treball s'estudien les implicacions dosimètriques que comporten els canvis anatòmics que pateixen els pacients afectats de càncer de cap i coll durant el període de temps en què s'administra el tractament de RT. En l'estudi s'inclouen un nombre important d'òrgans de risc que no han estat estudiats prèviament.

A més a més per als pacients tractats amb IMRT que presentin desviacions de la distribució dosimètrica inicial s'analitzarà si la replanificació del tractament és una bona eina per restablir els nivells de compliment aconseguits en la planificació inicial.

2. HIPÒTESI

En el cas del tractament dels càncers de cap i coll, la resposta dels tumors a la RT, juntament amb la toxicitat aguda associada, comporten canvis en l'anatomia del pacient, els quals es manifesten de forma progressiva a mesura que avança el tractament. Baker et al (2004) va ser el primer en analitzar els canvis anatòmics que pateixen els pacients amb CCC tractats amb RT. Posteriorment, diversos estudis han abordat aquesta problemàtica. Alguns d'ells també han analitzat la qüestió de les implicacions dosimètriques que aquests canvis anatòmics produeixen (annex 2).

El CCC és una de les patologies en què la tècnica d'IMRT aporta un benefici clar respecte al tractament amb tècniques de RT convencionals. A l'apartat 1.6 de la introducció es fa referència als treballs que avalen aquesta afirmació. Malgrat això el fet que la IMRT comporti distribucions de dosi en què, en pocs mil·límetres, s'experimenten gradients de dosi molt alts, ha posat de manifest la necessitat d'incrementar la precisió a l'hora d'administrar els tractaments. Diferències entre les condicions amb les quals s'ha planificat el tractament i les condicions reals en el moment en què el tractament s'administra comportaran una disminució en la qualitat terapèutica i per tant en la seva eficàcia clínica.

La RT adaptativa basada en la replanificació és una estratègia utilitzada per tal de reduir els efectes dels canvis anatòmics sobre la distribució dosimètrica. Wang et al (2010) i Bhide et al (2010) van constatar el benefici que la replanificació aportava per als volums de tractament i per a les paròtides. Altres òrgans de risc que estan dins el volum irradiat quan s'utilitzen tècniques d'IMRT en CCC, com, per exemple, les estructures situades en la part inferior del coll, la cavitat oral, les oïdes o el sistema nerviós central, no han estat estudiats en detall i la repercussió dosimètrica que les variacions anatòmiques puguin ocasionar està pendent de determinar.

En aquesta tesi s'aborda el problema que comporten els canvis anatòmics que pateixen els pacients durant el tractament de RT. S'estudien els canvis i la seva repercussió dosimètrica per a un nombre important d'estructures no analitzades prèviament. Per al grup de pacients tractats amb IMRT s'analitzen de forma individualitzada les variables dosimètriques que presenten desviacions superiors als nivells d'acceptabilitat fixats i s'estudia la viabilitat de la replanificació.

Hipòtesis principals

- Els pacients tractats de CCC amb RT experimenten canvis anatòmics independentment de la tècnica de tractament utilitzada 3DCRT o IMRT. Aquests canvis s'han de determinar mitjançant un control específic basat en tècniques d'imatge en 3D.
- La variació del pes durant el tractament pot servir com a factor predictiu a l'hora d'identificar quins pacients es poden beneficiar d'una RT adaptativa.
- Les variacions anatòmiques tenen major impacte sobre la distribució de dosi en tècniques d'IMRT que en tècniques de 3DCRT.
- Els canvis anatòmics poden comprometre la cobertura dosimètrica del volum de tractament i afavorir l'increment de dosi als òrgans de risc.

- L'avaluació del tractament inicial d'IMRT amb imatges TC obtingudes entre la tercera i quarta setmana de tractament permet identificar la majoria de pacients que es poden beneficiar d'una radioteràpia adaptativa.

Per poder resoldre la validesa de les hipòtesis formulades s'han plantejat els següents objectius:

- Quantificar i comparar els canvis anatòmics que pateixen els pacient afectats de càncer de cap i coll durant el tractament amb radioteràpia externa en funció de la tècnica de tractament emprada, 3DCRT o IMRT. Avaluar quants pacients amb canvis importants van ser detectats sense fer la TC de control.
- Estudiar si el pes pot actuar com a factor predictiu per identificar els pacients amb canvis anatòmics dins l'àrea del tractament.
- Avaluar l'efecte d'aquestes variacions anatòmiques sobre la distribució de dosi calculada tant amb la tècnica convencional de 3DCRT com en la tècnica d'IMRT.
- Per als pacients tractats amb IMRT, identificar les variables dosimètriques, en PTV i en OAR, més susceptibles d'experimentar canvis que poguessin disminuir la qualitat del tractament planificat inicialment.
- Avaluar si fer una nova planificació durant el tractament permet adaptar la distribució de dosi als canvis anatòmics dels PTV i dels OAR de forma que es pugui aconseguir una dosimetria similar a la planificada inicialment.

3. MATERIAL I METODOLOGIA

Amb la finalitat d'assolir els objectius fixats, des dels serveis de Radioteràpia Oncològica i de Física, de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), s'ha dut a terme un estudi prospectiu amb un grup de pacients afectats de CCC.

El projecte de recerca va ser aprovat pel Comitè Ètic de l'HUVH. Tots els pacients que es varen incloure en l'estudi van ser degudament informats i van signar el consentiment informat.

El treball s'ha dividit en dues parts. En la primera s'ha realitzat l'estudi descriptiu dels canvis anatòmics i dosimètrics que pateixen els pacients tractats de CCC amb RT externa. La segona part es concentra en analitzar l'avantatge clínica que pot representar la radioteràpia adaptativa per al grup de pacients tractats amb IMRT. A continuació es descriuen les eines i metodologia emprades en l'estudi.

3.1 Tècniques de tractament

En el projecte de recerca es van acceptar les dues tècniques de tractament amb RT que s'utilitzen a l'HUVH per al tractament de CCC; la 3DCRT i la IMRT. A continuació s'expliquen les característiques fonamentals de les tècniques utilitzades.

3.1.1 Radioteràpia conformada en 3D

La planificació i càlcul dosimètric del tractament en 3DCRT que es va utilitzar consisteix en una adaptació de la tècnica descrita per Fogliata et al (1999). Es van planificar 5-6 camps isocèntrics conformats de fotons de 6 MV per tractar les cadenes cervicals i espinals bilaterals. Les cadenes supraclaviculars es van tractar amb dos camps, anterior i posterior, aquest últim amb el pes mínim però suficient per cobrir la part més posterior dels nodes supraclaviculars.

Per tal d'evitar la superposició entre els camps cervicals-espinals i els camps supraclaviculars es va dissenyar el tractament amb un sol isocentre. Es van utilitzar hemicamps per evitar la divergència dels feixos. L'isocentre es va situar aproximadament al centre del cos vertebral. A la figura 3.1 es mostren diverses vistes de la disposició i la forma de tots els camps i del PTV corresponent a la primera fase de tractament que és la que s'analitza en aquest estudi. Per cada camp es mostra el tall transversal de la TC on es pot veure la orientació del braç de la unitat de tractament i la imatge reconstruïda des del punt de vista del feix on s'ha potenciat la visualització de les estructures òssies. En vermell es mostra la imatge del PTV des de les diferents angulacions dels camps de tractament. En blau clar es ressalta la medul·la i en groc s'aprecia el camp de tractament definit pel col·limador multifulla. El camp 1 és un hemicamp amb un angle de braç de 235°, cobreix parcialment el PTV perquè exclou la medul·la. Els camps 2 i 3 estan en la mateixa posició de braç, 305°, el 2 és un hemicamp i cobreix parcialment la part posterior dreta del PTV sense contribuir a la zona anterior del PTV, el 3 cobreix tot el PTV. Igualment els camps 4 i 5 amb braç a 55°, el 4 cobreix tot el PTV i el 5 és un hemicamp que complementa la part de PTV que exclou el camp 1. El camp 6 és un hemicamp a 125° exclou medul·la i complementa la part de volum que no cobreix l'hemicamp 2. Els camps 7 i 8, anterior a 5°

i posterior a 180° respectivament, són els que irradien les cadena supraclaviculars. En els casos necessaris es van utilitzar falques dinàmiques per optimitzar la dosi dins del PTV.

Aquesta tècnica permet administrar el tractament de forma ràpida, ja que no cal entrar a la sala de tractament, i a més a més suposa l'avantatge de poder prescindir dels camps d'electrons, utilitzats convencionalment per tractar les cadenes espinals bilaterals a partir del moment que la medul·la ha rebut la dosi de tolerància prescrita. El desavantatge d'aquesta tècnica respecte la tradicional és que s'incrementa el volum tractat a baixes dosis i, que en funció de l'anatomia de cada pacient, pot presentar punts calents pròxims a la zona de la cavitat oral i punts freds a la part anterior de la vertebra.

Atès que és una tècnica complexa, amb diverses unions de camps, és més sensible a les imprecisions degudes al posicionament del pacient i a les degudes a la pròpia inexactitud geomètrica de la unitat de tractament.

El tractament final es va dur a terme en 2 o 3 fases en funció del nombre de PTV amb diferents prescripcions de dosi. En cada una de les fases es van reduir els camps per tal d'excloure els PTV a mesura que aquests rebien la dosi total prescrita.

3.1.2 Radioteràpia amb intensitat modulada

En aquest estudi, per tractar els pacients amb la tècnica d'IMRT, s'ha utilitzat l'anomenat *simultaneous integrated boost* (SIB) (Mohan et al 2000). Aquest procediment consisteix en irradiar de forma simultània tots els PTV però amb diferent dosi per fracció, de forma que al final del tractament la dosi total per a cada PTV sigui la prescrita.

Per administrar la tècnica de SIB es van utilitzar entre 7 i 9 camps de fotons de 6 MV, tots ells isocèntrics i col·locats al voltant de tot el coll a orientacions de braç equidistants. Les cadenes supraclaviculars es van cobrir també amb aquests camps, evitant d'aquesta manera les imprecisions derivades de la unió de camps (Amdur et al 2007).

La posició de l'isocentre, el nombre de camps i la seva angulació es van fixar manualment, tal com requereix l'algorisme d'optimització HELIOS utilitzat. La fluència òptima de cada un dels camps es va calcular mitjançant la planificació inversa.

A la figura 3.2 es mostren els 7 camps corresponents a un pla de tractament d'IMRT típic. Les imatges de l'esquerra corresponen a un tall transversal de TC on es pot veure la posició del braç per cada un dels camps de tractament. El primer camp és a 0° i la resta es situen a angles equidistants, cada 51.5°. Les àrees en vermell i blau fosc corresponen als PTV1 i PTV3 respectivament, en groc la cavitat oral i, en lila, es ressalta l'OAR que hem denominat glotis i que engloba diferents estructures situades a la part central inferior del coll. Les imatges centrals visualitzen la disposició inicial de les làmines del CML juntament amb la projecció dels PTV i OAR vistos des de la posició del braç de la unitat. Finalment, les imatges de la dreta mostren les fluències calculades per a cada un dels feixos d'irradiació. Les zones d'alta fluència corresponen als tons vermells i grocs, mentre que els tons verds i blaus són les zones de baixa fluència. S'aprecia com les fluències s'adapten a la presència dels òrgans de risc.

És una tècnica que s'administra de forma ràpida, no cal entrar a la sala de tractament i no cal utilitzar falques. Per contra, el nombre i la disposició dels camps fa que el volum cobert amb dosis baixes sigui important. També el nombre d'unitats de monitor (UM) s'incrementa respecte els tractaments amb 3DCRT ja que per aconseguir la fluència desitjada les làmines del CML es mouen durant la irradiació i cobrint, a estones, diverses àrees del camp d'irradiació.

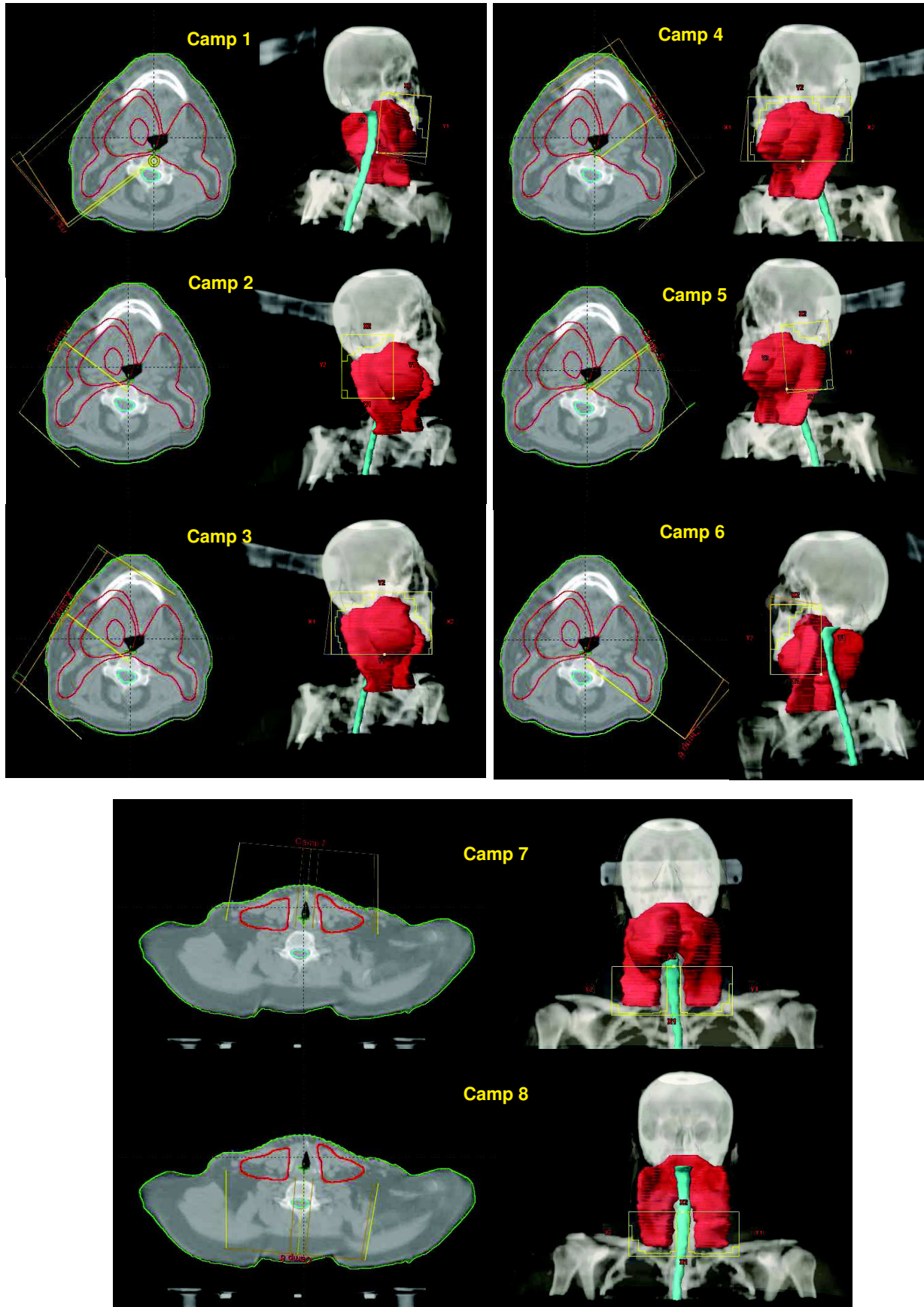


Fig 3.1 Tècnica 3DCRT. Vistes dels camps de tractament i del PTV cobert per cada camp.

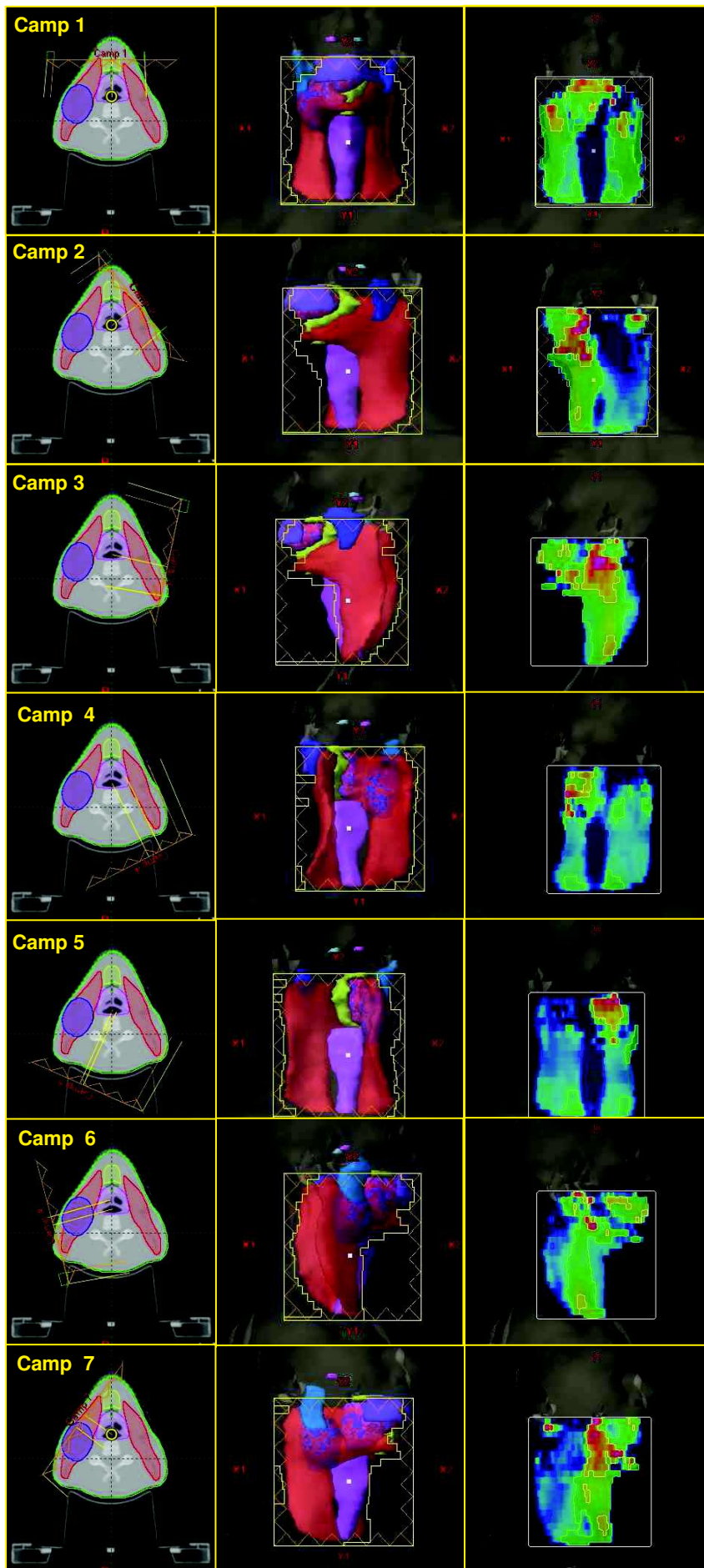


Fig.3.2 Tècnica IMRT. Vistes del camps de tractament i de les seves fluències.

3.2 Equips i sistema de planificació i càlcul

3.2.1 Sistema de planificació i algorismes de càlcul

Els tractament amb 3DCRT es van calcular amb planificació directa, és a dir, es fixen tots els paràmetres dels camps de tractament i es calcula la distribució de dosi. Aquest procés es repeteix fins aconseguir la distribució de dosi òptima.

En canvi, els tractaments amb IMRT es van dissenyar amb planificació inversa, que com s'ha explicat en la introducció consisteix en prefixar els objectius dosimètrics que es volen aconseguir per obtenir la fluència dels feixos.

En els dos casos la distribució final de dosi absorbida es va calcular amb l'algorisme Pencil Beam Convolution 8005 implementat al SPC Eclipse v 8.0 amb el model Modified Batho per la correcció per heterogeneïtats.

Per treballar amb planificació inversa es va utilitzar el mòdul de Varian Helios, que consisteix en un algorisme d'optimització, *Dose Volume Optimizer* (DVO) 8005 i un algorisme que calcula el moviment de les làmines del col·limador *Leaf Motion Calculator* (LMC). Abans d'entrar en el procés d'optimització cal fixar alguns paràmetres dels feixos, com l'orientació, energia, taxa de dosi i posició de l'isocentre. En el procés d'optimització l'algorisme DVO calcula la forma i pes dels segments de cada un dels feixos, és a dir obté la fluència òptima per a cada feix. Aquesta fluència òptima és aquella que s'ajusta millor als requisits dosimètrics prescrits per l'especialista en RT oncològica tant als PTV com als OAR, però no és una fluència real. La fluència real es calcula amb l'algorisme LMC (Spirou and Chui 1994), que té en compte les característiques físiques específiques de cada CML i el mètode d'administració del tractament. Amb aquesta fluència real és amb la que es calcula la distribució de dosi absorbida final.

3.2.2 Unitat de tractament. Accelerador lineal

Tots els pacients de l'estudi es van tractar amb un accelerador lineal Varian tipus Clinac 2100, amb fotons de 6 MV i amb col·limador multifulla Millennium amb 40 làmines d'1 cm d'amplada a l'isocentre. Els tractament amb 3DCRT es van realitzar amb el CLM en mode estàtic, és a dir, les làmines solament conformaven la forma del feix. Per els tractaments d'IMRT es va utilitzar el mode dinàmic, concretament l'anomenat *Sliding Windows*, en el qual les làmines estan en moviment durant la irradiació.

En tots els casos, per verificar la posició de l'isocentre del tractament respecte la posició del pacient, es va utilitzar el dispositiu Portal Vision model AS500-II integrat en el propi accelerador. Aquest dispositiu consisteix en un detector de silici amorf de dimensions 40 x 30 cm² col·locat sobre un braç robòtic, model Exact Arm, que es mou solidari al braç de la unitat de tractament. Per dur a terme aquesta verificació, es van crear camps ortogonals de posicionament. Aquests són camps addicionals que s'adjunten al pla de tractament i que s'utilitzen per verificar la col·locació del pacient a la unitat de tractament. Cada un d'aquests camps porta associada una imatge digital reconstruïda (DRR, Digital Reconstructed Radiography). Aquesta és una imatge planar reconstruïda a partir dels talls de la TC i permet distingir determinat tipus d'estructures, en funció dels paràmetres seleccionats en el moment de crear la imatge. Les DRR es creen amb la finalitat que es puguin comparar amb la imatge planar que es pot adquirir amb el sistema de dosimetria portal i així verificar que la posició del pacient i els camps d'irradiació durant el tractament es corresponen amb els planificats. Generalment es creen imatges frontals i

laterals perquè són fàcils d'interpretar. La imatge portal dels camps de col·locació s'obté irradiant tan sols 1 o 2 UM. La dosi absorbida addicional que s'administra degut als camps de posicionament no es té en compte en el càlcul dosimètric final. L'avaluació quantitativa de la coincidència entre imatges portal i DRR es fa seguint el protocol establert pel servei de RT utilitzant el software Online Review de la xarxa informàtica ARIA de Varian. En el mateix protocol s'estableixen la periodicitat en què s'han d'adquirir les imatges portal del pacient i els nivells d'acció que determinen les diferents actuacions de correcció en funció de les discrepàncies entre les dues imatges.

3.2.3 Sistemes de verificació de la dosi administrada en IMRT

La implementació clínica de la IMRT, a banda de les comprovacions de control de qualitat periòdiques que s'han d'incloure en el programa de garantia de qualitat del servei de Física, implica mesures específiques per validar el pla de tractament individual, és a dir, per avaluar amb quina fiabilitat la unitat de tractament és capaç d'administrar les fluències prèviament calculades.

Decidir quines són les mesures que caldria fer per tal d'assegurar que el tractament d'IMRT s'administra en cada sessió en les mateixes condicions en què es va planificar és un tema de controvèrsia en la comunitat científica. Aquest subjecte va ser tema de debat en l'apartat point/counterpoint de la revista de l'Associació Americana de Física Mèdica (AAPM) al febrer del 2011. Mentre no hi hagin unes recomanacions clares, és una pràctica habitual de molts centres, entre els quals s'inclou el servei de Física de l'HUVH, realitzar mesures de verificació prèvies a l'inici del tractament de les fluències corresponents a cada un dels camps planificats.

Per poder dur a terme aquest tipus de verificacions les cases comercials han desenvolupant diferents sistemes de mesura. Els equips que més s'utilitzen per realitzar aquest tipus de mesures experimentals són bàsicament de tres tipus: pel·lícula radiocròmica, equips de dosimetria portal i matrius de detectors que poden ser cambres d'ionització o semiconductors. A la figura 3.3 es mostren uns exemples d'aquest tipus de dispositius.

A continuació es presenta una breu descripció dels sistemes de mesura emprats en les verificacions de les fluències dels camps d'IMRT dels tractaments dels pacients d'aquest estudi:

- La pel·lícula radiocròmica emprada és del tipus Gafchromic EBT, col·locada en un maniquí model Scanditronix IMRT phantom i l'escàner Epson 10000XL. És el sistema de mesura que aporta més resolució espacial i seria el més adequat per verificar camps petits o amb molt gradient de dosi. Per contra, l'avaluació de la fluència és laboriosa i no és immediata ja que aquest tipus de pel·lícula requereix que passin unes 12 hores abans no es pugui fer l'anàlisi. És l'únic sistema que permet obtenir la distribució de dosi corresponent a un tall transversal, és a dir, paral·lel a la incidència del feix, i a més a més permet la irradiació de múltiples camps en la mateixa pel·lícula. Per tant és l'únic equip amb el qual es pot obtenir la distribució de dosi corresponent a tots els camps i en la mateixa orientació del tractament real.
- La matriu de detectors IMRT Matrixx de IBA Dosimetry està constituïda per un electròmetre i un conjunt de 1020 cambres d'ionització. L'electròmetre, 16 TERA ASICs, està constituït per 16 electròmetres independents. Les cambres d'ionització tenen un volum de 0.08 cm^3 , estan distribuïdes simètricament en

una superfície activa d'àrea $24.4 \times 24.4 \text{ cm}^2$, la separació entre centres és de 7.62 mm i estan col·locades a una profunditat equivalent a aigua de 3 mm . Aquest sistema aporta l'avantatge de poder obtenir resultats de dosi absorbida absoluta en temps real. Presenta la limitació de la resolució, que ve determinada per la distància que hi ha entre els detectors. Les distribucions de dosi s'obtenen en el pla ortogonal al feix de radiació, si s'utilitza el dispositiu que permet subjectar la matriu de forma solidària al braç de la unitat, es poden obtenir les imatges en la mateixa orientació en què s'ha planificat el tractament.

- Les verificacions amb l'equip de dosimetria portal incorporat a la pròpia unitat de tractament presenten la gran avantatge de la rapidesa en dur a terme les comprovacions (Van Esch A et al 2004). L'error en el posicionament del braç robòtic que suporta al detector sovint requereix correcció manual. Per poder obtenir mesures de dosi absorbida absoluta s'ha d'adquirir el mòdul de calibratge *Portal Dosimetry* de Varian. El sistema de verificació – SPC-accelerador – software de verificació està tot integrat mitjançant la xarxa informàtica de RT i permet la comparació amb un sistema totalment independent.

Al servei de Física de l'HUVH es disposa d'aquests tres tipus de dispositius, i tots ells van ser implementats en els procediments de control de qualitat d'IMRT. Per establir el protocol de les verificacions necessàries per acceptar un pla de tractament planificat amb IMRT, el servei de Física de l'HUVH va realitzar un estudi preliminar on es van comparar els diferents sistemes de verificació (Fa et al 2009). Tenint en compte els resultats de l'estudi, es va seleccionar la matriu de detectors com l'equip d'ús habitual. La utilització de la pel·lícula radiocròmica es va restringir a la verificació de tractaments complexos amb camps petits o amb molt gradient de dosi on la resolució de la matriu de detectors fos insuficient.

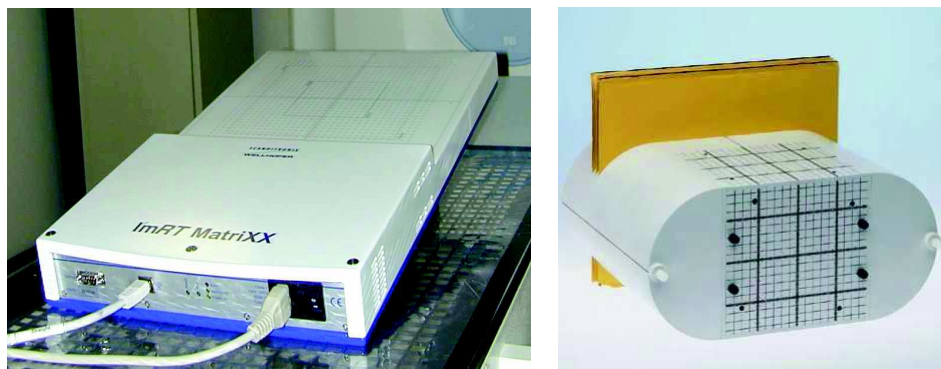


Fig 3.3 Esquerra, equip ImRT Matrixx d'IBA Dosimetry. Dreta, maniquí model Scanditronix I'mRT amb les pel·lícules radiocròmiques col·locades en la direcció paral·lela al feix d'irradiació.

La metodologia que es segueix per fer la verificació experimental del pla de tractament planificat consisteix en calcular la distribució de dosi en el maniquí on, posteriorment, es realitzaran les mesures experimentals. Per poder fer això, aquest maniquí ha d'estar prèviament introduït al SPC, ja sigui perquè s'ha creat manualment o bé perquè se li fa una TC. La distribució de dosi calculada al maniquí de verificació s'exporta en format DICOM RT.

A partir d'aquest format, amb el software l'OmniPro I'mrt v.1.6 de Scanditronix, es va fer la comparació entre la distribució de dosi calculada i la mesurada experimentalment. Aquest software permet comparar fluències mitjançant perfils transversals i longitudinals i també permet fer l'anàlisi mitjançant la funció gamma (Low et al 1998). La funció gamma és una funció matemàtica especialment desenvolupada per fer comparacions qualitatives de distribucions mitjançant un criteri d'acceptabilitat. La mesura de l'acceptabilitat combina els criteris de diferència en la dosi i diferència en la distància entre els punts mesurats i els calculats. El criteri es representa com un el·lipsoide on els eixos són les coordenades espacials i la dosi absorbida. En el centre de l'el·lipsoide es situa el punt mesurat, quan la dosi calculada passa per dins l'el·lipsoide vol dir que es compleix el criteri d'acceptabilitat. La mínima distància radial entre el punt de mesura i el calculat expressat com la superfície en dosi-distància és l'anomenat índex gamma. Regions amb $\gamma > 1$ no passarien el criteri d'acceptació. En el cas de comparacions de distribucions d'IMRT, el criteri γ que generalment s'utilitza és diferència en la dosi absorbida $\Delta D = 3\%$ i diferència en la distància $\Delta d = 3$ mm. A la figura 3.4 es mostra un exemple de la comparació entre dues distribucions de dosi. A l'esquerra es veuen les distribucions de dosi que es volen comparar, la superior correspon a la distribució mesurada sobre el maniquí de verificació i la inferior a la calculada sobre el mateix maniquí. A la dreta superior es pot veure la comparació de perfils: en vermell, perfil mesurat i, en verd, el perfil calculat. S'aprecia que les dues línies pràcticament es superposen. La imatge inferior dreta mostra el resultat de l'anàlisi gamma en les condicions 3% i 3 mm. El fet que no apareguin punts vermells indica que tots els punts compleixen el criteri gamma establert.

A banda de les verificacions relatives, també és una pràctica habitual fer una comprovació independent de les unitats de monitor calculades. Aquestes comprovacions addicionals es poden fer utilitzant algun dels softwares comercials especialment dissenyats per a això o fent mesures a la pròpia unitat de tractament. Aquesta segona opció és la que es va implementar inicialment a l'HUVH. Es va emprar el sistema format per l'electròmetre model Unidos E de PTW més la cambra d'ionització cilíndrica model Pin Point 30013 de PTW. La verificació consisteix en realitzar mesures puntuals amb la cambra d'ionització col·locada a punts prèviament escollits del maniquí Scanditronix I'mRT. A la figura 3.5 es mostra l'equipament utilitzat a l'HUVH per realitzar les mesures de dosi absorbida absoluta en tractament d'IMRT.

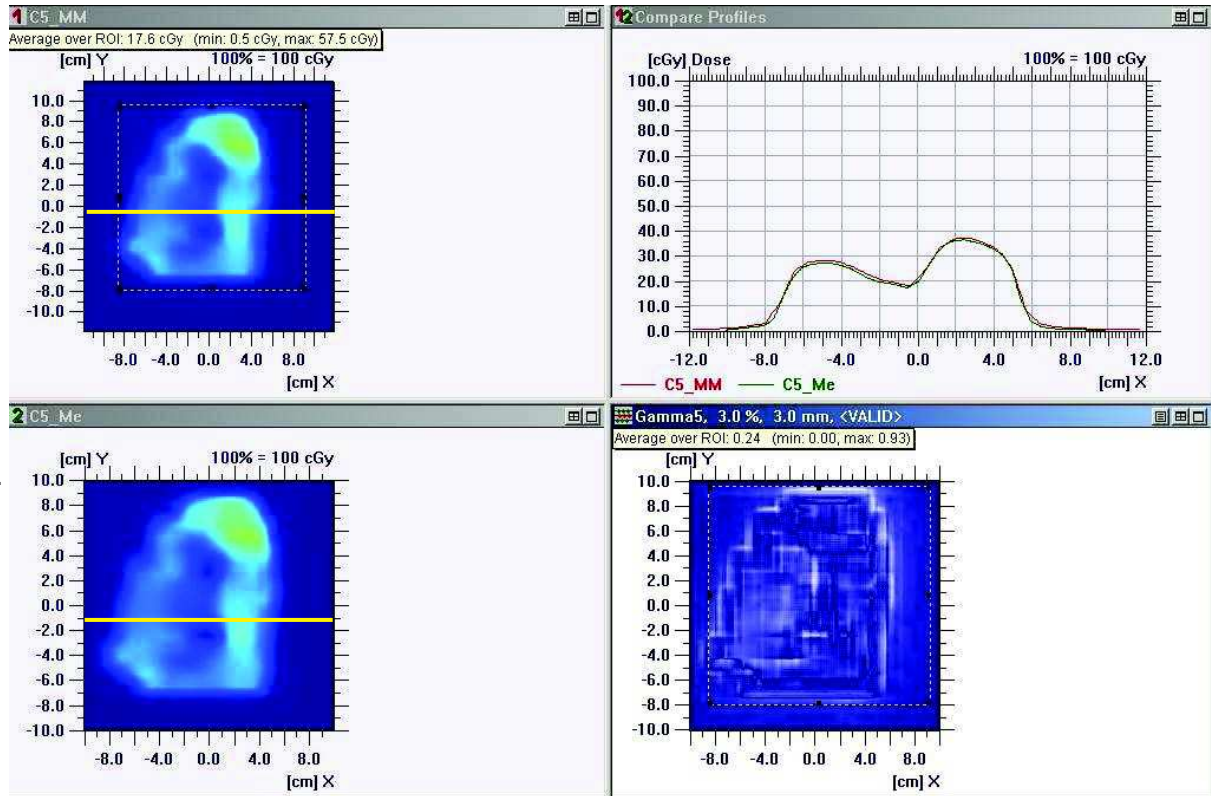


Fig 3.4 Comparació de la distribucions de dosi mesurada i calculada mitjançant el software OmniPro ImRT. Les dues imatges de l'esquerra corresponen a la distribució de dosi mesurada C5_MM (superior) i calculada per l'Eclipse C5_MC (inferior). A la part dreta superior s'aprecien els dos perfils de dosi corresponents a la posició indicada per la línia groga. I a la part inferior dreta hi ha el resultat de l'anàlisi gamma. El fet que no s'apreciïn àrees de color vermell indica que tots els punts analitzats compleixen el criteri de comparació establert, en aquest cas de 3% de dosi i 3mm.



Fig 3.5 Esquerra, maniquí Scanditronix l'mRT amb els diferents accessoris. Dreta conjunt electròmetre més cambra d'ionització utilitzats per mesurar la dosi absoluta en tècniques d'IMRT. Figures obtingudes de la pàgina web de Scanditronix, www.scanditronix.com.

3.3 Metodologia

3.3.1 Característiques del grup de pacients

Els criteris seguits per incloure els pacients a l'estudi varen ser els següents:

- Edat superior a 18 anys.
- Diagnòstic de carcinoma escamós de cap i coll localment avançat, T3-T4 N0 o T1-T4 N1-N3. L'anatomia del CCC i les sigles TNM de l'estadi del càncer es defineixen a l'annex 1.
- Índex de Karnofsky superior o igual al 80.
- Tractament amb radioteràpia externa cobrint el tumor primari més les cadenes cervicals i supraclaviculars bilaterals.
- Opcional: tractament amb quimioteràpia concurrent o teràpia anti-EGFR.

L'índex de Karnofsky (KPS) és la forma típica de mesurar la capacitat dels pacients amb càncer de realitzar tasques rutinàries. Serveix per a la presa de decisions clíniques, per valorar l'impacte d'un tractament i la progressió de la malaltia del pacient. L'índex va des de 0 fins a 100. El valor més alt, 100, correspon a un pacient sense indicis de malaltia. En aquest estudi s'han escollit els pacients amb KPS superior a 80, és el valor que correspon a pacients que poden realitzar l'activitat normal amb esforç i que presenten alguns signes i símptomes de malaltia.

La localització del tumor primari es va classificar en funció de les següents zones anatòmiques: nasofaringe, orofaringe, cavitat oral, hipofaringe i desconegut per quan es desconeix l'origen del tumor primari. A l'annex 1 es defineix l'abast de cada una d'aquestes zones.

Els primers pacients que es van introduir es van tractar amb 3DCRT perquè la tècnica d'IMRT en CCC encara no estava implementada clínicament. Els pacients tractats amb IMRT es van incorporar a l'estudi de manera progressiva a mesura que la implementació de la tècnica es va anant consolidant.

Per analitzar els resultats els pacients es van dividir en dos grups en funció de la tècnica de tractament de RT emprada 3DCRT o IMRT.

3.3.2 Adquisició d'imatges

Tots els pacients es van tractar en posició decúbit supí. Per tal de reproduir la posició durant el tractament, en tots ells es va utilitzar el sistema d'immobilització de cap i espatlles VersaBoard de JRT Associates www.bionixrt.com. Aquest està constituït per una màscara termoplàstica que es fixa al recolza-cap de fibra de carbó. L'avantatge d'aquest tipus d'immobilització és que el cap del pacient queda sostingut al marge de la taula de tractament, evitant la superposició dels feixos de radiació amb la taula de tractament.

Les TC de planificació es van realitzar en un equip LightSpeed RT 4s spiral de GE, Tokyo, Japan, www.ge.com, seguint el procediment estàndard d'adquisició d'imatges de la TC del servei de RT. A la figura 3.6 es pot veure un pacient amb l'immobilitzador en el moment de fer la TC. Els talls transversals de la TC es van fer des de la zona

supraclavicular fins cobrir tot el cap, cada 5 mm - 2.5 mm segons el pacient. En tots els casos es va escollir un tall de referència inicial on es van col·locar marques ortogonals anteriors i laterals dreta/esquerra. Aquestes marques queden fixades a la màscara del pacient durant tot el tractament i serveixen per posicionar diàriament al pacient a la unitat de tractament i per localitzar l'isocentre del tractament planificat.

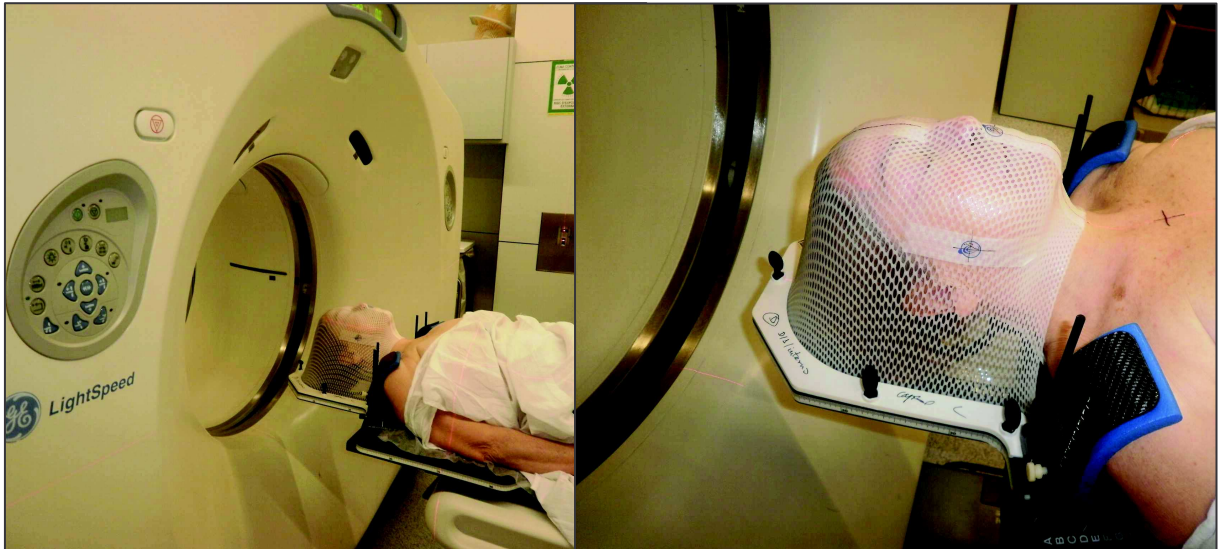


Fig 3.6 Pacient amb l'immobilitzador VersaBoard en la posició de tractament en el moment de fer la TC de planificació. A la foto de la dreta es poden veure les marques de referència ortogonals, en el centre de la creu dibuixada hi ha un petit perdigó de plom que permet identificar les marques a la imatge de la TC.

3.3.3 Delimitació de volums

Les imatges de la TC es van importar al sistema de planificació i càlcul Eclipse de Varian. Tant els volums de tractament com els òrgans de risc es van delimitar a cada un dels talls axials seguint les recomanacions de l'ICRU 50 i 62.

Tots els volums es van delimitar amb el suport d'altres tècniques d'imatge: TC amb contrast o bé imatges de ressonància magnètica nuclear realitzades en la fase de diagnòstic del pacient. A continuació s'explica quins volums de tractament i òrgans de risc s'han considerat en aquest estudi i com s'han delimitat.

Volums de tractament

Es van delimitar els següents volums de tractament: GTV correspon al tumor macroscòpic, és el volum tumoral clínic; CTV1 correspon a les àrees de baix risc que inclou nivells ganglionars cervicals i supraclaviculars no afectats i el CTV2 que engloba àrees d'alt risc on hi ha evidència de malaltia subclínica o residus microscòpics del tumor, aquest volum es va crear afegint un marge entre 1 i 1,5 cm al GTV en funció dels marges quirúrgics.

A partir dels CTV1, CTV2 i GTV, es van construir els volums blancs planificats PTV1, PTV2 i PTV3 afegint automàticament marges de seguretat individualitzats. Aquests marges van ser entre 3 -8 mm en funció de les característiques clíniques de cada pacient. Tots els PTV creats automàticament es van supervisar i es van adaptar manualment de forma que cap PTV no quedés mai per fora del contorn extern del pacient.

A la figura 3.7 es mostren les imatges volumètriques frontals i laterals dels PTV delimitats en un dels pacients.

És conegut el problema que tenen els algorismes de càlcul al calcular la dosi absorbida en les zones superficials on no hi ha situació d'equilibri electrònic (ICRU 2010). El SPC, en el moment de fer l'optimització, intenta compensar la baixa dosi que calcula en aquestes zones, produint excessos de dosis innecessaris en la resta d'àrees de tractament. Una solució per evitar aquest efecte consisteix en excloure de tots els volums pròxims a la superfície els primers mil·límetres més superficials. Per fer això es crea un volum addicional, que solament s'utilitza en el moment de fer l'optimització, on s'han exclòs totes les zones que disten menys de 3 mm de la pell del pacient. Un cop acabat el procés d'optimització la distribució de dosi final es calcula sobre tots els volums i l'avaluació final de la dosi absorbida al PTV es fa amb els PTV inicials. Com cap dels pacients introduïts en l'estudi tenia afectació cutània, en tots ells es va poder aplicar aquest procediment.

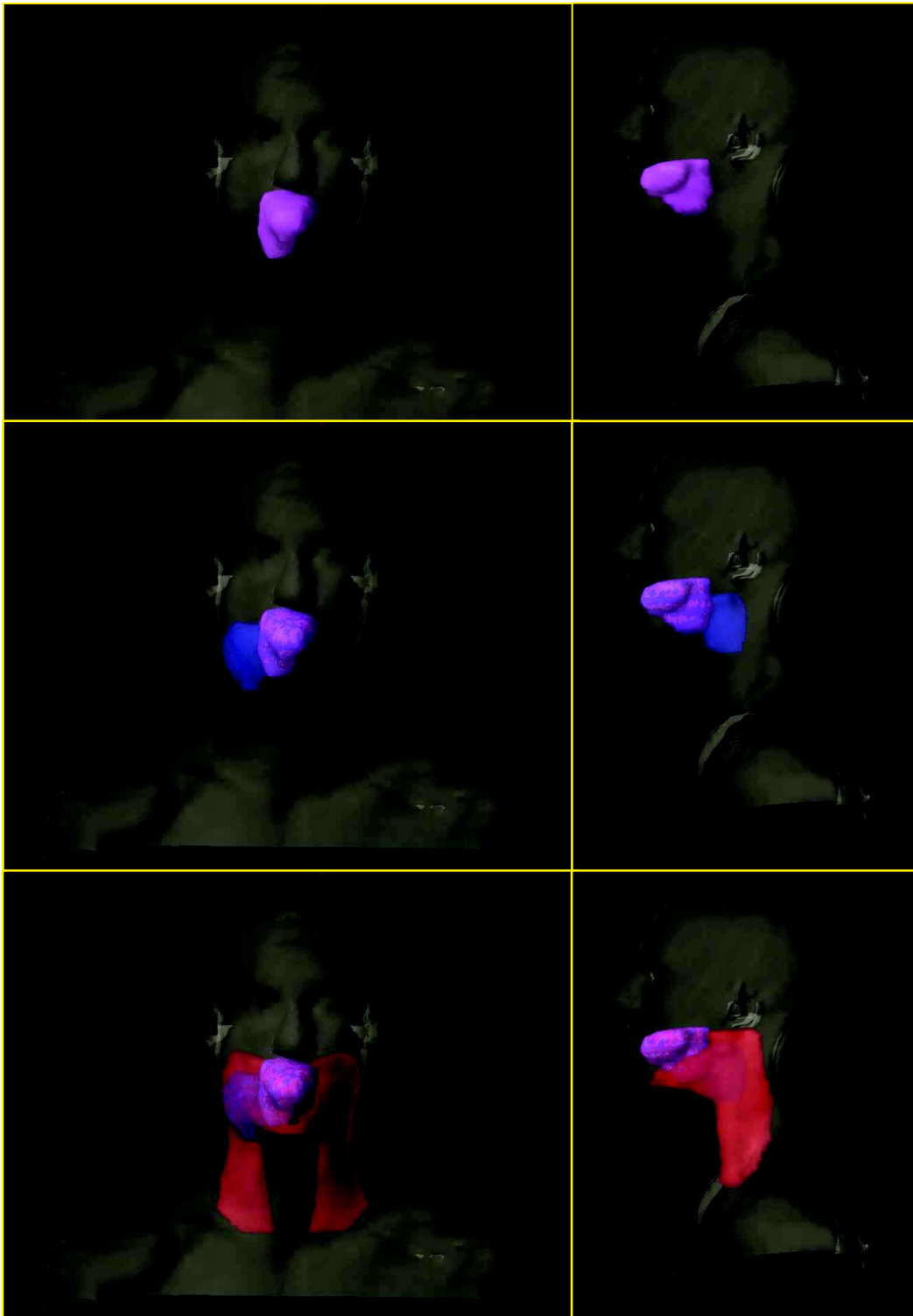


Fig.3.7 Reconstruccions volumètriques frontals i laterals dels PTV delimitats en un dels pacients. Superior; PTV3 correspon al GTV+marges (rosa). Central, s'afegeix el PTV2 que correspon a àrees d'afectació ganglionar d'alt risc (blau). Inferior, PTV1 correspon a àrees d'afectació ganglionar de baix risc (vermell).

Òrgans de risc

Els òrgans de risc que tradicionalment es delimiten en el tractament amb RT de tumors de cap i coll són; la medul·la espinal, els ulls, en els casos que els camps de tractament quedessin molt pròxims, i el tronc encefàlic. Amb la implementació de la IMRT s'obre la possibilitat de reduir la dosi a estructures que fins ara quedaven, pràcticament en la seva totalitat, dins dels camps de radiació. Aquestes estructures són les paròtides, la cavitat oral i la mandíbula, la irradiació de les quals provoca diferents graus de toxicitat com la xerosi, mucositis, úlceres bucals, problemes dentals i osteonecrosis.

En aquest estudi totes aquestes estructures es van delimitar amb la finalitat de reduir la dosi en els casos de la 3DCRT que fos possible i sobretot en els tractaments d'IMRT.

Per altra banda amb la incorporació de la IMRT per al tractament del càncer de cap i coll es va posar de manifest l'aparició de noves toxicitats poc habituals amb la tècnica de 3DCRT, aquestes són: mal de cap, cansament, vòmits relacionades amb la irradiació a dosis baixes del sistema nerviós central i del tronc encefàlic; pèrdua d'audició per la dosi rebuda a les còclees; calvície per irradiar la part posterior del crani i faringitis i problemes en la deglució pel fet d'irradiar la zona central del coll (Feng et al 2007 i Rosenthal et al 2008).

Tenint en compte les toxicitats habituals i les de recent aparició, els òrgans de risc que es van incloure en l'estudi varen ser els que es citen a continuació. A les figures 3.8 i 3.9 es mostren aquests volums des de diferents vistes.

- Medul·la espinal: delimitada des de la unió cranial-cervial per sobre del cos vertebral C1, fins el tall més caudal de la TC. Com a marge de seguretat es va delimitar el canal medul·lar.
- Tronc encefàlic: delimitat cranialment des de la part superior del clinoide i inferiorment fins el començament de la medul·la espinal, es va afegir un marge volumètric de 3 mm.
- Cavitat oral: es va delimitar de manera que inclogués la llengua, el sòl de boca, la mucosa bucal i el paladar.
- Llavis: delimitats segon la imatge de la TC. No es van incloure dins el volum de cavitat oral per tal de poder-los tractar com un OAR separat i així intentar mantenir les restriccions de dosi més baixes possibles en el moment de l'optimització.
- Paròtides: es van delimitar segons la imatge de la TC.
- Sistema nerviós central: delimitat segons la imatge de la TC.
- Oïdes interns: es van delimitar segons la imatge de la TC.
- Ulls: es van delimitar segons la imatge de la TC.
- Mandíbula: es va contornejar incloent totes les estructures òssies de la mandíbula.
- Estructures centrals del coll inferior: es va delimitar com un sol òrgan de forma que englobés les estructures centrals del coll inferior com ara la laringe glòtica, supraglòtica, l'esòfag i faringe. En l'estudi aquesta estructura l'anomenem glotis.

Finalment es va delimitar un nou volum anomenat VBody. L'anàlisi d'aquest volum té la finalitat de quantificar canvis importants de volum dins la zona de tractament, per pèrdua de pes del pacient o bé de reducció del tumor com a resposta al tractament. Es va delimitar coincidint amb el contorn extern del pacient però restringint el número de talls, en sentit cranial des de la base del crani i caudalment fins agafar el màxim nombre de talls en els quals no apareixien les espatlles. A la figura 3.10 es mostra aquest volum. El límit inferior d'aquest volum es fixa per evitar emmascarar els possibles canvis de volum dins la zona de tractament pel fet d'incloure més o menys talls amb la presència de les espatlles.

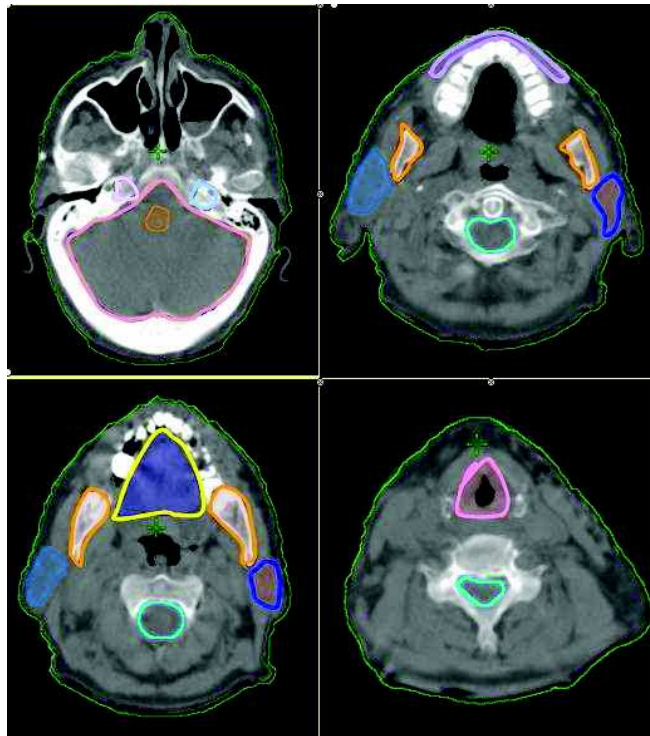


Fig 3.8 Talls axials de TC amb els diferents OAR delimitats. Superior esquerra; oïdes internes dreta (rosa pàl·lid) i esquerra (blau clar), sistema nerviós central (carn) i tronc cerebral (taronja). Superior dret; llavis (lila), canal medul·lar que correspon a la medul·la espinal més el marge de seguretat (cian), paròtides dreta (blau cel) i esquerra (blau fosc). Inferior esquerre: a part de les paròtides i canal medul·lar s'observen la cavitat oral (groc) i els maxil·lars dret i esquerre (taronja). Inferior dreta: glotis (rosa).



Fig.3.9 Vista volumètrica frontal i lateral de tots els òrgans de risc delimitats.

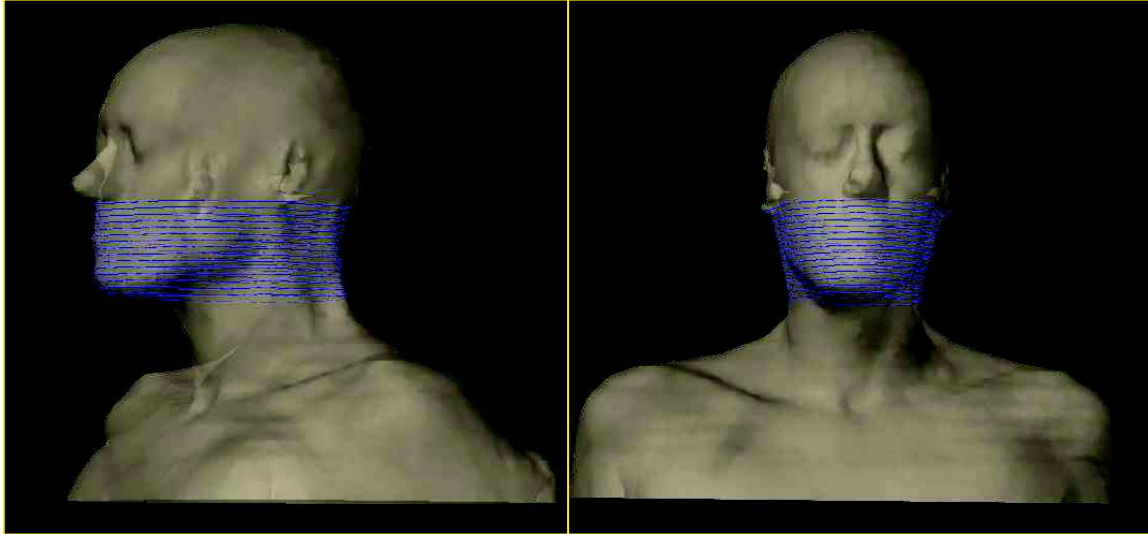


Fig.3.10 Vista lateral i frontal del volum denominat VBody, correspon a les línies de color blau.

3.3.4 Variables volumètriques i dosimètriques

Per analitzar la repercussió dels canvis anatòmics sobre la distribució de dosi s'estudien diferents variables dosimètriques en funció del tipus d'estructura.

Com en aquest estudi s'han utilitzat tècniques de 3DCRT i d'IMRT, les variables es van escollir tenint en compte les noves recomanacions per a IMRT, ICRU 83 (2010), però alhora mantenint les variables utilitzades habitualment en la prescripció i registre dels tractaments amb 3DCRT. Per exemple, per caracteritzar la dosi absorbida màxima o mínima, en 3DCRT s'utilitza la $D_{m\grave{a}x}$ i la $D_{m\grave{m}n}$ que corresponen a la dosi absorbida màxima o mínima puntual. En IMRT, com les distribucions de dosi presenten alts gradients, la dosi absorbida en un punt pot ser molt sensible a la resolució de càlcul o a la delimitació de les estructures, per això es recomana substituir la $D_{m\grave{a}x}$ i $D_{m\grave{m}n}$ per la dosi absorbida propera al màxim $D_{2\%}$ i la dosi absorbida propera al mínim $D_{98\%}$. Aquestes dues variables corresponen a la dosi que cobreix el 2% i el 98% del volum de l'estructura analitzada.

Per als volums de tractament les variables analitzades són: $D_{m\grave{a}x}$, $D_{m\grave{m}n}$ on màx i mín són els punts de dosi absorbida màxima i mínima respectivament; $D_{2\%}$, $D_{98\%}$ i $D_{95\%}$ on D_V correspon a la dosi absorbida que rep el percentatge de volum V; la mitjana aritmètica de la dosi absorbida D_m ; la dosi mediana $D_{50\%}$ que és la que cobreix el 50% del volum. Les variables de volum, V_D , representen el volum que rep com a mínim una determinada dosi absorbida D expressada com a percentatge de la dosi prescrita. En l'estudi s'inclouen V_{100} i V_{93} . Aquestes variables donaran idea de la cobertura dosimètrica del volum, disminucions de V_{93} indiquen que poden haver zones dins el volum de tractament amb dosi absorbida inferior al 93% de la dosi prescrita que representarien àrees infradosificades.

També s'inclou la variable HI corresponent a l'índex d'homogeneïtat definit com:

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}$$

Quan més proper a zero sigui el valor de HI més homogènia és la distribució de dosi dins del volum.

Per als OAR es van analitzar les següents variables; D_{\max} , $D_{2\%}$, D_m i V_D , on la dosi D es va definir específicament per a cada òrgan en funció de la relació dosi-toxicitat, coincidint amb les restriccions dosimètriques prescrites a la taula 3.2.

Els conceptes d'algunes de les variables que s'utilitzen en aquesta tesi s'indiquen gràficament a la figura 3.11 on es mostren els histogrames diferencial i acumulatiu per a un volum de tractament i per a un òrgan de risc. L'histograma diferencial mostra la variació del volum d'una estructura que rep una determinada dosi en funció de l'interval de dosi, $dV(D)/dD$. L'àrea que queda dins la corba representa el volum total de l'estructura, el pic de la corba indica l'homogeneïtat de la distribució de dosi, quan més estret és el pic més uniforme és la dosi al voltant del valor central de dosi. L'histograma acumulatiu d'una estructura, representa el volums relatiu que rep com a mínim una dosi absorbida determinada. Les variables que relacionades amb la dosi mínima, $D_{98\%}$ i D_{\min} , solament tenen sentit per als PTV ja que per als OAR s'entén que la dosi mínima sempre ha de ser el més baixa possible. En el cas dels PTV, on el volum està majoritàriament cobert per la dosi prescrita i el gradient de dosi és molt pronunciat fora del volum, les variables $D_{50\%}$ i D_m són molt semblants. En canvi per als OAR, com generalment estan parcialment irradiats, el valor de $D_{50\%}$ i de la D_m generalment són molt diferents.

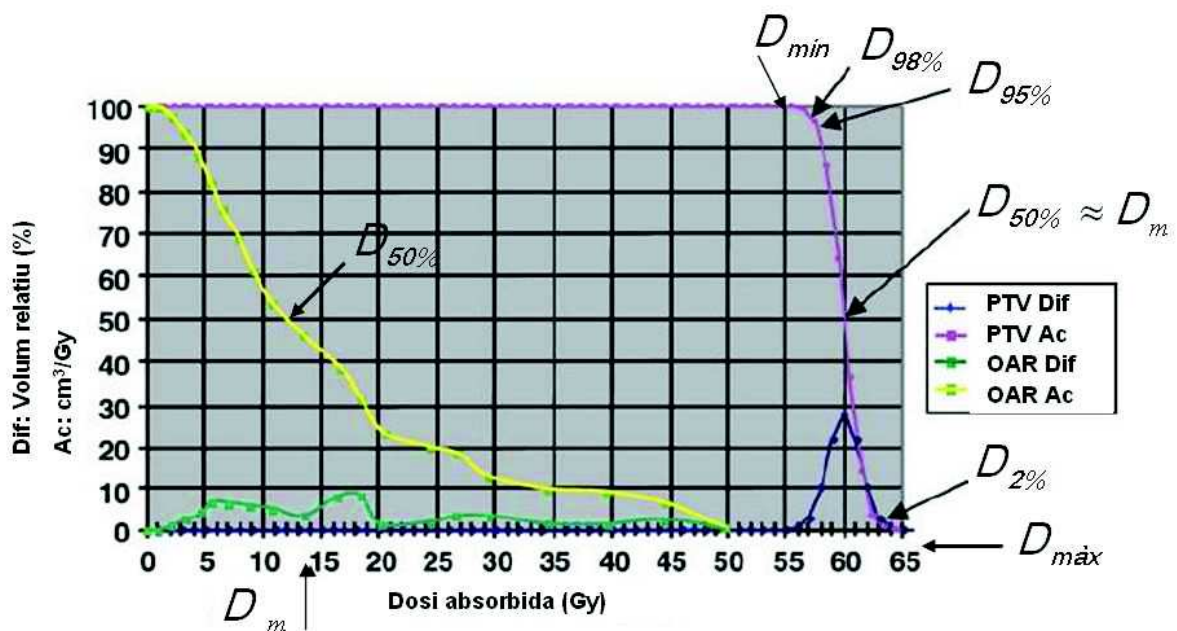


Fig 3.11 Histogrames diferencial (Dif) i acumulatiu (Ac) per a un volum de tractament (PTV) i per a un òrgan de risc planificat (OAR). S'indiquen gràficament els conceptes de les variables dosimètriques i volumètriques. Imatge obtinguda de l'ICRU 83.

3.3.5 Prescripció de dosi

Volums de tractament

La dosi prescrita al GTV va ser entre 68 i 70 Gy. La prescripció per a les zones ganglionars d'alt risc va ser entre 54 i 60 Gy i per a les de baix risc entre 50 i 54 Gy.

Per als pacients tractats amb tècnica de 3DCRT el fraccionament va ser de 2 Gy/sessió amb 5 sessions setmanals. El tractament es va realitzar de forma seqüencial, en dos o tres fases, en funció dels volums de tractament delimitats. Els camps es reduïren per

tal d'excloure els PTV a mesura que aquests anaven rebent la dosi total prescrita. Cada estudi dosimètric es va planificar de manera que la dosi prescrita coincidís amb la dosi promig del PTV corresponent a cada una de les fases del tractament, es a dir, es va normalitzar la dosi prescrita a la mitjana aritmètica de la dosi del PTV de la fase corresponent. En aquest estudi solament s'analitzen les dades corresponents a la primera part del tractament que és la que cobreix tots els PTV i OAR.

En els pacients tractats amb IMRT es va utilitzar la tècnica del *boost* integrat. Tal i com s'ha explicat anteriorment consisteix en irradiar de forma simultània tots els PTV, cada un a la dosi absorbida (DA) prescrita pertinent, de forma que tots els volums es van tractar durant totes les sessions però amb diferents dosis per fracció en funció de la dosi prescrita per a cada un d'ells. Els pacients també van rebre 5 sessions setmanals.

A la taula 3.1 es mostra l'esquema de fraccionament per als PTV per als dos tipus de tècniques utilitzades. Es pot veure com en els tractaments amb IMRT es compensa el fet que el fraccionament sigui menor augmentant la dosi total, de forma que l'efecte radiobiològic sigui equivalent (Niemierko 1997, Wu et al 2000).

Definició del volum	3DCRT			IMRT		
	Núm. Sessions	DA / fr (Gy)	DA _{Total} (Gy)	Núm. sessions	DA /fr (Gy)	DA _{Total} (Gy)
PTV1 Baix risc: cadenes ganglionar bilaterals + supraclaviculars	25	2	50	33	1.6	54
	27	2	54			
PTV2 Alt risc: afectació ganglionar positiva.	27	2	54	33	1.8	59.4
	30	2	60			
PTV3 Tumor primari GTV	34-35	2	68-70	33	2.12	70

Taula 3.1 Esquema del fraccionament i dosi total als diferents volums de tractament per a les tècniques de 3DCRT i IMRT, on DA és la dosi absorbida.

La prescripció dosimètrica als PTV per als pacients tractats amb 3DCRT va ser:

- Com a mínim el 50% del PTV haurà de rebre el 100% de la dosi prescrita. $V_{D_{pres}} \geq 50\%$.
- $D_{màx}$ menor de 110% de la dosi prescrita.
- La prescripció dosimètrica als PTV per als pacients tractats amb IMRT va ser la següent :
- Com a mínim el 95% del PTV ha de rebre el 100% de la dosi prescrita, $V_{D_{pres}} \geq 95\%$.
- Com a mínim el 99% del PTV ha de rebre el 93% de la dosi prescrita. $V_{93\% de D_{pres}} \geq 99\%$.

- No més del 2% del PTV rebrà més del 115% de la dosi prescrita. $D_{2\%} \leq 115\%$ de la dosi prescrita.
- La dosi promig del PTV serà menor que 108% de la dosi prescrita $D_m \leq 108\%$ de la dosi prescrita.

Òrgans de risc

A la taula 3.2 es presenten els òrgans de risc amb la restricció de dosi i prioritat que es va prescriure en funció de la tècnica de tractament utilitzada.

		Prescripció de dosi		
		Alta prioritat	Mitja prioritat	Baixa prioritat
Canal medul·lar	V_{48Gy}	$< 1\text{cm}^3$		
Tronc encefàlic	$D_{m\grave{a}x}$ V_{54Gy} V_{36Gy}	3DCRT i IMRT $< 54\text{ Gy}$ 3DCRT $< 1\%$ IMRT		$< 50\%$
Mandíbula	$D_{m\grave{a}x}$ $D_{2\%}$ V_{66Gy}	$< 70\text{ Gy}$ 3DCRT $< 70\text{ Gy}$ IMRT		Reduir si es possible
Paròtides	V_{26Gy}		$< 50\%$ Com a mínim en una IMRT	
Sistema nerviós central	V_{54Gy}	$< 1\%$ IMRT		
Llavis	D_m			$< 20\text{ Gy}$ IMRT
Glòtis	D_m			$< 40\text{ Gy}$ IMRT
Ulls	$D_{2\%}$			$< 50\text{ Gy}$ IMRT
Cavitat oral	D_m			$< 40\text{ Gy}$ IMRT
Oïdes	$D_{2\%}$			$< 50\text{ Gy}$ IMRT
VBody	$D_{2\%}$	$< DA$ prescrita IMRT		

Taula 3.2 Prescripció de dosi per a les tècniques de 3DCRT i IMRT als OAR en funció de la seva prioritat.

La prioritat alta significa que la restricció de dosi s'ha de complir obligatòriament, la prioritat mitja i baixa vol dir que és recomanable el compliment de les restriccions sempre que no es comprometí la dosi als PTV.

3.3.6 Planificació i càlcul del tractament

En el cas dels PTV, segons el protocol de delimitació que s'ha seguit, els volums que han de rebre dosis més baixes inclouen els volums que han de rebre dosis més altes, per exemple el PTV1 sempre inclou els PTV2 i el PTV3.

Per al cas dels pacients on es va utilitzar la tècnica d'IMRT l'optimització del càlcul es va fer mitjançant planificació inversa. L'algorisme requereix valors de dosi mínimes i màximes per als percentatges de volum dels diferents PTV. Per això es van delimitar volums addicionals que permetessin assignar la dosi prescrita de forma unívoca a cada PTV. Els PTV es van redefinir de forma que cap volum inclogués part dels altres volums. Aquests volums solament es van utilitzar per fer l'optimització de les fluències. L'anàlisi dels resultats es du a terme per als volums complets delimitats per l'especialista en RT oncològica.

Per als OAR es van utilitzar les restriccions dosimètriques prescrites de la taula 3.2. En els casos que hi hagués superposició del PTV amb algun OAR, es va crear un OAR addicional modificat que excloués la part de l'estructura que es superposava amb el PTV. L'OAR modificat és el que es va utilitzar per fer l'optimització, així s'eviten els problemes d'inconsistència entre les restriccions dosimètriques que s'imposen a l'OAR i els requisits de cobertura de dosi que es prescriuen per als PTV. L'avaluació final de la dosi es fa en l'òrgan delimitat inicialment sense cap modificació.

Normalització de la dosi

Com s'ha vist en l'apartat de prescripció de dosi, el percentatge de dosi i els volums als quals es prescriu la dosi és diferent per a la tècnica 3DCRT i per a IMRT; en la primera és prescriu al 50% del PTV1 i, en la segona al 95% del PTV3.

El tractament de 3DCRT es du a terme en diferents fases reduint el volum a mesura que aquest rep la dosi prescrita. Cada una de les fases es normalitza de forma que el 50% del volum objectiu de la fase, és a dir, aquell PTV que té la dosi prescrita més baixa, rebí la dosi prescrita. Aquesta és la manera convencional de dur a terme aquest tipus de tractaments.

Els tractaments d'IMRT s'han normalitzat de forma que el 95% del volum PTV3, el que té la dosi prescrita més alta, rebí el 100% de la dosi prescrita. L'ICRU 83 deixa llibertat alhora d'escollir el percentatge de volum al que s'ha de prescriure la dosi. Al protocol de tractament de càncer de cap i coll localment avançats tractats amb IMRT de l'HUVH es va escollir el 95% del volum, per una banda, perquè es va veure que, malgrat ser un requisit exigent, es podia assolir sense comprometre els òrgans de risc pròxims i també perquè era el que utilitza la RTOG en els estudis 225 activat al 2006 i 920 activat al 2009 (RTOG 2006,2009).

Aquesta normalització, diferent en funció de la tècnica, comporta diferències que s'hauran de tenir en compte alhora d'interpretar els resultats d'aquest estudi. Per mostrar l'efecte de la normalització a la figura 3.12 es representa la mateixa distribució de dosi normalitzada en funció de la tècnica, al 50% correspon a 3DCRT i al 95% per IMRT. S'observa clarament el desplaçament de les línies corresponents a la tècnica d'IMRT cap a dosis més altes respecte la línia que representa la tècnica de 3DCRT. Aquesta normalització es justifica pel fet que les distribucions corresponents a tècniques d'IMRT s'adapten a la forma del volum i presenten importants gradients de dosi en les zones immediatament pròximes a la part externa del PTV, la qual cosa afavoreix la protecció dels

òrgans de risc propers però comporta que les distribucions de dosi siguin més inhomogènies, per aquest motiu una prescripció més exigent com la del 95% del volum assegura una bona cobertura del volum de tractament.

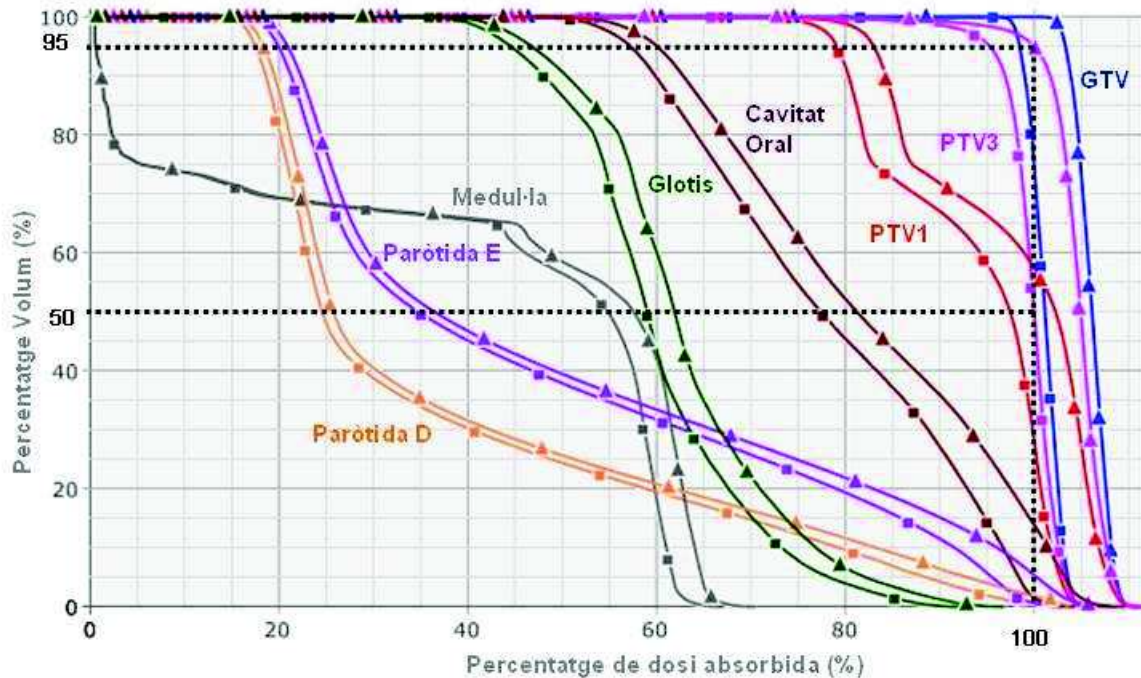


Fig 3.12 Efecte sobre els diferents volums d'interès de la normalització al 50% i 95% del volum de PTV3. ■ 50% (3DCRT), ▲ 95 (IMRT).

Verificacions prèvies al tractament

Per a tots els plans de tractament calculats amb IMRT, les fluències i la dosi absoluta calculades pel SPC es van verificar a la unitat de tractament abans d'aprovar el tractament. En la majoria dels casos l'equip de verificació que es va utilitzar va ser la matriu de cambres d'ionització Matrixx.

Camps de posicionament i d'imatges de verificació

Per a tots els plans de tractament es van crear les imatges digitals reconstruïdes (DRR) corresponents als camps de verificació de posicionament. Per què aquestes imatges fossin fàcils d'interpretar es van utilitzar camps ortogonals, amb el braç de la unitat de tractament situat a 0°, 90° i 270°. Si ja existeixen camps de tractament amb aquestes orientacions del braç s'aprofiten aquests camps per crear les imatges DRR, si no és així, es creen els anomenats camps de posicionament. Aquests camps addicionals solament s'utilitzen per fer les verificacions de la posició del pacient respecte el feix de radiació. Per obtenir les imatges portal les unitats de monitor necessàries són molt baixes, entre 1 i 2 en funció de la qualitat de la imatge que es vulgui obtenir. La freqüència en què s'adquireixen imatges portal està protocol·litzada, en el nostre estudi la contribució en dosi absorbida addicional corresponent als camps de posicionament es va depreciar i no es va tenir en compte en la dosi absorbida calculada inicialment.

A la figura 3.13 es mostren dos imatges DRR típiques d'un tractament de CCC. En les DRR es poden fer ressaltar diferents tipus de teixits en funció de la localització del

tumor. En aquest estudi es van utilitzar els paràmetres d'imatge adequats per visualitzar les estructures òssies.

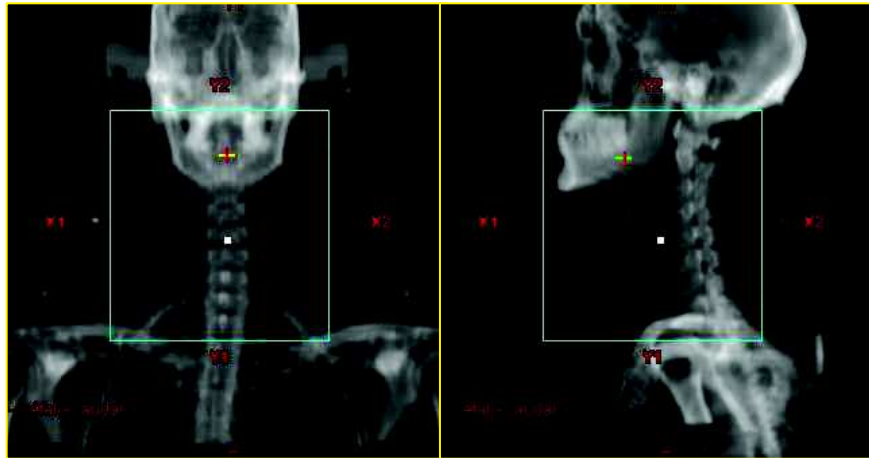


Fig.3.13 DRR frontal i lateral típiques d'una planificació de CCC on es ressalten les estructures òssies.

3.3.7 Esquema de l'estudi. Inici i seguiment del tractament

A la figura 3.14 es mostra l'esquema que es va seguir per dur a terme l'estudi. La setmana 0 correspon a la fase prèvia a l'inici del tractament. És quan es fa la TC de planificació, TC1, sobre la qual es delimiten tots els volums de tractament i els òrgans de risc. Durant aquesta fase també es planifica i calcula el tractament de RT. La setmana 1 correspon a la setmana en què s'inicia el tractament. La primera sessió es fa seguint el protocol d'inicis establert en el servei de RT, es verifiquen tots el camps de posicionament mitjançant la comparació amb les DRR amb les imatges portal. Durant el curs del tractament, la posició del pacient es comprova mitjançant imatges portals setmanals. A les sessions número quinze i vint-i-cinc, que corresponen a la tercera i cinquena setmana de tractament aproximadament, es van fer noves adquisicions d'imatge del pacient amb TC, aquestes noves TC són les que en l'estudi s'anomenaran TC2 i TC3 respectivament.

Durant cada una de les sessions del tractament, els tècnics de RT comprovaven que la màscara d'immobilització quedés ben ajustada al pacient, en el cas que es detectés que la màscara no s'ajustés adequadament, es procedia a fer una nova màscara.

Tal i com està establert en el protocol de tractament del servei, l'especialista en radioteràpia oncològica va visitar setmanalment el pacient. En cada una de les visites es va registrar el pes i els graus de toxicitat aguda, mucositis i xerostomia.

Delimitació de volums i càlcul de la distribució de dosi a les TC posteriors.

Les TC2 i TC3 es van realitzar en les mateixes condicions com s'havia fet la TC1. Posteriorment les imatges d'aquests dos estudis de TC es van registrar amb les imatges de la TC1. L'enregistrament de les imatges es va fer amb l'algoritme automàtic de l'Eclipse. Després, en els casos que era necessari, es va fer la correcció manual basada en la coincidència de les estructures òssies de les dos imatges. Seguidament l'especialista en RT oncològica va delimitar totes les estructures que s'havien delimitat en la TC de planificació. Per fer això es van copiar les estructures contornejades inicialment a les TC següents, després, el mateix especialista en RT que va delimitar la TC inicial va adaptar

manualment cada un dels volum a l'anatomia de cada pacient. Es va escollir aquesta metodologia amb la finalitat de reduir al màxim les desviacions introduïdes quan una estructura és delimitada per diferents metges especialistes en RT.

En l'adaptació dels PTV a les TC subseqüents es va mantenir el criteri amb el qual es va delimitar el volum inicial i aquest solament es va modificar amb la intenció d'adaptar el volum en funció dels canvis en l'anatomia del pacient, i no en funció de la resposta clínica al tractament. Això es va fer així, per una banda, perquè, generalment, en el moment de fer les TC posteriors, no es disposa de noves proves d'imatge complementàries que permetin delimitar de nou els PTV i també perquè aquest estudi no entra en la discussió actual de l'adaptació del volum de tractament en funció de la evolució clínica positiva de la malaltia. Si algun dels pacients hagués presentat progressió de la seva malaltia durant el tractament i hagués requerit una modificació del volum tractat hagués estat exclòs de l'estudi.

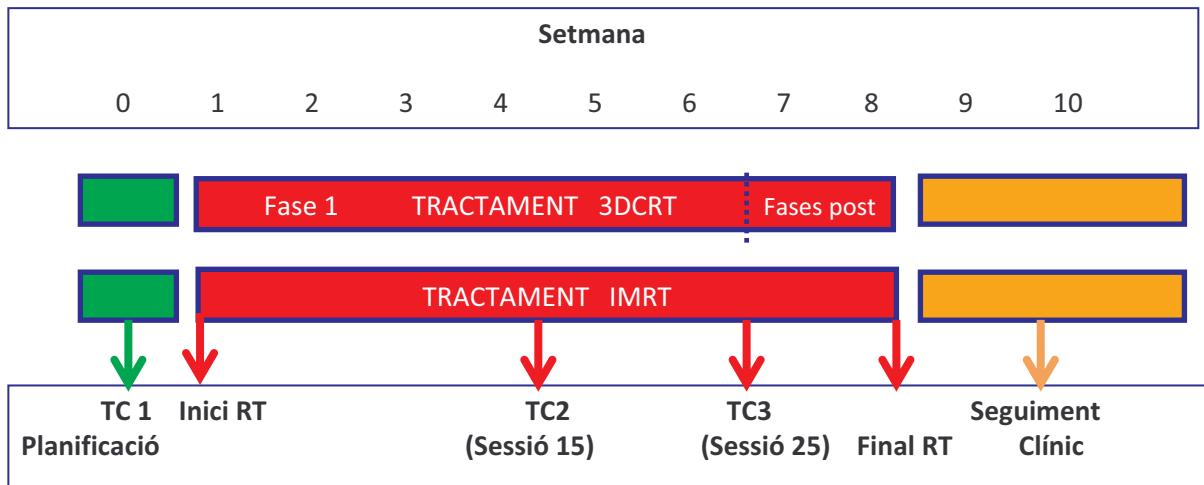


Fig.3.14 Esquema del disseny de l'estudi

Tots els pacients varen rebre el tractament de RT de la forma habitual, amb els paràmetres de tractament corresponents a la dosimetria inicial. Solament en els casos en què es van detectar canvis anatòmics importants, per exemple, la màscara no s'ajustava correctament, es va realitzar una nova planificació i un nou càlcul del tractament seguint el protocol establert i es va substituir el tractament inicial pel nou.

L'estudi va ser experimental, tots els camps planificats inicialment es van recalculer sobre les noves imatges TC sense fer una optimització dels camps. Es van analitzar les variacions de la distribució de dosi resultant de calcular la primera planificació sobre les imatges posteriors respecte l'estudi dosimètric inicial.

Les variables volumètriques i dosimètriques es varen obtenir mitjançant una rutina excel, creada específicament per aquest estudi, per tal de llegir els valors de les diferents variables dels fitxers de text corresponents als histogrames dosi volum de les diferents distribucions de dosi.

3.3.8 Variabilitat dosimètrica. Radioteràpia adaptativa

En aquest apartat, amb l'objectiu d'analitzar la certesa de la hipòtesi formulada "l'avaluació del tractament inicial d'IMRT amb imatges obtingudes entre la tercera i quarta setmana de tractament permet identificar la majoria de pacients que es poden beneficiar d'una replanificació del tractament", es descriu la metodologia que s'ha aplicat en l'estudi del grup de pacients tractats amb IMRT, per tal d'identificar les variables dosimètriques, en PTV i en OAR, més susceptibles a experimentar canvis que poguessin disminuir la qualitat del tractament planificat inicialment

Els criteris per decidir quines variacions respecte la distribució de dosi inicial són acceptables i quines no, s'haurien de definir de forma individualitzada tenint en compte les característiques pròpies de cada pacient. Dependrien d'aspectes clínics relacionats amb la malaltia, localització i grau de disseminació, i l'estat general del pacient. En el cas d'un estudi clínic cal definir uns criteris d'acceptabilitat comuns aplicables a tots els pacients de l'estudi, generalment s'apliquen criteris de compliment basats en nivells de variabilitat. Es defineixen variacions menors que serien acceptables i variacions majors en les quals la distribució dosimètrica no seria acceptable i caldria millorar-la o excloure el pacient de l'estudi.

A continuació s'expliquen els criteris de variabilitat que es van aplicar, per als pacients tractats amb IMRT, per tal d'acceptar la distribució dosimètrica calculada sobre les TC posteriors. Aquest anàlisi permetrà identificar els pacients que podrien beneficiar-se d'una replanificació del tractament.

Convencionalment per als volums de tractament s'acceptaven desviacions de la dosi absorbida compreses entre el -5% i el +7% de la dosi prescrita. L'estudi de la RTOG 920 (2009), amb pacients amb CCC localment avançat tractats amb IMRT, és més restrictiu pel que fa a dosis mínimes i restringeix les variacions al -3% i en les dosis altes és més tolerant i accepta valors fins un +10%.

En aquest estudi, tenint en compte la metodologia utilitzada, adquisició d'imatge TC fora de la sala de tractament, es va preferir mantenir el criteri clàssic i acceptar variacions de dosi fins el -5% per a les dosi baixes. Per a dosis altes es va adoptar un criteri més propi de la tècnica d'IMRT i es van acceptar variacions fins el +10%. Malgrat que clínicament l'existència de punts de dosi màxima dins del volum de tractament no té perquè ser desfavorable, en RT sempre s'intenta aconseguir dosis homogènies dins del mateix volum, la repercussió clínica que puguin tenir les distribucions no homogènies es desconeix actualment. També cal tenir en compte que distribucions amb alts gradients de dosi són distribucions que requereixen fluències complexes. Per tal que el col·limador de l'accelerador sigui capaç de produir aquestes fluències cal incrementar el nombre de moviments de les làmines i això implica temps d'irradiació més alts. El fet d'augmentar el temps d'irradiació suposa per una banda un increment en el temps que el pacient ha d'estar immobilitzat i per tant un increment en les inexactituds provocades pels moviments intrafraccions i per un altra banda un augment de la dosi absorbida dispersa tant dins l'àrea tractada com en la resta del cos fora dels camps d'irradiació. Per aquest motiu, un increment innecessari de les dosi absorbides dins el volum de tractament també es va considerar un efecte a evitar.

En resum, en aquesta tesi, els criteris de variabilitat dosimètrica permesa, en relació als volums de tractament, van ser els següents:

- Que les variables relacionades amb la cobertura del volum blanc, V_{100} , D_{98} i D_{95} , no disminueixin més d'un 5%.
- Que les dosi promig, D_m , i la dosi màxima no puntual, D_2 , no augmentin més d'un 10%.
- Pel que respecta a l'increment de dosi als òrgans de risc, es van fixar els següents criteris:
- Pels òrgans de risc amb prioritats altes definides, no es van acceptar increments dels valors de les variables dosimètriques inicials que comportessin el no compliment de les restriccions prescrites.
- En el òrgans de risc en els què els requisits dosimètrics no fossin prioritaris i no es complissin en la planificació inicial, es van acceptar variacions que no presentessin increments superiors al 10% respecte el valor inicial.

En aquest treball es va considerar que superar els criteris d'acceptabilitat significa que l'estudi dosimètric requereix ser adaptat a la nova situació anatòmica del pacient. En aquest apartat, s'estudia de forma individualitzada el nombre de pacients tractats amb IMRT. S'analitza si les distribucions dosimètriques calculades a les TC preses durant el tractament superen els criteris de variabilitat definits.

Els pacients que es van identificar en aquest estudi com a possibles beneficiaris d'una adaptació del tractament d'IMRT se'ls va fer un nou estudi dosimètric experimental. Aquest nou estudi va consistir en l'optimització de les fluències dels camps de tractament per tal que tinguessin en compte l'anatomia actual del pacient però es van mantenir el nombre i l'orientació dels camps del tractament inicial.

3.3.9 Anàlisi estadística

Els pacients es van dividir en dos grup en funció de la tècnica de tractament rebuda; 3DCRT o IMRT. Per analitzar els canvis anatòmics es va estudiar el pes, mesurat setmanalment, i el volum de les diferents estructures, mesurat a les tres TC. Es va realitzar un estudi descriptiu de totes les variables, volumètriques i dosimètriques, mesurades en els dos grups de pacients. Els resultats es presenten com a valors promig de cada una de les variables per a cada grup.

Per a cada grup i per a cada volum delimitat, es van estudiar les diferències dels paràmetres volumètrics i dosimètrics inicials amb els obtinguts a les dues TC posteriors. Per fer aquest anàlisi es va utilitzar el model d'efectes aleatoris per mesures repetides. Aquest és un model que té en compte l'evolució del grup. Permet la variabilitat individual, però compensa el comportament d'aquelles mesures que es distancien del comportament de la resta del grup. Valors de $p < 0.05$ es van considerar estadísticament significatius.

Per als volums que presenten variacions estadísticament significatives es va fer un estudi de correlació per analitzar la relació entre la diferència de volum i la diferència de pes. Finalment es van comparar els valors inicials de totes les variables i la seva evolució a les TC subseqüents entre els dos grups de pacients. Es va utilitzar el model d'efectes aleatoris per a mesures repetides amb interacció.

A l'annex 3 s'explica com s'han interpretat els valors obtinguts en les proves estadístiques. Totes les anàlisis estadístiques es van dur a terme amb el programa STATA10.1 (StataCorp.2009. Statistical Software: Releases 10.1. College Station, TX: Stata Corporation).

4. RESULTATS

En aquest apartat, primerament es presenten els resultats de l'estudi dels canvis anatòmics i dosimètrics per a les dues tècniques de tractament emprades, IMRT i 3DCRT. Posteriorment, de forma específica per al grup d'IMRT, s'analitzen les variacions dosimètriques que es podrien restituir mitjançant una RT adaptativa.

4.1 Característiques dels pacients

A l'estudi es van incloure un total de 30 pacients, dels quals dos van ser exclosos de l'anàlisi; un, perquè no es va fer la TC2 i l'altre perquè el PTV va ser modificat per l'especialista en RT en funció de proves diagnòstiques posteriors. Dels 28 restants, 21 (75%) eren homes i 7 (25%) dones, l'edat promig va ser de 60 anys amb el pacient més jove de 29 anys i el més gran de 84 anys.

Els pacients es van dividir en dos grups en funció de la tècnica de tractament de radioteràpia que van rebre. Amb 3DCRT es van tractar 12 pacients i 16 amb IMRT.

A les taules 4.1 i 4.2 es mostren les característiques dels dos grups de pacients; localització i estadi clínic del càncer, tractament sistèmic (quimioteràpia) que varen rebre i les dosis i volums que es van planificar per al tractament amb RT.

Es pot veure que en el grup de pacients tractat amb 3DCRT les dosis als PTV1 van estar entre 50 i 54 Gy, al PTV2 de 60 Gy i les dosis al PTV3 entre 70 i 72 Gy. El PTV2 solament es va delimitar en 4 pacients. En el grup tractat amb IMRT les dosis als PTV1 van ser entre 51 i 56 Gy, al PTV2 entre 59.4 i 60 Gy i al PTV3 entre 60 i 72 Gy. El PTV2 es va delimitar en 13 pacients.

Pacients tractats amb 3DCRT			
		n	%
Edat	Promig	12	63.5 anys
	(rang)		(45-84)
Gènere	Home	11	91.7
	Dona	1	8.3
Localització tumor primari	Nasofaringe	1	8.3
	Orofaringe	1	8.3
	Cavitat Oral	10	83.3
	Hipofaringe	-	-
	Desconegut	-	-
Estadi T	Tx	-	-
	T1-T2	3	25
	T3	2	16.7
	T4	7	58.3
Estadi N	N0	1	8.3
	N1	1	8.3
	N2	9	75
	N3	1	8.3
Tractament sistèmic	Platinum based	10 CDDP	83.3
	Cetuximab	1	8.3
	No	1	8.3
Esquema Tractament RT PTV1/PTV2/PTV3	50 Gy / - / 70 Gy	2	16.7
	50 Gy / 60 Gy / 70 Gy	1	8.3
	54 Gy / - / 72 Gy	5	41.7
	54 Gy / - / -	1	8.3
	54 Gy / 60 Gy / 72 Gy	3	25

Taula 4.1 Característiques i tractaments del grup de pacients de 3DCRT.

Pacients tractats amb IMRT			
		n	%
Edat	Promig	16	58 anys
	(rang)		(29-77)
Genere	Home	10	62.5
	Dona	6	37.5
Localització tumor primari	Nasofaringe	2	12.5
	Orofaringe	6	37.5
	Cavitat Oral	5	31.3
	Hipofaringe	1	6.2
	Desconegut	2	12.5
Estadi T	Tx	2	12.5
	T1-T2	5	31.3
	T3	4	25
	T4	5	31.3
Estadi N	N0	3	18.8
	N1	2	12.5
	N2	10	62.5
	N3	1	6.3
Tractament sistèmic	Platinum based	12	75
	Cetuximab	1	6.3
	No	3	18.8
Esquema Tractament RT PTV1 / PTV2 / PTV3	54 Gy /59.4Gy / 70 Gy	8	50
	52.8 Gy /59.4Gy / 69.3 Gy	1	8.3
	54 Gy / - / 72 Gy	1	8.3
	57 Gy / 60 Gy /70 Gy	1	8.3
	51 Gy / - / 60 Gy	1	8.3
	- / 59 / 70 Gy	1	8.3
	54 Gy / - / 70 Gy	1	8.3
	56Gy / - /66 Gy	1	8.3
	54 Gy / 60 Gy /64.5 Gy	1	8.3

Taula 4.2 Característiques i tractaments del grup de pacients d' IMRT.

Malgrat el nombre de pacients de cada grup va ser de 12 i 16 per 3DCRT i per IMRT respectivament, alguna de les estructures es va estudiar en un nombre de casos inferior. A la taula 4.3 es mostren els casos estudiats per a cada estructura de cada grup de pacients. En alguns pacients, a criteri de l'especialista en RT, no es va delimitar el GTV. En el cas de les paròtides del grup de pacients d'IMRT, hi havia un pacient amb una localització central del tumor, i per tant, en aquest cas no es podia diferenciar la paròtida ipsilateral ni contralateral. Aquest pacient es va excloure de l'estadística de les paròtides però es va incloure en l'estudi de la resta d'òrgans de risc. Els oïdes al ser estructures d'un volum molt petit, solament es van delimitar en els casos que es podien apreciar en més d'un tall de TC. En un pacient d'IMRT no es van delimitar els llavis i els ulls.

Nombre de casos estudiats de cada estructura		
	3 DCRT	IMRT
GTV	10	14
PTV1	12	16
PTV3	11	16
Pes, Contorn extern	12	16
Paròtides ipsilateral , contralateral, llavis, ull D i ull E	12	15
Medul·la, cav.oral, tronc, mandíbula, snc, glotis	12	16
Oïda D i E	12	12

Taula 4.3 Nombre de casos estudiats de cada estructura classificats per grup de pacients.

A l'annex 4 es mostra la comparació numèrica de les unitats de monitor que s'han obtingut en els plans de tractament dels pacients dels dos grups. S'observa que les UM del grup de pacients tractats amb IMRT és 2.4 vegades les UM del grup de pacients de 3DCRT.

A l'annex 5 es mostren els resultats de les verificacions de les fluències dels camps corresponents als tractaments amb IMRT. Es pot comprovar que totes les fluències compleixen el criteri d'acceptabilitat de γ 3mm, 3%.

4.2 Canvis anatòmics

En aquest apartat s'estudien els canvis de pes i de volum de les diferents estructures delimitades a les diferents TC.

A la Figura 4.1 es mostren les tres TC d'un dels pacients de l'estudi. A la figura superior, es superposen els contorns, de volums de tractament i òrgans de risc, delimitats a la TC de planificació, sobre les TC2 i TC3. S'aprecia com les estructures delimitades a la TC de planificació no s'ajusten a l'anatomia de les TC posteriors. Per exemple el contorn inicial de les paròtides sobresurt de la superfície externa del pacient

a la TC2. Aquest efecte és més pronunciat a la TC3. A la part inferior de la figura, es mostra com s'han adaptat els contorns de les estructures a les TC corresponents.

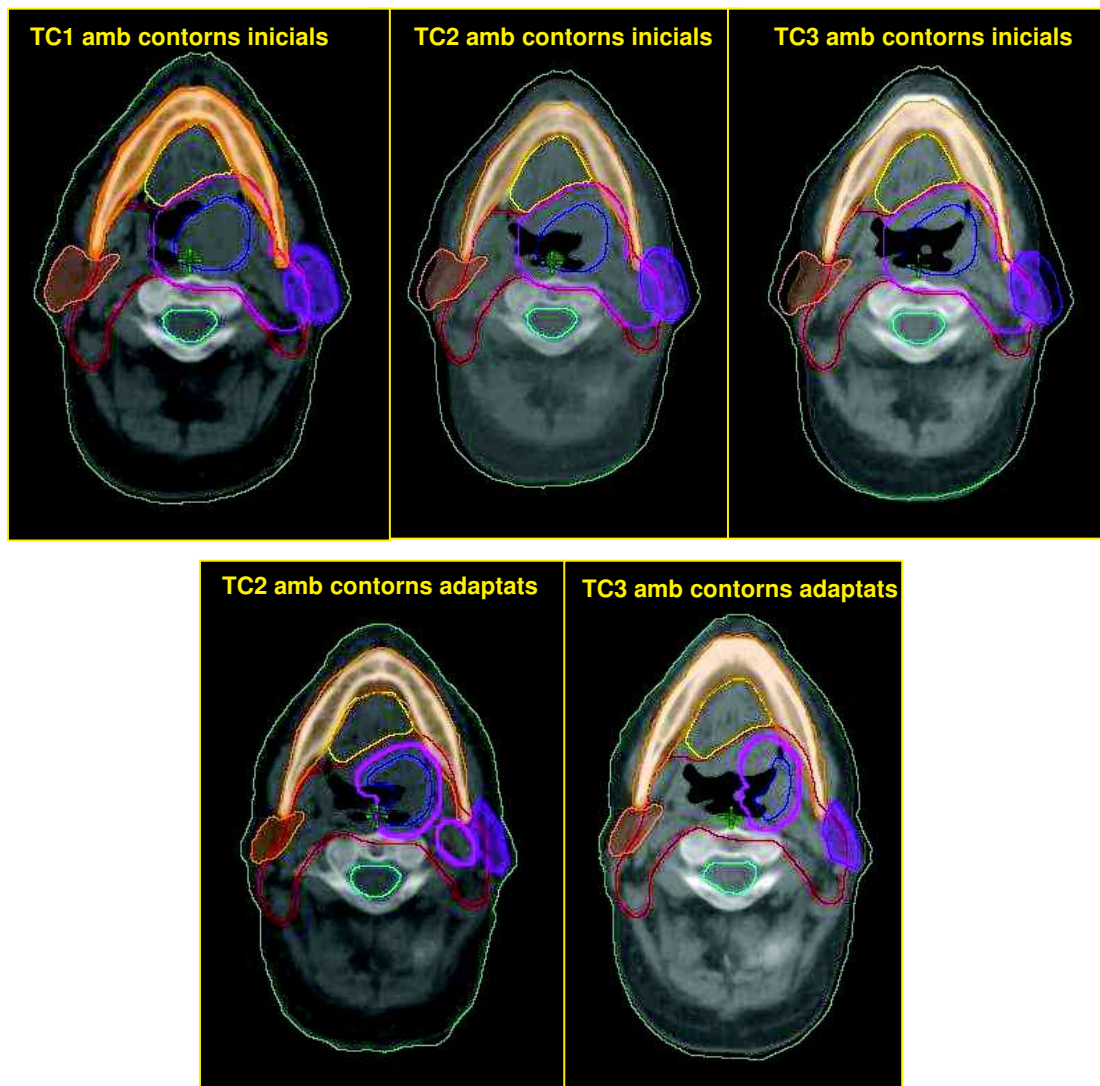


Fig.4.1 A la part superior es mostren els contorns delimitats en la TC1 de planificació superposats a les imatges de les dues TC posteriors, sense adaptar els contorns. Les dues imatges inferiors són el TC2 i TC3 amb els contorns adaptats als canvis anatòmics. Els volums de tractament PTV1, PTV3 i GTV estan delimitats amb vermell, rosa i blau respectivament. Els òrgans de risc que s'aprecien són les dues paròtides, amb taronja i lila, la mandíbula, també amb color taronja, el canal medul·lar en cian i la cavitat oral amb color groc.

Aquesta secció s'ha dividit en tres apartats. Primer, s'estudien els canvis de pes i del contorn extern. Aquests serien canvis anatòmics que en alguns casos podrien ser detectats visualment pel personal clínic que atén habitualment al pacient, familiars o pel propi pacient. Després s'han estudiat els canvis de volum que experimenten els volums de tractament. Aquests canvis es poden produir per diferents motius: reducció de volum com a resposta al tractament de RT i/o tractaments adjuvants, desinflamació de la zona afectada, la repercussió de l'aprimament del pacient o augment del volum per evolució de la malaltia. Finalment, s'estudien els canvis de volum dels òrgans de risc.

Bàsicament afectarà als òrgans, que pel fet de no ser o no estar protegits per estructures òssies, són més susceptibles a les variacions anatòmiques.

En cada un dels apartats es mostren els resultats de tres estudis estadístics: primer, per a cada grup de pacients, es presenten els valors promig del pes i de la resta de variables de volum a les tres TC. En la mateixa taula es mostra el resultat de l'estudi estadístic d'ajust del model d'efectes aleatoris per a mesures repetides, aquest test analitza la diferència dels valors a les TC posteriors respecte als valors a la TC inicial. Seguidament, amb el test estadístic d'interacció, es comparen els valors inicials de les variables entre els dos grups i la seva evolució durant el tractament. Finalment, s'analitza la correlació amb el pes.

Els estudis estadístics realitzats i com s'han interpretat les dades en cada cas s'explica en l'annex 3. En tot l'estudi, la p s'ha considerat estadísticament significativa quan presenta valors iguals o inferiors a 0.05.

Tots els valors que es presenten en percentatge representen la diferència respecte al valor inicial de la variable en la TC de planificació.

Per als resultats corresponents al test d'interacció, la diferència inicial entre grups es presenta prenent com a referència el valor del volum mesurat a la TC de planificació del grup de 3DCRT. Per tant, valors negatius en aquest test signifiquen que el volum del grup d'IMRT és inferior al del grup de 3DCRT.

En totes les taules es ressalten en groc els valors que són estadísticament significatius, i en vermell els valors on la diferència percentual respecte als valors inicials és superior al 5%.

4.2.1 Canvis de pes i de contorn extern

A la figura 4.2 es mostren per cada un dels pacients de cada grup, identificats amb números correlatius, les diferències de pes relatives respecte al valor inicial. Es pot observar que en la majoria de casos la variació de pes és més important en la TC3, sessió 25, que no pas en la TC2, sessió 15, posant de manifest una pèrdua de pes progressiva a mesura que avança el tractament. També s'aprecia que un pacient de cada grup va experimentar un augment de pes, modest en el cas de 3DCRT i important, entre el 10 i 15%, en el cas d'IMRT. En el cas del pacient tractat amb IMRT, l'augment important de pes es justifica perquè a la pacient, que tenia un pes inicial baix, menys de 50 kg, se li va col·locar una sonda nasogàstrica durant tot el tractament amb la finalitat d'evitar pèrdua de pes.

Dos pacients tractats amb 3DCRT van experimentar pèrdues de pes superiors al 10% i al 15 % en la TC3, mentre que cap pacient tractat amb IMRT va patir pèrdues de pes superiors al 10%.

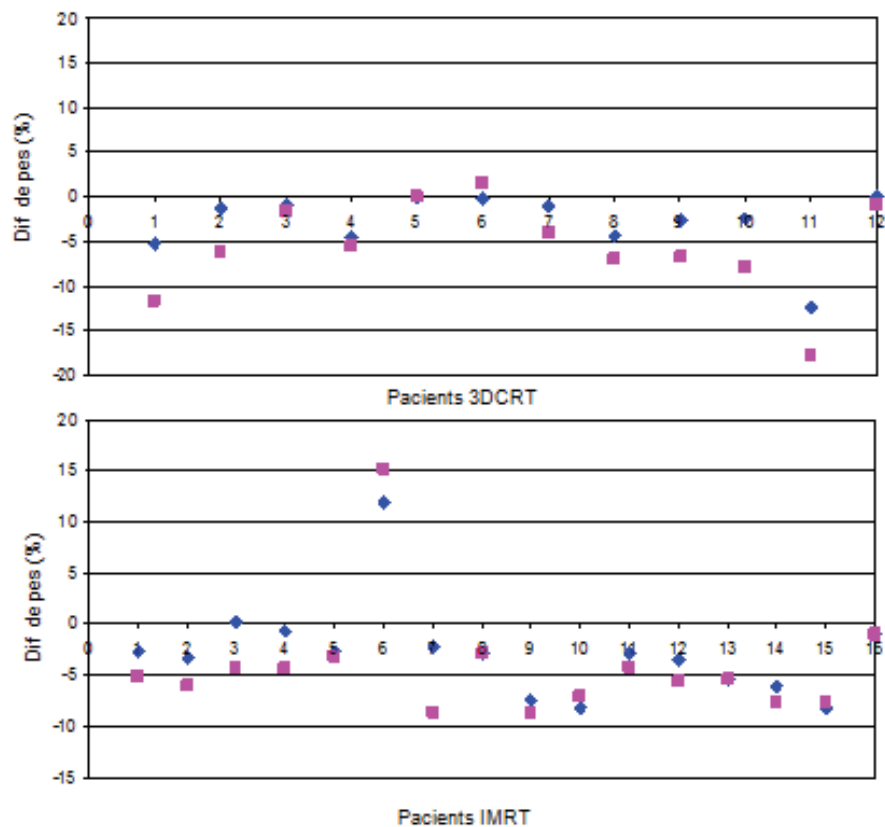


Fig.4.2 Variacions relatives de pes respecte al pes inicial a la TC1 per a cada pacient de cada grup. ◆ $Dif (%) = (TC2-TC1)*100/TC1$, ■ $Dif (%) = (TC3-TC1)*100/TC1$.

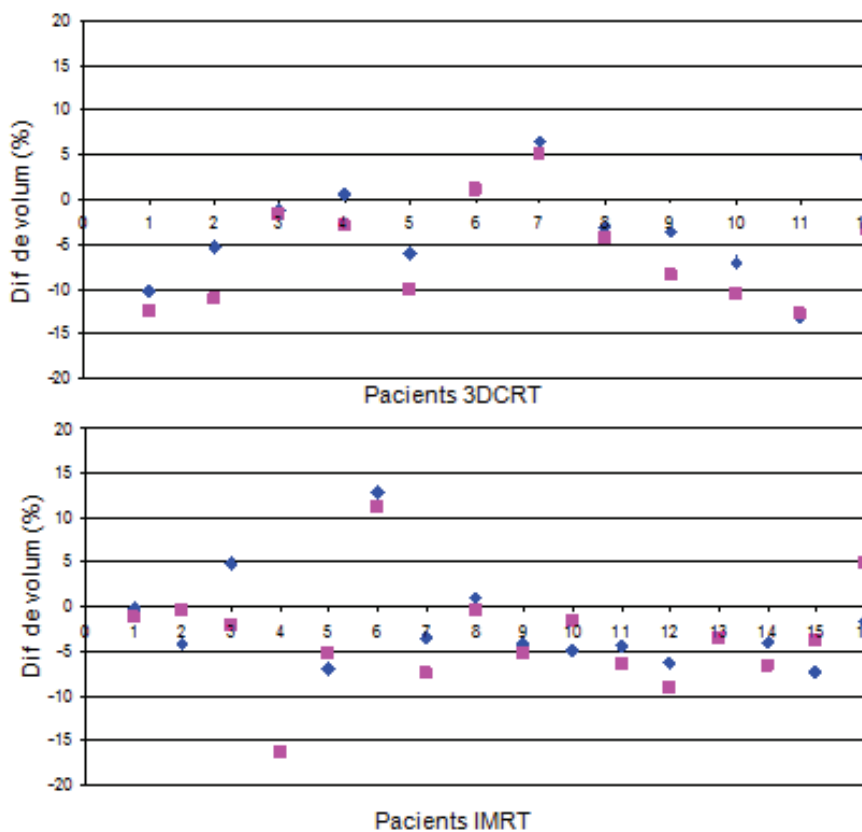


Fig. 4.3 Variacions relatives del volum inclòs dins el contorn extern limitat a la zona de tractament respecte al volum inicial a la TC1 per a cada pacient dels dos grups de pacients.

◆ $(TC2-TC1)*100/TC1$, ■ $(TC3-TC1)*100/TC1$.

A la figura 4.3 es mostren les diferències relatives del volum inclòs dins del contorn extern limitat a la zona de tractament per a cada un dels pacients de cada grup. En el grup d'IMRT s'aprecia clarament que la pacient 6, que va augmentar de pes, també va experimentar un augment important del volum comprès dins la zona de tractament. Aquesta pacient va necessitar màscara nova quan li van fer la TC2 ja que la anterior li era estreta. A cap altre pacient del grup d'IMRT se li va haver de fer una nova màscara.

Tres pacients del grup de 3DCRT varen necessitar màscara nova. El pacient 1, en el moment de fer la TC3 i el pacient 5, en la sessió 5; tots dos per què no els hi quedava prou ajustada. El pacient 12 també va necessitar una nova màscara però en aquest cas perquè li quedava estreta en el moment de fer la TC2. Com es pot veure a la figura 4.3 aquests tres pacients van presentar diferències en el volum comprès dins l'àrea de tractament superiors al 5%, els dos primers disminució i l'altre per augment. La resta de pacients, alguns d'ells amb variacions per sobre el $\pm 5\%$ en el volum comprès dins del contorn extern, no van necessitar nova màscara. D'aquests resultats es dedueix que la necessitat de fer màscara nova no és un criteri prou consistent per identificar pacients que experimenten canvis del volum comprès dins la zona de tractament.

A la taula 4.4 es mostra els valors promig del pes i del volum del contorn extern i de les seves variacions a les TC posteriors per a cada grup de pacients. Es pot veure que, en els dos grups, la variació de pes i del volum inclòs dins del contorn extern limitat a la zona de tractament experimenta una disminució que és estadísticament significativa. En aquesta taula el promig de les diferències, en valor relatiu, respecte al valor inicial mesurat a la TC1, és molt semblant per als dos grups de pacients a la TC2, en canvi, a la TC3 els pacients tractats amb 3DCRT presenten pèrdues més importants, superiors al 5%, respecte als pacients tractats amb IMRT. Aquests resultats també es mostren gràficament a la figura 4.4. Per valorar si aquestes diferències entre grups són significatives s'ha de tenir en compte la taula 4.5, que és la que correspon a l'estudi estadístic comparatiu o d'interacció entre grups. En la primera columna d'aquesta taula, s'observa que la diferència inicial del pes i del volum entre els pacients dels dos grups no és significativa per cap de les dues variables. La p d'interacció tampoc ha estat significativa la qual cosa permet assegurar que els dos grups evolucionen de forma similar mostrant una disminució progressiva i significativa de pes i de volum a les TC posteriors. La pèrdua de pes, respecte al valor inicial, és de 2.8% i 4.8% a les TC2 i TC3 respectivament. La pèrdua de volum és molt semblant, de 3.1% i 4.7%.

A la taula 4.6 es presenten els resultats de la prova de correlació entre el pes i el volum comprès dins la zona de tractament. S'observa que la correlació entre les dues variables és significativa, la qual cosa permet afirmar que els pacients que perden pes durant el tractament també experimenten una disminució del volum limitat dins la zona de tractament.

Pes i volum del contorn extern			
Grup de Pacients		Pes promig, (mín, màx) (kg)	Volum contorn extern promig, (màx, mín) (cm ³)
3DCRT	TC1	73.0 (41, 103.7)	1634 (992, 2572)
	TC2	70.8 (41, 102.4)	1568 (932, 2230)
	TC3	68.5 (41,97.4)	1523 (893, 2242)
IMRT	TC1	69.8 (46, 93)	1693 (1008, 2436)
	TC2	67.7 (42.6, 91)	1640 (965, 2350)
	TC3	66.7 (42, 87.4)	1639 (955, 2254)
Canvis de pes i del volum del contorn extern			
		Diferència pes (kg), (%) p	Diferència volum contorn extern (cm ³), (%) p
3DCRT	TC2-TC1	-2.2, -2.9 % 0.013	-66.1, -3.1 % 0.011
	TC3-TC1	-4.4, -5.6 % < 0.001	-111.2, -6.0% < 0.001
IMRT	TC2-TC1	-2.1, -2.8 % < 0.001	-53.2, -3.0 % 0.017
	TC3-TC1	-3.1, -4.1 % < 0.001	-54.5, -3.3 % 0.014

Taula 4.4 Valors promig del pes i del volum del contorn extern i les seves variacions a les TC posteriors per a cada grup de pacients.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients			
	Diferència inicial entre 3DCRT i IMRT p	Interacció p	Evolució 3DCRT i IMRT TC2 - TC1 TC3 - TC1 (kg o cm ³), (%), p
Pes (kg)	-2.76 0.631	0.414	Mateixa evolució -2.1, -2.8% p < 0.001 -3.7, -4.8% p < 0.001
Volum contorn (cm ³)	82.3 0.592	0.231	Mateixa evolució -58.7, -3.1% p < 0.001 -78.8, -4.7% p < 0.001

Taula 4.5 Comparació inicial dels dos grups de pacients, columna esquerra i columna dreta evolució a les TC posteriors.

Correlació pes / volum contorn extern			
		Increment de volum en cm ³ per cada kg de pes (cm ³ /kg)	p
3DCRT	TC2-TC1	37.6	< 0.001
	TC3-TC1	21.5	< 0.001
IMRT	TC2-TC1	25.3	< 0.001
	TC3-TC1	24.5	0.005

Taula 4.6 Correlació del pes amb el volum comprès dins els contorn extern.

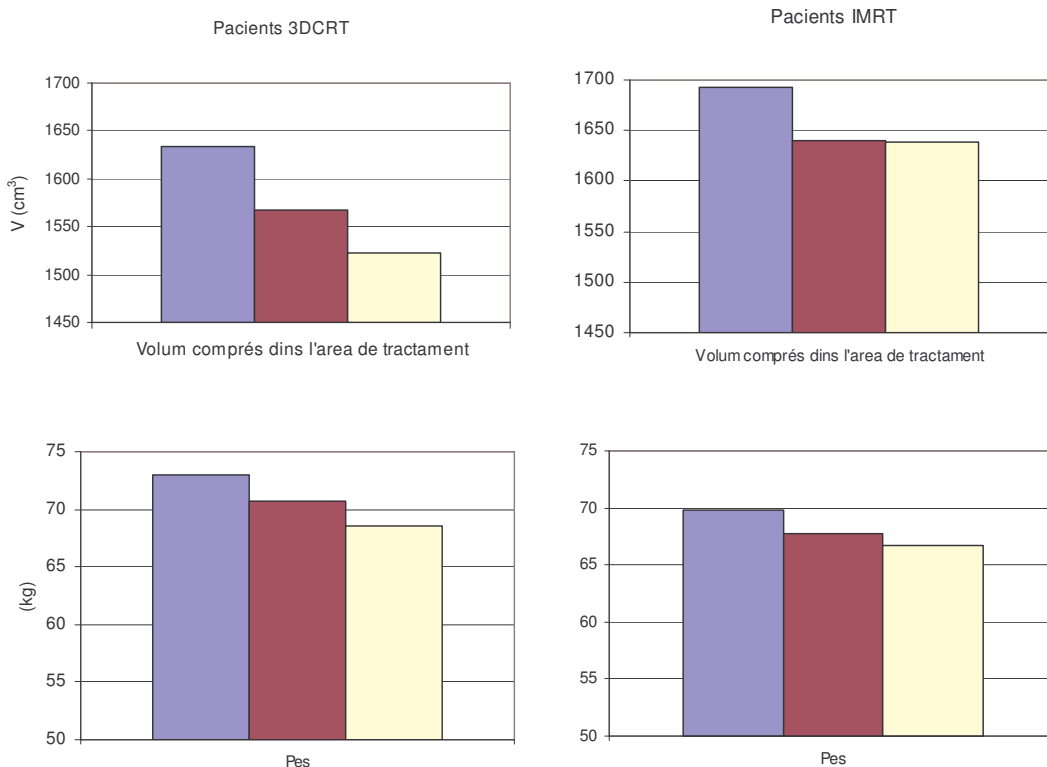


Fig.4.4 Valor promig del volum comprès dins l'àrea de tractament i del pes per cada una de les TC per cada grup pacients. ■ TC1 ■ TC2 ■ TC3

4.2.2 Canvis volumètrics dels volums de tractament

En aquest apartat s'analitzen els canvis de volum que experimenten els volums de tractament. Tal com s'ha explicat en l'apartat de metodologia, en la delimitació dels volums de tractament a les TC2 i TC3 s'intenta mantenir el criteri clínic inicial, i solament s'adapta el volum en funció dels canvis en l'anatomia del pacient.

S'ha exclòs de l'estudi el PTV2 per que el nombre de pacients en els què es va delimitar era insuficient per obtenir valors estadístics fiables.

A la part superior de la taula 4.7 es mostren els valors promig dels volums de tractament a les diferents TC i, a la part inferior, el resultat del test d'efectes aleatoris de mesures repetides, que compara, dins de cada grup, les diferències dels volums a les TC posteriors. Aquestes dades també es representen a la figura 4.5. S'observa que els volums inicials són més grans en el grup de 3DCRT. Això es pot explicar pel fet que quan l'especialista en radioteràpia delimita per tractar amb IMRT, com coneix la capacitat de la tècnica d'ajustar la distribució de dosi a qualsevol forma del PTV, delimita de forma més ajustada. Malgrat això en la taula 4.8, on es mostren els resultats del test d'interacció, queda palès que aquestes diferències inicials no són estadísticament significatives.

Respecte als canvis a les TC posteriors, a la taula 4.7 s'observen disminucions de volum a pràcticament en tots els PTV a les TC posteriors, però d'aquestes diferències solament algunes són estadísticament significatives. Per exemple, la disminució de volum al PTV1 és estadísticament significativa per al grup de pacients de 3DCRT però no ho és en el grup d'IMRT, això es perquè en la delimitació del PTV1 per al grup de pacients d'IMRT es va excloure la part de volum que distava menys de 3 mm de la superfície de la pell, per evitar els problemes d'optimització, cosa que no es fa fer per al grup de 3DCRT. Malgrat això, el resultat del test d'interacció, taula 4.8, determinen que els dos grups tenen una evolució similar, amb reduccions globals de volum estadísticament significatives a les TC2 i TC3 del 6% i 6.4% al GTV i més importants de 7.5% i 11.6% al PTV3. Malgrat que la reducció de volum es presenta de forma progressiva a mesura que el tractament avança, en tots els casos on la disminució de volum ha estat significativa ja es detecten a la TC2. Aquest comportament es pot veure gràficament a la figura 4.5.

		Volums de tractament		
Grup de pacients		Valors promig del volum (cm ³)		
		GTV	PTV1	PTV3
3DCRT	TC1	49.9	517.7	155.8
	TC2	47.9	489.3	149.4
	TC3	48.2	478.4	139.9
IMRT	TC1	40.2	437.1	130.8
	TC2	37.0	438.1	116.7
	TC3	36.5	430.6	113.6

		Canvis de volum		
		Diferència: (cm ³), (%)		
		GTV	PTV1	PTV3
3DCRT	TC2 - TC1	-2.0, -4% 0.221	-28.4, -5.5% 0.100	-6.4, -4.1% 0.068
	TC3 - TC1	-1.8, -3.5% 0.282	-30.3, -7.6% 0.023	-15.6, -10% < 0.001
IMRT	TC2 - TC1	-3.2, -8% 0.101	1, 0.2 % 0.898	-14.1, -10.8% 0.069
	TC3 - TC1	-3.7, -9.2% 0.060	-6.6, -1.5 % 0.384	-17.2, -13.2% 0.027

Taula 4.7 Superior; valors promig de cada grup de pacients dels volums de tractament delimitats. Inferior, diferències de volum absolutes i relatives respecte al volum inicial delimitat a la TC1, resultats de l'ajust del model d'efectes aleatoris per a mesures repetides.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients			
	Diferència inicial entre 3DCRT i IMRT (cm ³) p	Interacció p	Evolució 3DCRT IMRT TC2 - TC1 TC3 - TC1 (cm ³), (%), p
GTV	-10.8 0.283	0.766	Mateixa evolució -2.7, -6% p = 0.043 -2.9, -6.4% p = 0.031
PTV1	-59.8 0.350	0.124	Mateixa evolució -11.6, -2.8% p = 0.19 -20.6, -4.6% p = 0.02
PTV3	-28.0 0.2363	0.704	Mateixa evolució -11, -7.5% p = 0.024 -16.7, -11.6% p < 0.001

Taula 4.8 Resultats del test estadístic d'interacció per als volums de tractament.

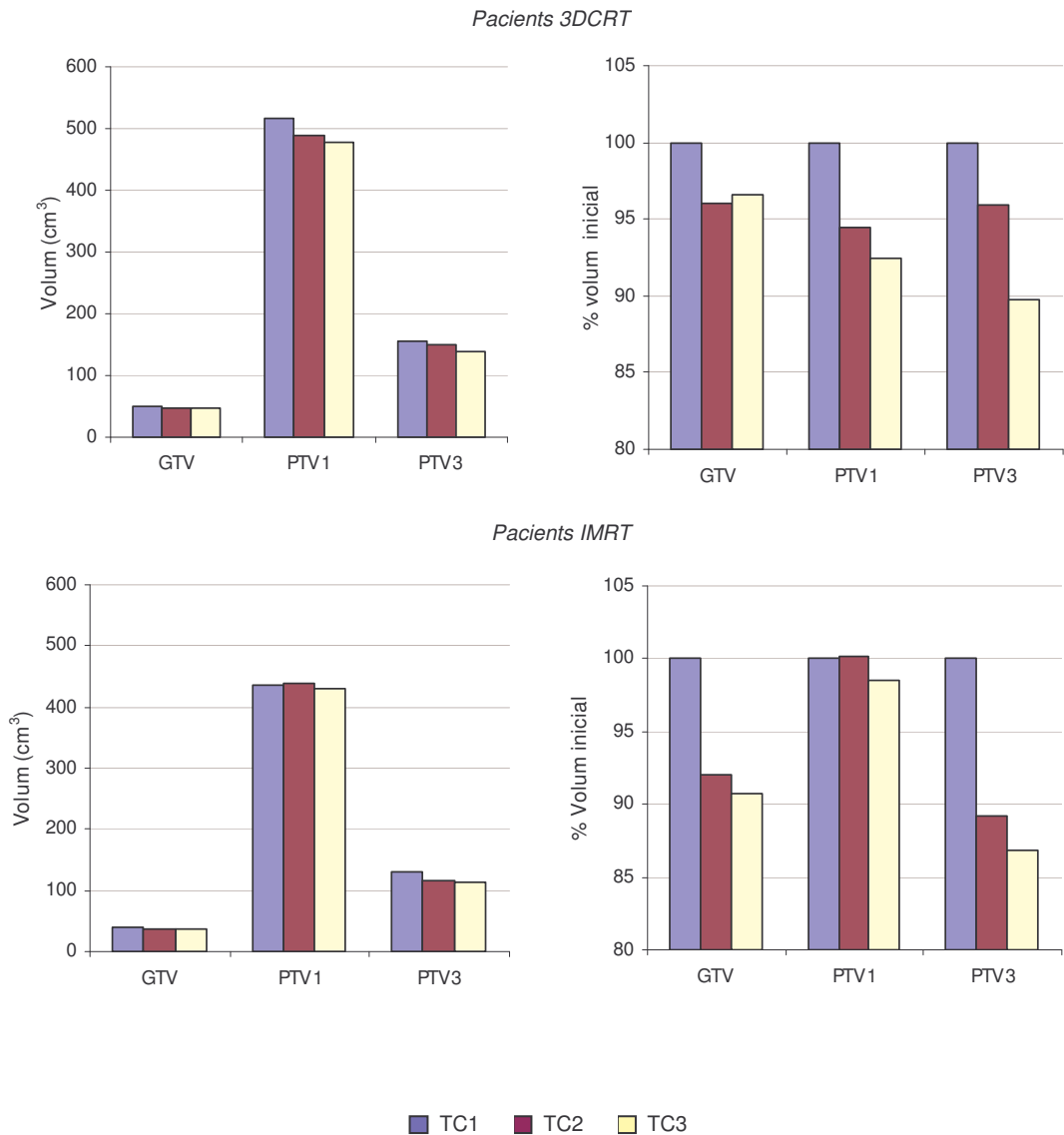


Fig. 4.5 Volum promig dels volums de tractament delimitats a cada una de les TC per cada grup de pacients. Esquerra en volum absolut i a la dreta en valor relatiu respecte al valor inicial mesurat a la TC1.

Finalment s'ha estudiat la correlació entre la disminució de volum i la pèrdua de pes, taula 4.9. L'únic volum que presenta correlació és el PTV1 per al grup de pacients tractats amb 3DCRT. Això s'explica pel fet que aquest volum conté les àrees més superficials que són les més afectades per l'aprimament del pacient. Aquest comportament no s'observa per al PTV1 dels pacients del grup d'IMRT per què, tal com s'ha explicat en l'apartat de metodologia, les zones superficials es van excloure per evitar els problemes en el procés d'optimització.

Correlació pes / volum dels volums de tractament				
		Increment de volum (cm ³ /kg)		
		p		
		GTV	PTV1	PTV3
3DCRT	TC2 - TC1	-0.9 0.578	21.4 < 0.001	-0.2 0.861
	TC3 - TC1	-0.4 0.332	11 0.041	1.2 0.313
IMRT	TC2 - TC1	1.2 0.203	0.1 967	1.6 0.679
	TC3 - TC1	1.07 0.126	3.9 0.15	1.8 0.612

Taula 4.9 Correlació entre la pèrdua de pes i el volum comprès dins els volums de tractament.

4.2.3 Canvis de volum als òrgans de risc.

En aquest apartat s'han estudiat els canvis de volum als òrgans de risc que, per la seva localització i per la seva composició, poden ser susceptibles a variacions del seu volum. Aquests òrgans han estat: les paròtides, els llavis, la glotis i la cavitat oral. Les paròtides s'han estudiat en funció de la localització del tumor primari: la paròtida ipsilateral correspon a la paròtida del costat on es localitza el tumor, l'altra paròtida és la contralateral.

La resta d'estructures; medul·la, mandíbula, tronc, oïdes i ulls no presenten canvis de volum ja que són òrgans que es troben envoltats per estructures òssies.

A la taula 4.10, part superior, es mostren els valors promig per a cada un dels grups, del volum dels òrgans de risc delimitats. A la part inferior es presenten els resultats del test d'efectes aleatoris per a mesures repetides que analitza la diferència de volum a les TC posteriors. Aquests resultats es representen la figura 4.6.

Tant a la taula 4.10 com a la figura 4.6 s'observa clarament la disminució progressiva de volum de les dues paròtides en els dos grups de pacients. Aquesta reducció de volum, en tots els casos, és estadísticament significativa. Els llavis a la TC3 i per 3DCRT també mostren una disminució de volum estadísticament significativa amb un percentatge de reducció alt, del 20%. Aquest valor tant alt es degut a què el volum de l'estructura és petit i per això qualsevol canvi, té un impacte important.

Els valors inicials del volum i l'evolució dels dos grups de pacients a les TC successives s'analitza amb el test d'evolució. Els resultats d'aquesta prova es mostren a la taula 4.11. Es pot veure que la diferència de volum inicial, entre els dos grups de pacients, solament és significativa per a la cavitat oral on el volum delimitat als pacients de 3DCRT és més gran que el del grup d'IMRT. Això es pot explicar pel fet que en els tractaments de 3DCRT quan l'especialista en RT delimita sap, que en la distribució de dosi final, difícilment es podrà evitar la irradiació d'aquesta estructura i per tant la delimita sencera per tenir coneixement de la dosi que rebrà però no amb l'objectiu de limitar una irradiació parcial de l'òrgan. En canvi, en el grup d'IMRT es separa la part de cavitat oral on s'acceptaran dosis altes, com la zona afectada per la malaltia o la zona

compresa dins els marges d'expansió dels PTV, de la part sana on s'intentarà reduir la irradiació.

Òrgans de risc						
Grup de pacients		Valors promig del volum (cm ³)				
		Paròtida Ipsilateral	Paròtida Contralatera	Llavis	Glòtis	Cavitat oral
3DCRT	TC1	19.6	17.9	7.8	56.6	89.3
	TC2	16.1	14.5	7.7	58.8	93.5
	TC3	12.3	11.8	6.2	58.5	91.7
IMRT	TC1	19.4	18.8	10.4	53.8	55
	TC2	15.7	14.5	10.3	55.6	55.6
	TC3	13.9	13.3	10.2	57.1	54.6
Canvis de volum						
		Diferència (cm ³), (%)				
		Paròtida Ipsilateral	Paròtida Contralateral	Llavis	Glòtis	Cavitat oral
3DCRT	TC2 - TC1	-3.2, -16.4% 0.013	-3.4, -19.2% 0.002	-0.1, -1.7% 0.862	2.2, 3.9% 0.287	4.2, 4.7% 0.345
	TC3 - TC1	-7.0, -35.9% 0.001	-6.1, -34.2% 0.001	-1.6, -20.8% 0.035	1.9, 3.3% 0.364	2.4, 2.7% 0.586
IMRT	TC2 - TC1	-3.7, -19.1% 0.007	-4.3, -22.8% 0.001	-0.2, -0.4% 0.738	2.1, 3.9% 0.258	0.7, 1.3% 0.781
	TC3 - TC1	-5.5, -28.4% 0.001	-5.5, -29.3% 0.001	-0.2, -0.4% 0.699	3.7, 6.9% 0.054	-0.4, -0.7% 0.870

Taula 4.10 Valors promig, per cada grup de pacients, dels volums dels òrgans de risc i diferències del volum a les TC2 i TC3 respecte al volum inicial a la TC1

Les paròtides són els únics òrgans que presenten reduccions de volum. En el test d'interacció, taula 4.11, la p d'interacció no estadísticament significativa indica que els dos grups es comporten de manera similar. Per tant, les paròtides, en els dos grups, experimenten una disminució de volum important i estadísticament significativa del 18% i 32% per les paròtides ipsilaterals i del 21% i 32% a les paròtides contralaterals a les TC2 i TC3 respectivament. Aquesta disminució representa entre un 1.2% i un 1.3% de pèrdua de volum per dia de tractament per a les paròtides ipsilaterals i entre un 1.3% i 1.4% per a les paròtides contralaterals. Aquest percentatge de disminució de volum per dia de tractament és el mateix a les dues TC successives, la qual cosa indica que les paròtides pateixen disminucions de volum de forma progressiva a mesura que el tractament avança.

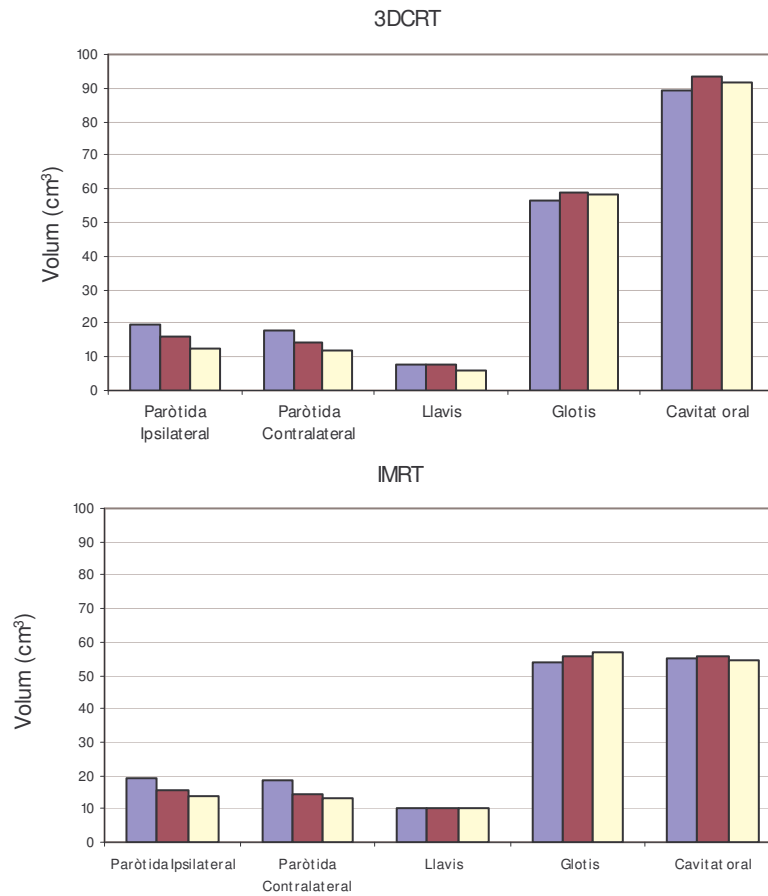


Fig. 4.6 Volum promig, entre tots els pacients de cada grup, dels òrgans de risc delimitats a cada una de les TC. ■ TC1 ■ TC2 ■ TC3

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients			
	Diferència inicial entre 3DCRT i IMRT (cm ³) p	Interacció p	Evolució 3DCRT, IMRT TC2 - TC1 TC3 - TC1 (cm ³), (%), p
Paròtida Ipsilateral	1.2	0.553	Mateixa evolució -3.5, -17.8% p < 0.001
	0.692		-6.2, -32.2% p < 0.001
Paròtida Contralateral	0.77	0.701	Mateixa evolució -3.9, -21% p < 0.001
	0.802		-5.8, -31.8% p < 0.001
Llavis	3.1	0.188	Mateixa evolució -0.2 p = 0.737
	0.110		-0.8 p = 0.07
Glotis	-2.5	0.767	Mateixa evolució 2.2, 3.9% p = 0.123
	0.767		2.9, 5.3% p = 0.040
Cavitat Oral	-36.4	0.734	Mateixa evolució 2.2, 3% p = 0.355
	< 0.01		0.8, 1.7% p = 0.730

Taula 4.11 Comparació dels valors inicials i de l'evolució del volum comprès dins de cada OAR entre els dos grups de pacients. Els valors corresponents als llavis, al ser una estructura amb volum molt petit, es presenten en valor absolut i no en percentatge.

La resta d'òrgans de risc també tenen una evolució similar en els dos grups de pacients i no presenten canvis de volum estadísticament significatius a excepció de la glotis. Aquesta estructura amb el test de mesures repetides de la taula 4.10 mostra un increment de volum que no és estadísticament significatiu en canvi en el test d'interacció, taula 4.11, l'evolució a la TC3 ha presentat un increment estadísticament significatiu. Per explicar aquest resultat s'ha avaluat individualment com s'ha delimitat aquesta estructura i s'ha observat una variació important influenciada pel número de talls de TC de la zona del coll que es van incloure al contornejar aquest òrgan en les diferents TC.

Amb les paròtides, donat que han manifestat una disminució de volum important, s'ha estudiat la relació entre la pèrdua de volum i la pèrdua de pes, taula 4.12. Solament s'ha obtingut correlació estadísticament significativa, amb un increment de volum per kg de pes molt petit, menor a l'1%, per a la TC3 del grup de pacients de 3DCRT.

Correlació pes / volum de les paròtides			
		Increment de volum per increment de pes (cm ³ / kg) p	
		Paròtida ipsilateral	Paròtida contralateral
3DCRT	TC2 - TC1	0.3 0.576	0.4 0.376
	TC3 - TC1	0.7 0.140	0.8 0.039
IMRT	TC2 - TC1	0.7 0.289	0.5 0.427
	TC3 - TC1	0.8 0.097	0.9 0.074

Taula 4.12 Correlació entre la pèrdua de pes i el volum de les paròtides.

4.3 Canvis en la distribució de dosi

En aquest apartat s'ha estudiat com els canvis anatòmics repercuteixen sobre la distribució de dosi absorbida calculada inicialment. Per fer això s'ha calculat el pla de tractament inicial sobre les TC2 i TC3. No s'han optimitzat les distribucions de dosi sobre les TC posteriors ja que precisament es vol avaluar com es modifiquen les isodosi pel fet que l'anatomia del pacient ha variat.

A la figura 4.7 es mostren les distribucions de dosi absorbida corresponents a un pla de tractament d'IMRT calculat sobre la TC de planificació i sobre la TC2. S'observa que la forma de les isodosi és molt semblant però, en canvi, el volum cobert per una isodosi determinada varia bastant per alguna de les estructures; per exemple, en les paròtides, delimitades amb color taronja i lila, en la imatge de l'esquerra una part

important del volum quedava per fora de la isodosi del 30%, en canvi, a la imatge de la dreta aquesta mateixa isodosi pràcticament cobreix tota la paròtida.

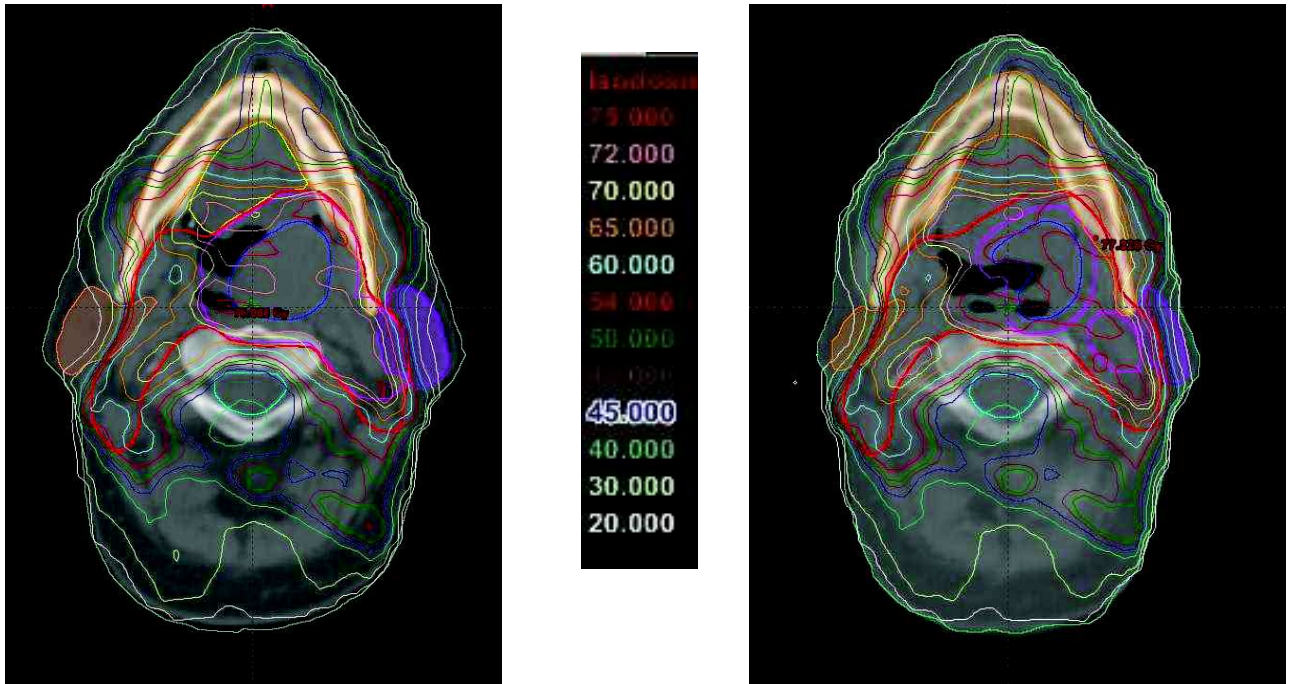


Fig. 4.7 Distribució de dosi absorbida (Gy) corresponent a un pla de tractament d'IMRT. La imatge de l'esquerra distribució de dosi inicial calculada sobre la TC de planificació. La imatge de la dreta correspon a la distribució obtinguda amb el mateix tractament però calculat sobre la TC2.

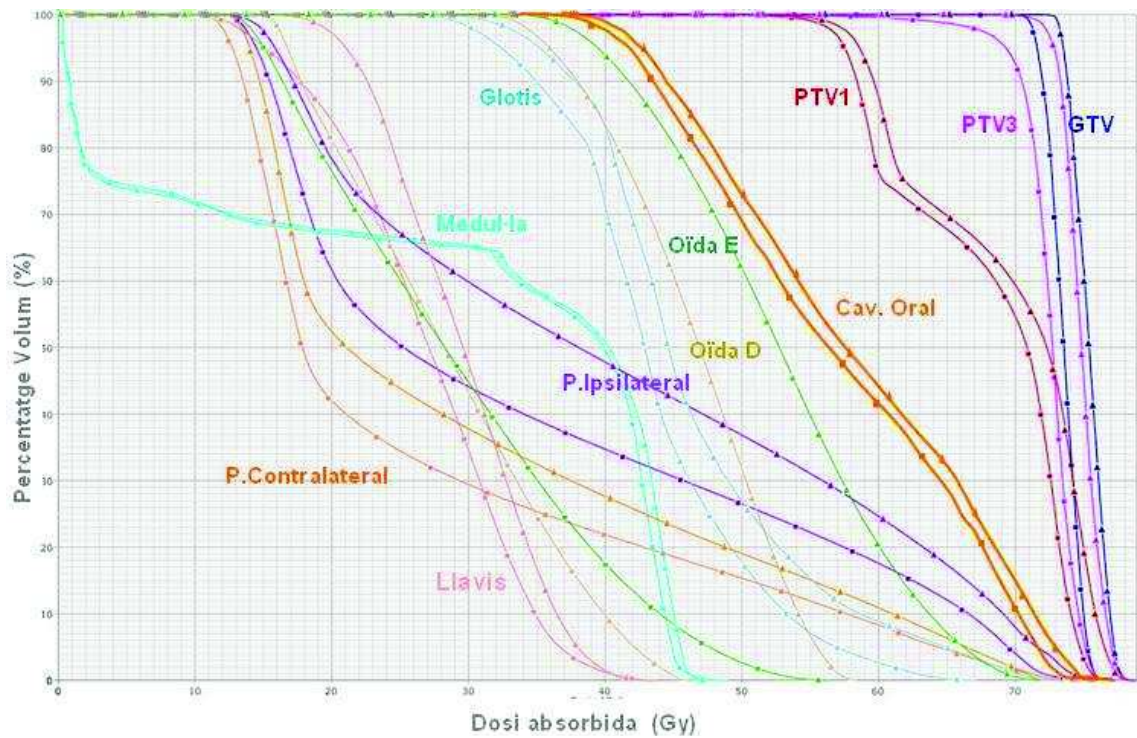


Fig. 4.8 Histogrames dosi volum corresponents als plans de tractament de la figura 4.7 Les línies amb quadrats són les de la dosimetria inicial i els triangles els de la dosimetria calculada sobre la TC2.

A la figura 4.8 es mostra l'histograma dosi volum corresponent a les dues distribucions de la figura 4.7. S'aprecia que quan es calcula el pla de tractament inicial sobre la TC2 la dosi absorbida als PTV i als OAR augmenta. Aquest increment de dosi absorbida no afecta d'igual forma a totes les estructures. En aquest cas concret s'observa un clar augment de dosi a les oïdes i a les paròtides.

A continuació s'analitzen els canvis dels paràmetres dosimètrics sobre els volums de tractament i sobre els òrgans de risc. Igual que en l'apartat de canvis volumètrics, els resultats es presenten en diferents taules en funció de l'estudi estadístic que s'ha efectuat. Primer es presenta l'estudi descriptiu per cada grup de pacients i després s'analitzen les diferències entre els dos grups i el seu comportament a les TC posteriors.

Com s'explica en l'apartat de metodologia, les variables estudiades són diferents per als volums de tractament i per als òrgans de risc.

Totes les variables dosimètriques es presenten en funció de la dosi total prescrita en la fase de tractament. En el cas dels pacients d'IMRT, com s'ha utilitzat la tècnica de "boost integrat", tot el tractament s'administra en una sola fase de tractament i la dosi prescrita correspon a la dosi del PTV3. En el cas dels pacients en què s'utilitza la tècnica de 3DCRT, el tractament es realitza seqüencialment, en la primera fase es tracten tots els volums a la mateixa dosi absorbida i a mesura que els PTV reben les dosis absorbides prescrites es van exclouent de les fases subseqüents. Aquest estudi es realitza sobre la primera fase, per tant tots els percentatges de dosi es presenten en funció de la dosi absorbida prescrita a la primera fase que correspon a la dosi del PTV1. Tenint en compte aquest aclariment i observant els valors de dosi prescrita per als pacients de 3DCRT, taula 4.1 i d'IMRT taula 4.2, els percentatges de dosi absorbida en aquest estudi representaran per als pacients de 3DCRT percentatges de 52 Gy - promig entre 50 i 54 Gy - i per als pacients d'IMRT percentatges de 70 Gy - dosi prescrita per la majoria dels pacients d'aquest grup-. Per tant, un increment d'un 1% serà un increment de 0.7 Gy per als pacients d'IMRT i de 0.52 Gy per als de 3DCRT.

4.3.1 Volums de tractament

Per als tres volums de tractament estudiats els resultats es presenten en dos tipus de taules. Les taules 4.13, 4.15 i 4.17 mostren, per a cada grup de pacients i per a cada volum de tractament, a la part superior els valors promig de les variables a cada TC, i a la part inferior el resultat de l'anàlisi estadístic d'ajust d'efectes aleatoris per a mesures repetides. Les variables dosimètriques més rellevants es mostren gràficament a la figura 4.9. Addicionalment s'inclouen les taules 4.14, 4.16 i 4.18 amb els resultats del test estadístic d'efectes aleatoris per a mesures repetides amb interacció que compara el comportament de les variables entre els dos grup.

En el cas concret del PTV1 del grup d'IMRT, es pot veure a la taula 4.2 que la dosi absorbida prescrita per aquest volum, està entre 51 i 57 Gy, que equival a un percentatge promig de 77% de la dosi total que en la majoria de casos és 70 Gy.

Alhora d'analitzar els valors de les diferents variables dosimètriques també s'ha de tenir present el volum on s'han prescrit les dosis absorbides per a cada grup de pacients. Això s'explica detalladament a l'apartat de metodologia. En resum, per al grup de 3DCRT la dosi es prescriu de forma que la dosi absorbida promig del PTV1 coincideixi amb la dosi prescrita, és a dir es normalitza a la D_m del PTV1. Per al grup

d'IMRT la dosi absorbida es prescriu al 95% del volum que rep la dosi més alta, per tant es normalitza a la D_{95} del PTV3.

A continuació es presenten els valors dosimètrics per a cada volum de tractament.

Volum macroscòpic tumoral, GTV

Clarament a les taules 4.13 i 4.14 s'aprecia com el GTV rep dosis més altes en el grup d'IMRT, aquest fet està determinat per la forma en com s'ha prescrit la dosi en els dos grups.

Durant el tractament i en els dos grups les dosis màximes i promig augmenten discretament - entre un 0.5 i un 2% - estadísticament significatius. Les variables relacionades amb pèrdua de dosi dins del volum - D_{98} , D_{\min} , V_{93} , V_{100} - per als pacients d'IMRT mostren una tendència a disminuir, més evident a la TC2 que a la TC3, aquesta reducció ha estat estadísticament significativa per D_{\min} i V_{93} . En canvi, aquest comportament no s'observa en els grup de 3DCRT. Concretament en els pacients de 3DCRT la variable V_{100} , volum cobert per la dosi prescrita, presenta un valor inicial bastant baix 65.8%, aquest valor s'incrementa a mesura que avança el tractament mentre que en els pacients d'IMRT el valor inicial és molt alt, pràcticament el 100% del volum està cobert per la dosi prescrita, i disminueix molt discretament a les TC posteriors.

Volum de tractament : GTV										
Grup de pacients	TC	Mitjana aritmètica de cada grup D (% de la dosi prescrita) o V (% del volum inicial)								
		D _{mín}	D _{màx}	D _m	D ₅₀	V ₉₃	V ₁₀₀	D ₉₅	D ₉₈	D ₂
3DCRT	TC1	94.1	105.0	100.9	100.9	100.0	65.8	98.3	97.6	103.8
	TC2	94.5	105.8	101.8	101.8	100.0	76.1	99.0	98.2	104.8
	TC3	91.5	107.2	102.4	102.4	100	80.3	99.7	99.0	105.6
IMRT	TC1	98.4	113.7	107.1	107.1	100.0	99.9	103.7	103.0	111.4
	TC2	94.8	114.9	107.7	107.8	99.7	98.3	103.3	101.7	112.6
	TC3	98.1	115.9	108.2	108.2	100.0	99.3	104.3	103.4	113.7
Canvis dosimètrics										
Mitjana aritmètica de la diferència de cada grup D (% de la dosi prescrita), V (% del volum)										
p										
		D _{mín}	D _{màx}	D _m	D ₅₀	V ₉₃	V ₁₀₀	D ₉₅	D ₉₈	D ₂
3DCRT	TC2 - TC1	-0.5	0.8	0.9	0.9	0.0	10.3	0.7	0.6	1.0
		0.795	0.073	0.015	0.012	0.980	0.039	0.141	0.265	0.004
3DCRT	TC3 - TC1	-2.5	2.1	1.5	1.5	0.0	14.6	1.5	1.5	1.9
		0.175	<0.001	<0.001	<0.001	0.091	0.004	0.002	0.005	<0.001
IMRT	TC2 - TC1	-3.7	1.3	0.6	0.7	-0.3	-1.6	-0.5	-1.3	0.9
		0.043	0.105	0.092	0.019	0.029	0.068	0.491	0.158	<0.001
IMRT	TC3 - TC1	-0.4	2.3	1.1	1.1	0.0	-0.6	0.6	0.5	1.2
		0.837	0.004	0.001	<0.001	0.947	0.475	0.375	0.616	<0.001

Taula 4.13 Valors promig, per cada grup de pacients, de les variables dosimètriques corresponents als GTV i de les seves diferències a les TC posteriors respecte al valor inicial a la TC1. Es ressalten en groc el valors que són estadísticament significatius i en vermell els percentatges de variació superiors al 5%.

Aquesta diferència de comportament de la variable V₁₀₀ també es posa de manifest en el test de comparació de grups, taula 4.14, on s'aprecia que l'evolució dels dos grups és similar per a totes les variables excepte per a V₁₀₀ que mostra un valor de la p d'interacció estadísticament significatiu.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients: GTV				
	Diferència inicial 3DCRT i IMRT % D _{pres} o % V p	Interacció p	Evolució 3DCRT IMRT TC2 –TC1 TC3-TC1 % D _{pres} o % V, p	
D _{mín}	3.7 0.159	0.065	Mateixa evolució -1.9 p = 0.162	
D _{màx}	8.8 < 0.001	0.881	-1.3 p = 0.362 Mateixa evolució 1.1 p = 0.031	
D _m	6 < 0.001	0.701	2.2 p < 0.001 Mateixa evolució 0.7 p = 0.005	
D ₅₀	6 < 0.001	0.675	1.3 p < 0.001 Mateixa evolució 0.8 p < 0.001	
V ₉₃	-0.1 0.180	0.101	1.3 p < 0.001 Mateixa evolució -0.2 p = 0.038	
			0 p = 0.833	
			Diferent Evolució	
V ₁₀₀	34.1 < 0.001	0.003	3DCRT 10.3 p = 0.002 14.3 p < 0.001	IMRT -1.6 p = 0.006 -0.6 p < 0.001
D ₉₅	4.8 < 0.001	0.404	Mateixa evolució 0 p = 0.959	
D ₉₈	4.4 < 0.001	0.286	1 p = 0.032 Mateixa evolució -0.5 p = 0.385	
D ₂	7.4 < 0.001	0.194	0.9 p = 0.141 Mateixa evolució 0.5 p < 0.001	
			1.5 p < 0.001	

Taula 4.14 Comparació dels valors de les variables dosimètriques inicials corresponents al GTV i de l'evolució d'aquestes variables a les TC posteriors. En la comparació inicial, segona columna, les diferències negatives indiquen disminució de la variable del grup d'IMRT respecte al grup de 3DCRT i positives augment de la variable. La p d'interacció determina si l'evolució de la variable a les TC posteriors és igual o diferent en els dos grups. A la columna de la dreta es presenta l'evolució de cada variable respecte al valor inicial.

Volum blanc planificat, PTV3

El PTV3 té un comportament molt similar al GTV. A les taules 4.15 i 4.16 s'observa que els valors inicials de les variables dosimètriques a les diferents TC són més alts en el grup d'IMRT excepte per la variable D_{mín}. Això es degut al fet que, les distribucions de dosi amb IMRT, presenten alts gradients just a la perifèria del PTV3, amb la qual cosa, petits canvis en l'anatomia del pacient poden afavorir l'aparició de

mínims de dosi en aquesta àrea. En el grup d'IMRT s'identifica el valor de la normalització que s'ha imposat, mostrant el valor 100% per la variable D_{95} del PTV3 a la TC inicial.

En la comparació de grups, taula 4.16, s'observa que les dosis màximes i promig augmenten discretament en els dos grups de pacients. Les variables relacionades amb cobertura del PTV3 com, V_{100} i D_{98} mostren un comportament diferent, estadísticament significatiu, per als dos grups, per al grup de 3DCRT el valor de V_{100} experimenta un augment superior al 10% a les TC successives mentre que per al grup d'IMRT presenta una disminució pròxima al 5%. Per a la variable D_{98} el contrast no és tan alt, malgrat la variable disminueix més d'un 5% per al grup d'IMRT, per al grup de 3DCRT l'augment de dosi és discret.

Volum de tractament : PTV 3										
Grup de pacients	TC	Mitjana aritmètica de cada grup D (% de la dosi prescrita) o V (% del volum inicial)								
		D_{\min}	D_{\max}	D_m	D_{50}	V_{93}	V_{100}	D_{95}	D_{98}	D_2
		3DCRT	TC1	78.8	106.3	100.3	100.5	98.5	57.6	96.1
	TC2	80.7	107.5	101.2	101.4	98.7	68.0	96.7	95.1	105.8
	TC3	79.7	108.3	102.0	102.2	99.3	74.9	97.7	96.1	106.8
IMRT	TC1	79.6	113.4	105.1	105.3	99.5	95.0	100.0	97.6	110.3
	TC2	71.6	115.2	105.1	106.0	96.7	89.0	96.4	92.0	112.1
	TC3	78.0	115.8	105.8	106.2	98.5	91.7	98.9	95.8	112.6
Canvis dosimètrics										
		Mitjana aritmètica de la diferència de cada grup D (% de la dosi prescrita), V (% del volum)								
		p								
		D_{\min}	D_{\max}	D_m	D_{50}	V_{93}	V_{100}	D_{95}	D_{98}	D_2
3DCRT	TC2 - TC1	1.9 0.575	1.2 0.019	0.9 0.028	1.0 0.009	0.2 0.820	10.4 0.015	0.7 0.272	0.5 0.538	1.1 0.012
	TC3 - TC1	0.9 0.800	2.3 <0.001	1.8 <0.001	1.7 <0.001	0.8 0.336	17.3 <0.001	1.7 0.005	1.5 0.062	2.1 <0.001
IMRT	TC2 - TC1	-7.9 0.039	1.8 0.053	0.1 0.913	0.7 0.019	-2.8 0.004	-6.0 0.011	-3.6 0.012	-5.6 0.003	1.2 <0.001
	TC3 - TC1	-1.6 0.685	2.4 0.011	0.7 0.109	1.0 0.002	-1.0 0.307	-3.3 0.172	-1.2 0.414	-1.8 0.348	1.2 <0.001

Taula 4.15 Valors promig, per cada grup de pacients, de les variables dosimètriques corresponents als PTV3 i de les seves diferències a les TC posteriors respecte al valor inicial a la TC1. Es ressalten en groc el valors que són estadísticament significatius i en vermell els percentatges de variació superiors al 5%.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients: PTV 3				
	Diferència inicial 3DCRT i IMRT % D _{pres} o % V		Evolució 3DCRT IMRT TC2 –TC1 TC3-TC1 % D _{pres} o % V, p	
		p	Interacció p	
D _{mín}	-3.3 0.341		0.177	Mateixa evolució -3.9 p = 0.151 -0.6 p = 0.833
D _{màx}	7.3 < 0.001		0.862	Mateixa evolució 1.6 p = 0.009 2.4 p < 0.001
D _m	4.2 < 0.001		0.250	Mateixa evolució 0.4 p = 0.218 1.1 p < 0.001
D ₅₀	4.4 < 0.001		0.302	Mateixa evolució 0.8 p < 0.001 1.3 p < 0.001
V ₉₃	-0.6 0.388		0.097	Mateixa evolució -1.6 p = 0.023 -0.3 p = 0.692
V ₁₀₀	37.4 < 0.001		< 0.001	Diferent evolució 3DCRT 10.4 p = 0.003 17.3 p < 0.001 IMRT -6.0 p < 0.001 -3.3 p < 0.001
D ₉₅	4 0.006		0.061	Mateixa evolució -4.2 p = 0.017 -2.8 p = 0.109
D ₉₈	3 0.122		0.046	Diferent evolució 3DCRT 0.5 p = 0.790 1.5 p = 0.419 IMRT -6.1 p = 0.011 -3.3 p = 0.171
D ₂	5.3 < 0.001		0.151	Mateixa evolució 1.1 p < 0.001 1.6 p < 0.001

Taula 4.16 Comparació dels valors de les variables dosimètriques inicials corresponents al PTV3 i de l'evolució d'aquestes variables a les TC posteriors. En la comparació inicial, segona columna, les diferències negatives indiquen disminució de la variable del grup d'IMRT respecte al grup de 3DCRT i positives augment de la variable. La p d'interacció determina si l'evolució de la variable a les TC posteriors és igual o diferent en els dos grups. A la columna de la dreta es presenta l'evolució de cada variable respecte al valor inicial.

Volum blanc planificat, PTV 1

Tal com s'ha delimitat el PTV1 en aquest treball, aquest volum sempre inclou els altres volums que tenen dosis prescrites més altes. Aproximadament un 70% del PTV1 és pròpiament PTV1, el 30% restant és PTV3 i el 9% d'aquest és també GTV. Aquest aclariment s'ha de tenir en compte alhora d'interpretar els valors de les variables dosimètriques.

Per al grup de 3DCRT, a la taula 4.17 s'aprecia el valor de normalització imposat, que la D_m del PTV1 sigui el 100% de la dosi prescrita. Les variables D_{\min} i V_{100} presenten valors baixos a causa que el PTV1 inclou zones molt superficials on se sap que l'algoritme de càlcul no fa una predicció acurada de la dosi absorbida.

Volum de tractament : PTV1										
Grup de pacients	TC	Mitjana aritmètica de cada grup D (% de la dosi prescrita) o V (% del volum inicial)								
		D_{\min}	D_{\max}	D_m	D_{50}	V_{93}	V_{100}	D_{95}	D_{98}	D_2
3DCRT	TC1	66.3	107.6	100.0	100.3	97.9	53.7	94.8	93.1	105.3
	TC2	61.6	108.1	100.5	101	96.9	61.4	94.6	91.9	105.7
	TC3	59.9	109.1	100.9	101.4	97.2	64.8	94.7	91.8	106.4
IMRT	TC1	54.2	113.4	92.9	91.7	43.7	30.0	81.4	79.2	108.5
	TC2	42.9	115.3	92.6	91.8	44.4	30.0	78.4	73.5	109.6
	TC3	42.9	115.7	92.9	92.1	45.3	31.0	78.7	74.3	109.8
Canvis dosimètrics										
Mitjana aritmètica de la diferència de cada grup D (% de la dosi prescrita), V (% del volum)										
p										
		D_{\min}	D_{\max}	D_m	D_{50}	V_{93}	V_{100}	D_{95}	D_{98}	D_2
3DCRT	TC2 - TC1	-4.7	0.5	0.5	0.7	-1.0	7.8	-0.1	-1.3	0.5
		0.265	0.261	0.077	0.028	0.088	0.018	0.767	0.067	0.111
3DCRT	TC3 - TC1	-6.4	1.5	0.9	1.1	-0.7	11.1	-0.1	-1.4	1.1
		0.133	0.001	0.003	0.001	0.231	0.007	0.809	0.047	<0.001
IMRT	TC2 - TC1	-11.3	1.9	-0.3	0.1	0.7	0.0	-3.0	-5.7	1.1
		0.006	0.053	0.421	0.663	0.485	0.974	0.006	0.002	<0.001
IMRT	TC3 - TC1	-11.3	2.3	0.0	0.4	1.5	1.3	-2.7	-5.0	1.3
		0.006	0.016	0.929	0.177	0.101	0.077	0.012	0.007	<0.001

Taula 4.17 Valors promig, per cada grup de pacients, de les variables dosimètriques corresponents als PTV1 i de les seves diferències a les TC posteriors respecte al valor inicial a la TC1. Es ressalten en groc el valors que són estadísticament significatius i en vermell els percentatges de variació superiors al 5%.

Per al grup de pacients d'IMRT, en què els diferents volums es tracten a diferent dosi en funció de la dosi prescrita, les variables de volum indiquen la cobertura del PTV3, que és el volum al qual s'ha prescrit la dosi. Per aquest grup s'observen valors de V_{93} i V_{100} de l'ordre del 30%, percentatge de PTV1 que és PTV3, indicant bona cobertura del PTV3 i posant de manifest la caiguda de dosi fora del volum on s'ha fet la prescripció dosimètrica. Aquest resultat mostra l'ajust de les isodoses al PTV1 en la tècnica d'IMRT contrastant amb els valors corresponents al grup de 3DCRT on el valor d'aquestes dos variables és més alt, ja que en aquesta tècnica la dosi absorbida prescrita al PTV1 i al PTV3 és la mateixa en la primera fase del tractament, i per tant no hi ha gradient de dosi entre els dos volums.

Per interpretar les dosis mínimes cal tenir en compte que per als pacients d'IMRT la dosi absorbida prescrita al PTV1 és en promig el 77% de la dosi absorbida total i per tant percentatges per sobre d'aquest valor representen bona cobertura. Dels valors de les taules s'aprecia que la dosi mínima puntual D_{\min} és inferior al 77% assenyalant que hi han punts d'aquest PTV que queden per sota de la dosi absorbida prescrita. El valor de D_{98} , que també indica valors de dosi mínimes però no puntuals, està per sobre el 77% a la TC1 però no a les altres dues TC.

A la taula 4.18, on es comparen els valors de les variables als dos grups, s'observa que les dosis màximes són més altes amb la tècnica d'IMRT que amb la 3DCRT. Això s'explica pel fet que el PTV1 inclou als GTV i PTV3 que, com s'ha vist anteriorment, reben dosis més altes amb la tècnica modulada. Igualment, a conseqüència de com s'ha fet la prescripció, els valors percentuals de D_{\min} i de D_{98} són significativament més alts en el grup de 3DCRT. En aquesta mateixa taula es pot apreciar que els dos grups presenten el mateix comportament per a totes les variables excepte V_{100} que augmenta entre un 8% i un 11% a les TC posteriors en els pacients de 3DCRT i es manté en els d'IMRT.

Les variables relacionades amb dosis màximes tendeixen a augmentar a mesura que el tractament avança i les variables relacionades amb dosis mínimes, D_{\min} i D_{98} , disminueixen significativament entre un 3% i un 9%. Aquesta disminució de la dosi mínima dins del PTV1 s'explica pel fet que aquest volum és el que limita amb el teixit sa que no es vol irradiar i amb la superfície del pacient que és la zona més afectada per l'aprimament del pacient.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients: PTV1				
	Diferència inicial 3DCRT i IMRT % D _{pres} o % V p	Interacció p	Evolució 3DCRT IMRT TC2 –TC1 TC3-TC1 % D _{pres} o % V, p	
D _{mín}	-15.9 < 0.001	0.525	Mateixa evolució -8.5 p = 0.005	
D _{màx}	6.6 < 0.001	0.499	Mateixa evolució 1.3 p = 0.030	
D _m	-7.7 < 0.001	0.153	2 < 0.001 Mateixa evolució 0.1 p = 0.803	
D ₅₀	-8.7 < 0.001	0.283	0.4 p = 0.113 Mateixa evolució 0.4 p = 0.097	
V ₉₃	-52.9 < 0.001	0.158	0.7 p = 0.002 Mateixa evolució -0.1 p = 0.914	
V ₁₀₀	-23.7 < 0.001	0.004	0.6 p = 0.353 Diferent evolució 3DCRT IMRT 7.8 p < 0.001 0 < 0.001 11.1 < 0.001 1.3 < 0.001	
D ₉₅	-15.2 < 0.001	0.060	Mateixa evolució -1.8 p = 0.009	
D ₉₈	-16.6 < 0.001	0.112	-1.6 p = 0.018 Mateixa evolució -3.8 p = 0.008	
D ₂	3.5 < 0.001	0.266	-3.4 p = 0.003 Mateixa evolució 0.8 < 0.001	
			1.2 < 0.001	

Taula 4.18 Comparació dels valors de les variables dosimètriques inicials corresponents al PTV1 i de l'evolució d'aquestes variables a les TC posteriors. En la comparació inicial, segona columna, les diferències negatives indiquen disminució de la variable del grup d'IMRT respecte al grup de 3DCRT i positives augment de la variable. La p d'interacció determina si l'evolució de la variable a les TC posteriors és igual o diferent en els dos grups. A la columna de la dreta es presenta l'evolució de cada variable respecte al valor inicial.

A les gràfiques de la figura 4.9 es pot veure clarament la diferència de comportament, als tres volums de tractament, de la variable V₁₀₀ entre el grup de 3DCRT, on el valor de la variable augmenta progressivament a les TC posteriors, i el grup d'IMRT on decreix. Les variables D₉₅ i D₉₈ mostren una tendència similar a la variable V₁₀₀, es a dir, decreixen a la TC2 i es recuperen lleugerament a la TC3 per al grup d'IMRT. En canvi, les variables D₂ i la D_m s'incrementen discretament a les TC posteriors en els dos grups de pacients.

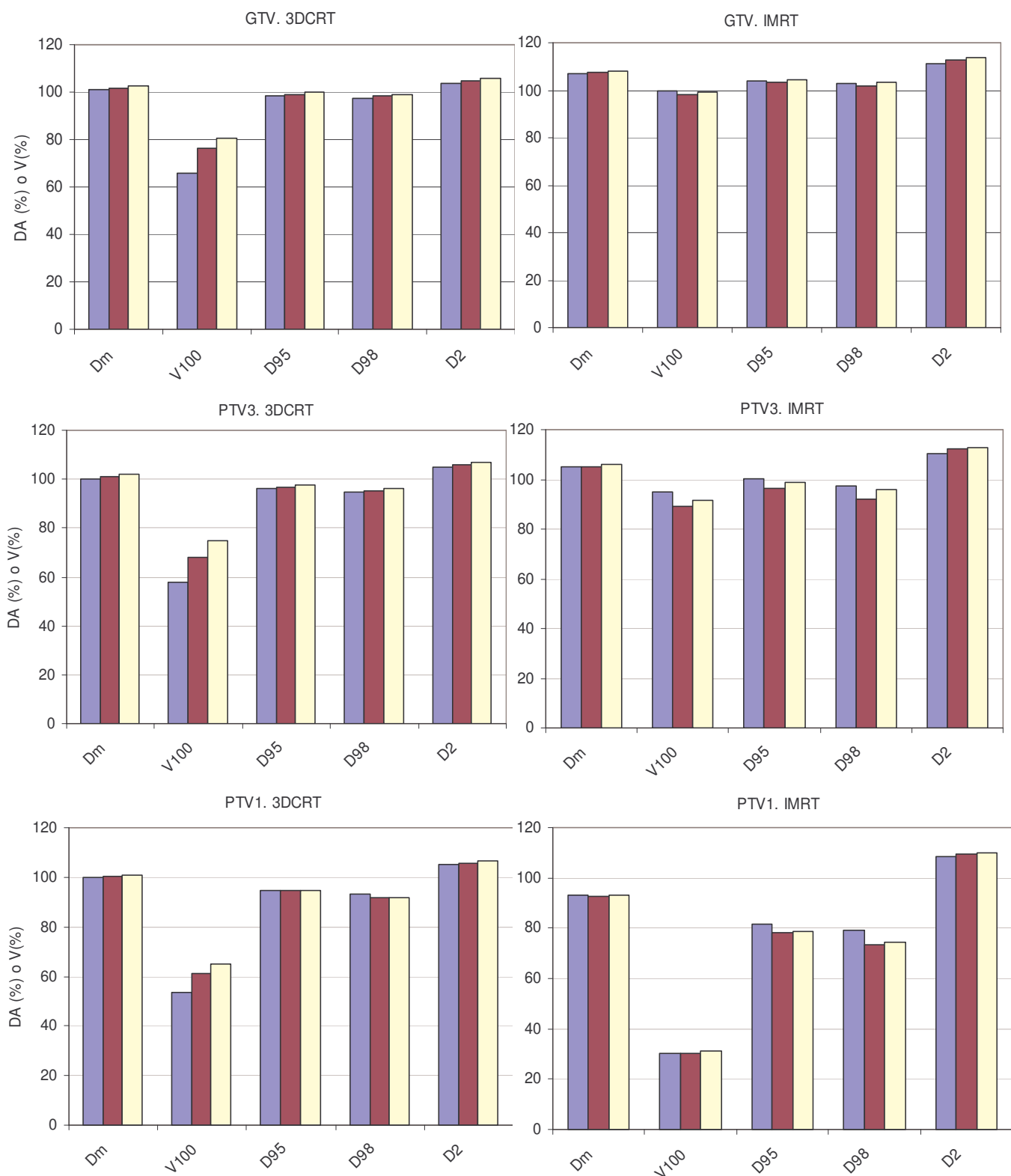


Fig. 4.9 Variacions dosimètriques dels volums de tractament a les tres TC per cada grup de pacients.

■ TC1 ■ TC2 ■ TC3

Índex d'homogeneïtat

S'analitza de forma descriptiva el comportament de l'índex d'homogeneïtat (HI) definit segons l'ICRU 83, veure apartat 3.4.3 de la metodologia, valors d'HI més pròxims a zero indiquen més homogeneïtat en la distribució de dosi. Els valors obtinguts es mostren a la taula 4.19 i es representen gràficament a la figura 4.10.

Es pot veure que la distribució de dosi és més homogènia en el grup de pacients de 3DCRT que en el grup d'IMRT. El PTV1 del grup d'IMRT és el volum que mostra valors d'HI més alts, això és degut al fet que en aquest grup aquest volum, tal com s'ha definit en el treball, inclou la resta de volums que reben dosis més altes i per tant ja per prescripció inicial la seva distribució de dosi ha de ser necessàriament inhomogènia.

Majoritàriament, a la TC2, el valor de HI s'incrementa indicant que es perd homogeneïtat, en la majoria de casos s'aprecia una recuperació de l'HI a la TC3.

		Índex d'homogeneïtat : HI		
Grup de pacients		Mitjana aritmètica de cada grup		
		GTV	PTV1	PTV3
3DCRT	TC1	0.062	0.118	0.095
	TC2	0.065	0.138	0.102
	TC3	0.065	0.148	0.102
IMRT	TC1	0.078	0.321	0.121
	TC2	0.093	0.395	0.175
	TC3	0.081	0.321	0.148

Taula 4.19 Valors promig, per cada grup de pacient, de l'índex d'homogeneïtat a les diferents TC.

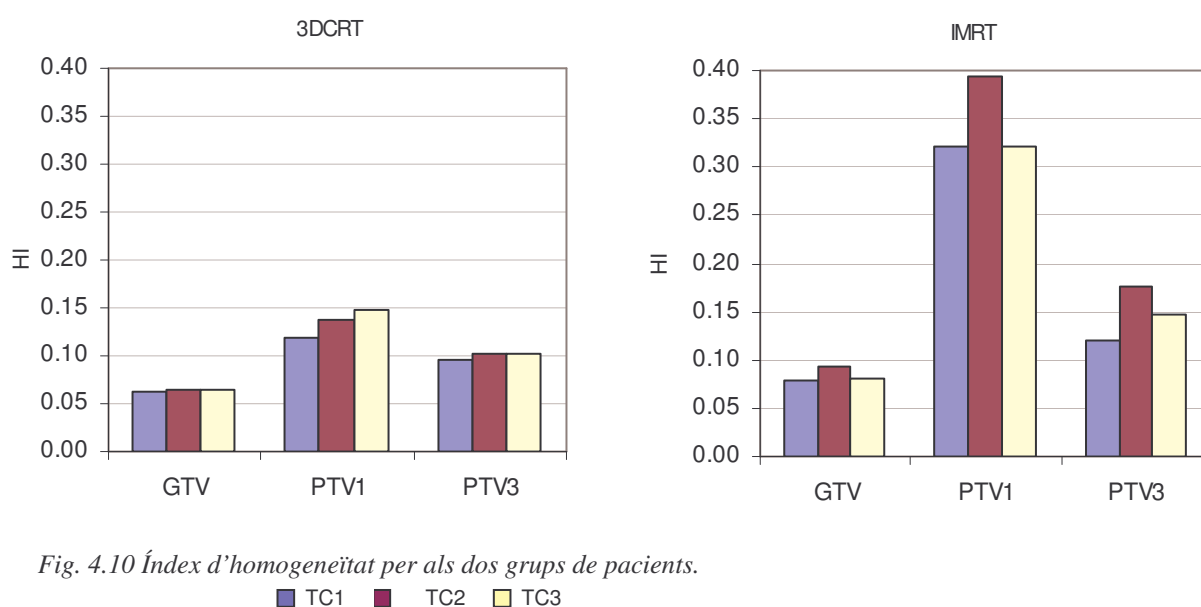


Fig. 4.10 Índex d'homogeneïtat per als dos grups de pacients.

■ TC1 ■ TC2 ■ TC3

4.3.2 Òrgans de risc

En aquest estudi s'han inclòs un total de tretze òrgans de risc. Alguns d'aquests òrgans, els que generalment amb tècniques convencionals no es delimiten, no es van incloure en els primers pacients tractats amb IMRT i es van afegir en l'estudi de forma retrospectiva, aquest és el cas de la glotis, la cavitat oral i els llavis. La seva inclusió en el procés d'optimització no es va fer inicialment, sinó que va ser progressiva a mesura que es va adquirir experiència en la planificació inversa. Per aquest motiu, en els primers pacients tractats amb IMRT, no es van complir les restriccions de dosi prescrites en aquests òrgans en concret.

Per a cada un dels òrgans de risc de l'estudi es calculen els valors promitjos de les variables dosimètriques del grup en cada una de les TC i s'analitza la diferència dels valors inicials amb els valors a les TC posteriors. Igual que s'ha fet amb els volums de tractament, amb els òrgans de risc es comparen els valors obtinguts en el grup d'IMRT amb els del grup de 3DCRT mitjançant el test d'interacció.

A continuació es presenten els resultats dosimètrics obtinguts per a cada un dels òrgans de risc delimitats en l'estudi. El valor de V_D , percentatge de volum que rep una dosi absorbida D , s'especifica per a cada òrgan en cada una de les taules. Malgrat que D_{\max} i D_2 les dues són variables que caracteritzen la dosi absorbida màxima, s'han mantingut les dues variables perquè la primera, dosi màxima puntual, és la que s'ha utilitzat convencionalment per a les distribucions de 3DCRT i la segona, dosi que rep un 2% del volum, és la que suggereix la ICRU 83 (2010) per als tractament amb IMRT.

Medul·la

Per aquest òrgan la restricció dosimètrica, amb alta prioritat, és que no més d'1 cm^3 de volum rebi dosis superiors a 48 Gy. En aquest cas aquesta restricció s'analitza amb la variable V_{48} . A les taules 4.20 i a la figura 4.11 s'aprecia com en la planificació inicial dels dos grups de pacients es compleix la restricció imposada tant en la planificació inicial com en les TC posteriors.

A la taula 4.21 s'observa que les dosis màximes, D_{\max} i D_2 , són un 12% inferiors en els tractaments d'IMRT, en canvi, la D_m és pràcticament un 5% superior. En la mateixa taula s'aprecia que els dos grups evolucionen de la mateixa forma presentant un discret augment, inferior al 5%, en les dosis màximes.

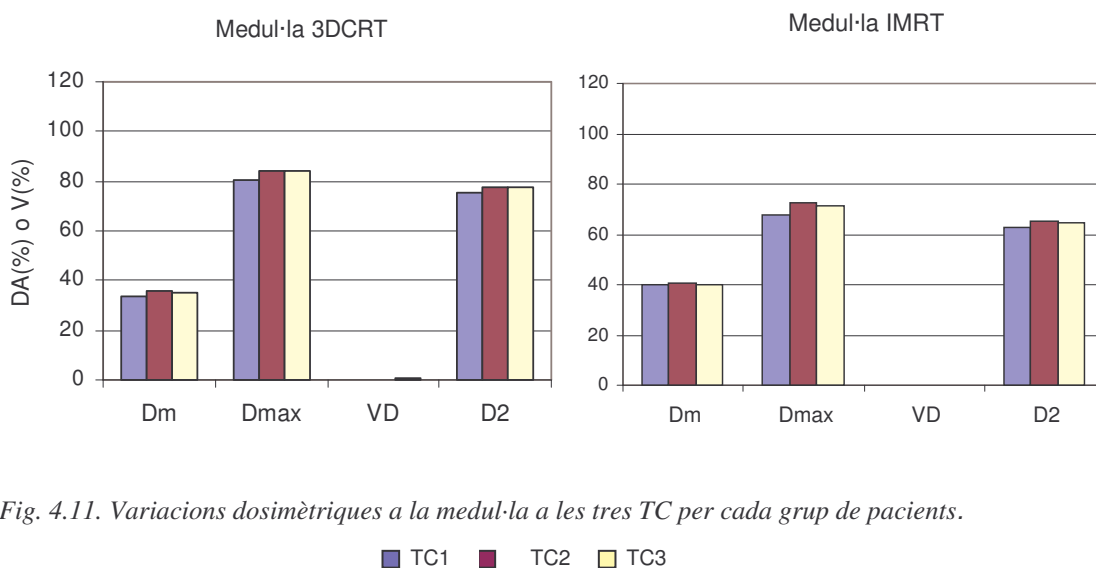


Fig. 4.11. Variacions dosimètriques a la medul·la a les tres TC per cada grup de pacients.

L'increment més alt de D_{\max} correspon al 4.2% a la TC2 i equival a 2.8 Gy per al grup d'IMRT i a 2.1 Gy per als de 3DCRT. Cal aclarir que aquests valors de dosi D_{\max} són alts ja en les TC inicials, per exemple, per IMRT un percentatge de 70% significa una dosi de 49 Gy, però aquest és un valor puntual que no ha de tenir repercussió clínica. Si considerem la variable D_2 , que correspon als valors màxims no puntuals, els valors disminueixen a 44 Gy. Per a 3DCRT, malgrat que el percentatges són més alts representen menys dosi absorbida, el 80% correspon a 41.6 Gy, a més a més s'ha de tenir en compte que en aquesta tècnica la medul·la s'exclou en les fases posteriors i per tant no hi haurà risc de superar la restricció prescrita.

Òrgan de risc: Medul·la					
Grup de pacients		Mitjana aritmètica de cada grup			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=48Gy} (cm ³)	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC1	33.8	80.2	0	75.1
	TC2	35.9	83.9	0.1	77.4
	TC3	34.8	83.9	0.5	77.4
IMRT	TC1	39.8	68	0	62.9
	TC2	40.5	72.5	0.3	65.4
	TC3	40.2	71.6	0.1	64.8

Canvis de dosi absorbida					
Mitjana aritmètica de la diferència de cada grup					
P					
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=48Gy} (cm ³)	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC2 - TC1	2.1 0.024	3.7 0.042	0.06 0.847	2.3 0.012
	TC3 - TC1	1 0.300	3.7 0.04	0.51 0.107	2.3 0.014
IMRT	TC2 - TC1	0.7 0.245	4.6 0.008	0.3 0.09	2.6 0.021
	TC3 - TC1	0.4 0.544	3.6 0.003	0.2 0.421	1.9 0.091

Taula 4.20 Valors promig, per cada grup de pacients, de les variables dosimètriques corresponents a la medul·la i de les seves diferències a les TC posteriors.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients:				
Medul·la				
	Diferència inicial 3DCRT i IMRT % D _{pres} o % V p	Interacció p	Evolució 3DCRT TC2 - TC1 TC3 - TC1 % D _{pres} o % V, p	IMRT
D _m	5.4 0.035	0.441	Mateixa evolució 1.3 p = 0.015	0.6 p = 0.246
D _{màx}	-12 < 0.001	0.920	Mateixa evolució 4.2 p < 0.001	3.7 p = 0.003
V _{D=48Gy}	0.2 0.252	0.38	Mateixa evolució 0.2 p = 0.097	0.1 p = 0.413
D ₂	-12.3 < 0.001	0.917	Mateixa evolució 2.9 p = 0.001	2.1 p = 0.007

Taula 4.21 Comparació dels valors de les variables dosimètriques inicials corresponents a la medul·la i de l'evolució d'aquestes variables a les TC posteriors. En la comparació inicial, segona columna, les diferències negatives indiquen disminució de la variable del grup d'IMRT respecte al grup de 3DCRT i positives augment de la variable. La p d'interacció determina si l'evolució de la variable a les TC posteriors és igual o diferent en els dos grups. A la columna de la dreta es presenta l'evolució de cada variable respecte al valor inicial.

Paròtida ipsilateral

A la taula 4.22 i a la figura 4.12 s'aprecia clarament que la D_m i la V_D , on D és 26 Gy, és molt inferior per al grup d'IMRT. Per aquest grup la restricció dosimètrica V_{26Gy} menor del 50% es compleix malgrat sigui la paròtida ipsilateral, en canvi, en el grup de 3DCRT aquesta restricció queda molt lluny d'assolir-se amb més d'un 80% de volum de paròtida amb dosi superior a 26 Gy. La toxicitat que comporta superar la dosi de 26 Gy es relaciona amb diferents graus de xerostomia, és a dir una disminució de la funció salivar.

Al comparar els valors inicials de les variables dosimètriques a les diferents TC entre els dos grups de pacients, taula 4.23, s'obté que la D_m i el volum que rep més de 26 Gy són un 40% i un 45% respectivament inferiors en el grup d'IMRT. La dosi màxima puntual no ha estat estadísticament significativa però la D_2 també és un 11% inferior en els pacients d'IMRT.

Encara que els valors inicials de les variables en els dos grups són molt diferents, els resultats del test d'interacció, taula 4.23, mostren que l'evolució en les TC posteriors és similar. Hi han increments de dosi significatius de 5.2% i 6.2% en D_m i $V_{D=26Gy}$ respectivament a la part final del tractament. En el cas dels tractaments amb dosi total de 70 Gy, aquest increment correspon a 3.6 Gy a la sessió 25 per a la variable D_m . Respecte a l'augment d'un 6% de volum cobert per la dosi de 26 Gy a la TC2, per als pacients de IMRT, com en promig el volum que supera aquesta dosi és molt inferior, de l'ordre del 40%, aquest increment no suposa superar la restricció dosimètrica que ve limitada pel 50% de volum.

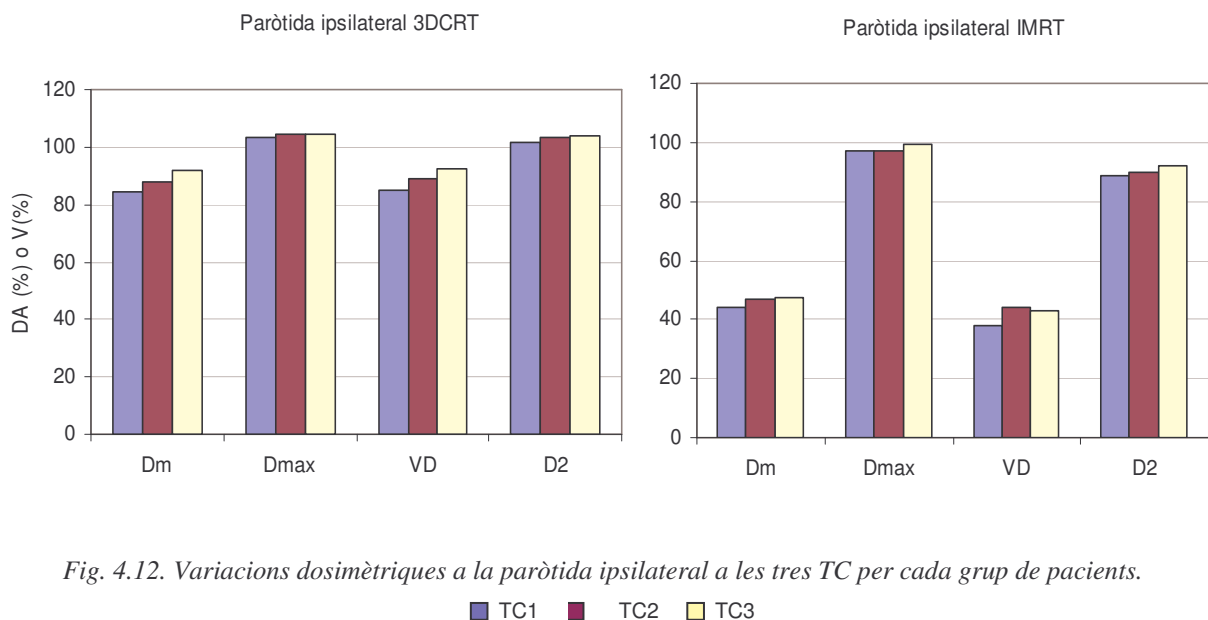


Fig. 4.12. Variacions dosimètriques a la paròtida ipsilateral a les tres TC per cada grup de pacients.

■ TC1 ■ TC2 ■ TC3

Òrgan de risc: Paròtida ipsilateral					
Grup de pacients		Mitjana aritmètica de cada grup			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=26Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC1	84.2	103.4	85	101.7
	TC2	88	104.4	89.2	103.4
	TC3	91.6	104.7	92.4	103.7
IMRT	TC1	44.7	98.4	39.1	88.5
	TC2	47.2	98	43.7	90.1
	TC3	49.1	101	45.1	92.1

Canvis de dosi absorbida					
		Mitjana aritmètica de la diferència de cada grup			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=26Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC2 - TC1	1.2 0.671	0.7 0.049	0.5 0.902	1.4 0.037
	TC3 - TC1	6.3 0.026	1 0.005	6.5 0.073	1.7 0.012
IMRT	TC2 - TC1	2.5 p = 0.214	-0.4 p = 0.826	4.5 p = 0.178	0.4 p = 0.892
	TC3 - TC1	4.4 p = 0.029	2.6 p = 0.171	5.9 p = 0.077	3.1 p = 0.226

Taula 4.22 Valors promig, per cada grup de pacients, de les variables dosimètriques corresponents a la paròtida ipsilateral i de les seves diferències a les TC posteriors.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients: Paròtida ipsilateral				
	Diferència inicial 3DCRT i IMRT % D _{pres} o % V p	Interacció p	Evolució 3DCRT IMRT TC2 - TC1 TC3 - TC1 % D _{pres} o % V, p	
D _m	-39.3 < 0.001	0.631	Mateixa evolució 1.9 p = 0.257 5.2 p = 0.002	
D _{màx}	-4.8 0.067	0.456	Mateixa evolució 0.1 p = 0.931 1.9 p = 0.079	
V _{D=26Gy}	-44.9 < 0.001	0.595	Mateixa evolució 2.7 p = 0.276 6.2 p = 0.013	
D ₂	-10.9 < 0.001	0.700	Mateixa evolució 0.8 p = 0.578 2.5 p = 0.091	

Taula 4.23 Comparació dels valors de les variables dosimètriques inicials corresponents a la paròtida ipsilateral i de l'evolució d'aquestes variables a les TC posteriors. En la comparació inicial, segona columna, les diferències negatives indiquen disminució de la variable del grup d'IMRT respecte al grup de 3DCRT i positives augment de la variable. La p d'interacció determina si l'evolució de la variable a les TC posteriors és igual o diferent en els dos grups. A la columna de la dreta es presenta l'evolució de cada variable respecte al valor inicial.

Paròtida contralateral

Com s'aprecia a la taula 4.24 i a la figura 4.13, la restricció dosimètrica de $V_{26\text{Gy}}$ menor del 50% es compleix només per als pacients del grup d'IMRT i per al grup de 3DCRT aquest volum està al voltant del 80%.

A la taula 4.25 s'observa que totes les variables de dosi estudiades són estadísticament significatives més baixes per als pacients tractats amb IMRT amb els següents percentatges: D_m un 34%, $V_{D=26\text{Gy}}$ un 41%, $D_{\text{màx}}$ un 11% i $D_{2\%}$ un 17%. Malgrat això el test d'interacció conclou que l'evolució dels dos grups és igual amb increments de dosi de D_m i $V_{D=26\text{Gy}}$ de 6.6% i 9.6% respectivament cap al final del tractament. Per tant els increments de dosi en aquesta paròtida són lleugerament superiors als de la paròtida ipsilateral, però, també cal tenir en compte que aquesta paròtida no es troba tan pròxima al volum de tractament amb dosi prescrita alta, per la qual cosa la dosi promig inicial també és aproximadament un 5% inferior. En aquest cas increments de pràcticament un 10% en el volum que rep dosi superior a 26 Gy, en promig, tampoc comprometen la restricció dosimètrica de superar el 50% de volum amb dosis superiors als 26 Gy.

En el cas d'un tractament amb dosi total de 70 Gy, l'increment de dosi de D_m correspon a 4.6 Gy a la sessió 25.

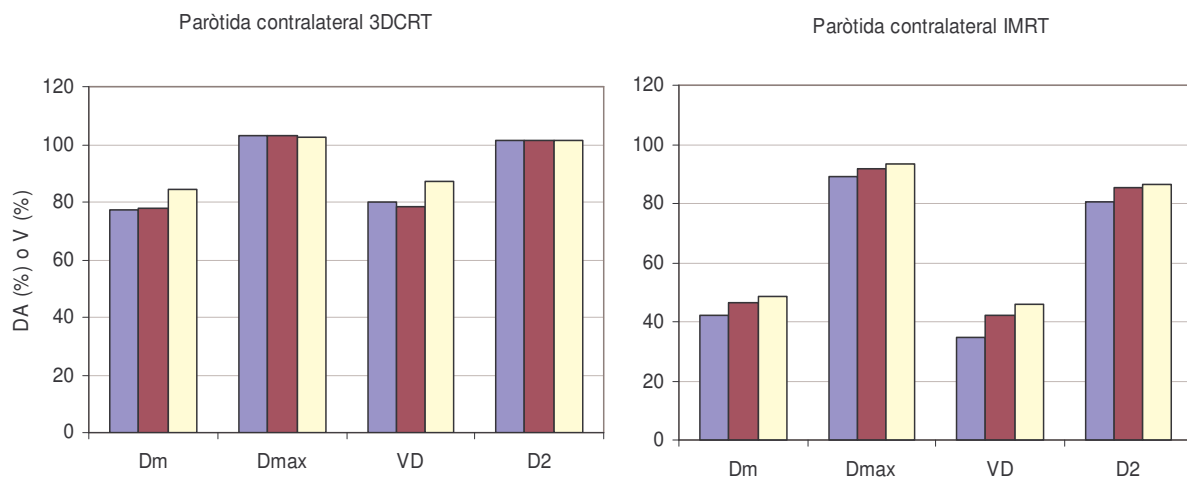


Fig. 4.13 Variacions dosimètriques a la paròtida contralateral a les tres TC per cada grup de pacients.

■ TC1 ■ TC2 ■ TC3

Òrgan de risc: Paròtida contralateral					
Grup de pacients		Mitjana aritmètica de cada grup			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=26Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC1	77.2	102.9	79.8	101.4
	TC2	77.8	103	78.4	101.1
	TC3	84.2	102.5	87.3	101.1
IMRT	TC1	42.4	88.9	34.8	80.5
	TC2	46.4	91.7	42.3	85.2
	TC3	48.7	93.6	46.1	86.2

Canvis de dosi absorbida					
Mitjana aritmètica de la diferència de cada grup					
		p			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=26Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC2 - TC1	0.6 0.817	0.1 0.682	-1.4 0.710	-0.3 0.710
	TC3 - TC1	7.1 0.014	-0.4 0.478	7.4 0.032	-0.4 0.661
IMRT	TC2 - TC1	4.0 0.047	2.8 0.152	7.4 p = 0.066	4.7 p = 0.064
	TC3 - TC1	6.3 0.002	4.7 0.016	11.3 0.006	5.7 0.024

Taula 4.24 Valors promig, per cada grup de pacients, de les variables dosimètriques corresponents a la paròtida contralateral i de les seves diferències a les TC posteriors.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients: Paròtida contralateral				
	Diferència inicial 3DCRT i IMRT	Interacció	Evolució 3DCRT IMRT	
	% D _{pres} o % V p	p	TC2 - TC1 TC3 - TC1	% D _{pres} o % V, p
D _m	-33.9 < 0.001	0.438	Mateixa evolució 2.5 p = 0.148	6.6 p < 0.001
D _{màx}	-11.4 < 0.001	0.083	Mateixa evolució 1.6 p = 0.167	2.4 p = 0.037
V _{D=26Gy}	-40.8 < 0.001	0.277	Mateixa evolució 3.5 p = 0.209	9.6 p < 0.001
D ₂	-17.3 < 0.001	0.094	Mateixa evolució 2.5 p = 0.104	3.0 p = 0.047

Taula 4.25 Comparació dels valors de les variables dosimètriques inicials corresponents a la paròtida contralateral i de l'evolució d'aquestes variables a les TC posteriors. En la comparació inicial, segona columna, les diferències negatives indiquen disminució de la variable del grup d'IMRT respecte al grup de 3DCRT i positives augment de la variable. La p d'interacció determina si l'evolució de la variable a les TC posteriors és igual o diferent en els dos grups. A la columna de la dreta es presenta l'evolució de cada variable respecte al valor inicial.

Glòtis

Per al grup d'IMRT la D_m supera el 57%, percentatge que correspon als 40 Gy per a un tractament amb dosi total de 70 Gy. Per tant, es supera la restricció de dosi absorbida prescrita amb prioritats baixa per aquesta estructura. Això pot comportar l'aparició de problemes de deglució, Feng et al (2007), Rosenthal et al (2008).

Els pacients tractats amb 3DCRT reben dosis inferiors que els d'IMRT en les estructures situades a la part inferior central del coll amb uns percentatges de 13.6% i 30.2% per a D_m i V_D respectivament. Això es a causa del fet que amb la tècnica convencional, la part inferior del coll es tracta amb dos camps oposats anterior i posterior i es protegeixen les estructures de la glòtis mitjançant un bloc de cerrobend. Amb la tècnica d'IMRT que s'ha utilitzat en aquest estudi, camps equidistants al voltant del coll, la protecció de la part central del coll és complicada pel fet que els volums de tractament envolten aquestes estructures. En aquestes circumstàncies, per obtenir una distribució de dosi que respecti aquestes estructures és imprescindible incloure restriccions dosimètriques en el procés d'optimització, cosa que no es va fer en els primers pacients. Tot i així les dosis absorbides altes, $D_{m\max}$ i D_2 , són un 5.8% i 12% superiors per als pacients tractats amb 3DCRT.

En l'anàlisi dels grups s'aprecia que les variables dosimètriques en el grup d'IMRT experimenten augments de dosi discrets, inferiors al 5% i significatius en la majoria de casos, a mesura que el tractament avança. Malgrat això l'estudi d'evolució mostra una tendència similar entre els dos grups amb un petit augment de dosi, inferior al 5%, a les TC posteriors.

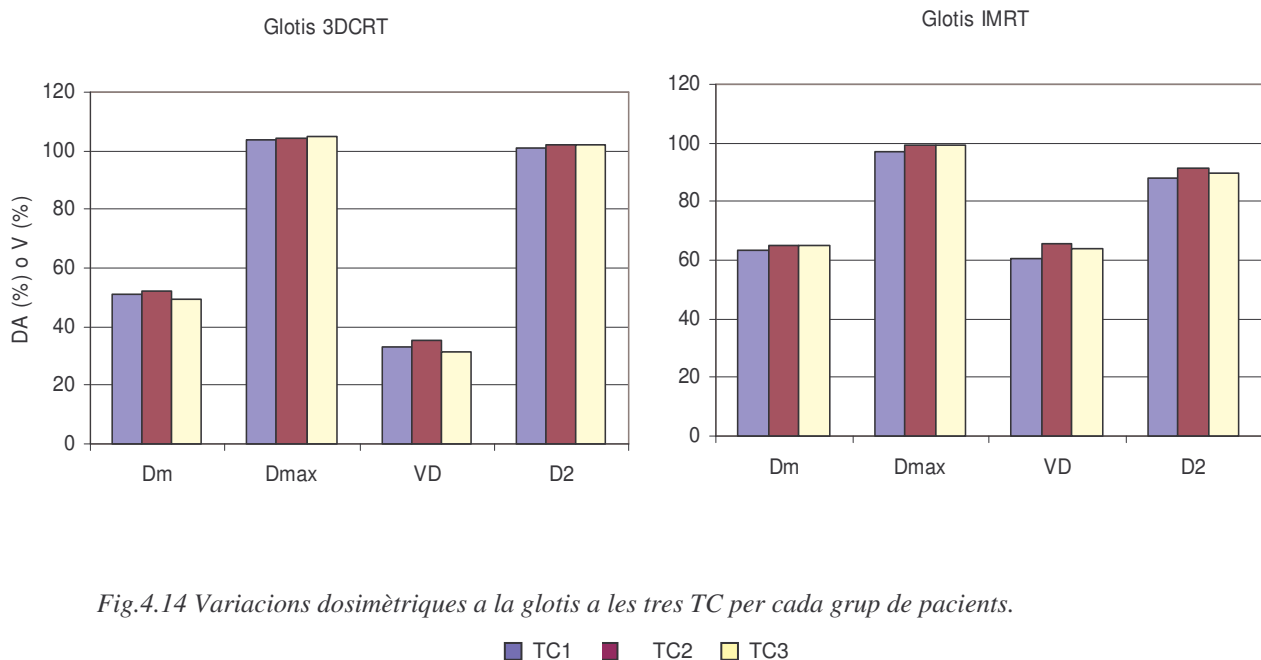


Fig. 4.14 Variacions dosimètriques a la glòtis a les tres TC per cada grup de pacients.

■ TC1 ■ TC2 ■ TC3

Òrgan de risc: Glotis					
Grup de pacients		Mitjana aritmètica de cada grup			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=40Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC1	51.1	103.5	32.9	101.1
	TC2	52.1	104.2	35.4	102.2
	TC3	49.4	104.7	31.2	101.9
IMRT	TC1	63.3	97	60.3	87.8
	TC2	65.2	99	65.7	91.3
	TC3	64.9	99.1	64	89.7

Canvis de dosi absorbida					
Mitjana aritmètica de la diferència de cada grup					
P					
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=40Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC2 - TC1	1.0 0.505	0.7 0.201	2.5 0.210	1.1 0.093
	TC3 - TC1	-1.7 0.252	1.3 0.017	-1.7 0.379	0.8 0.192
IMRT	TC2 - TC1	1.9 0.01	2.1 0.145	5.5 0.001	3.5 0.035
	TC3 - TC1	1.6 0.031	2.1 0.134	3.8 0.024	1.9 0.252

Taula 4.26 Valors promig, per cada grup de pacients, de les variables dosimètriques corresponents a la glotis i de les seves diferències a les TC posteriors.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients: Glotis				
	Diferència inicial 3DCRT i IMRT % D _{pres} o % V p	Interacció p	Evolució 3DCRT IMRT TC2 - TC1 TC3 - TC1 % D _{pres} o % V, p	
D _m	13.6 < 0.001	0.097	Mateixa evolució 1.5 p = 0.061 0.2 p = 0.842	
D _{màx}	-5.8 0.069	0.712	Mateixa evolució 1.5 p = 0.082 1.8 p = 0.038	
V _{D=40Gy}	30.2 < 0.001	0.111	Mateixa evolució 4.2 p = 0.002 1.4 p = 0.287	
D ₂	-12.1 < 0.001	0.485	Mateixa evolució 2.4 p = 0.014 1.4 p = 0.148	

Taula 4.27 Comparació dels valors de les variables dosimètriques inicials corresponents a la glotis i de l'evolució d'aquestes variables a les TC posteriors. En la comparació inicial, segona columna, les diferències negatives indiquen disminució de la variable del grup d'IMRT respecte al grup de 3DCRT i positives augment de la variable. La p d'interacció determina si l'evolució de la variable a les TC posteriors és igual o diferent en els dos grups. A la columna de la dreta es presenta l'evolució de cada variable respecte al valor inicial.

Cavitat oral

Igual que passa amb la glotis, en la cavitat oral del grup de pacients tractats amb IMRT no es compleix la restricció dosimètrica prescrita amb prioritat baixa. La D_m inicial és del 64% que equival a una dosi absorbida de 45 Gy aproximadament i no de 40 Gy. La toxicitat que pot comportar és l'aparició d'ulceracions. Tot i això els valors de D_m i V_{40Gy} en els pacients del grup d'IMRT són aproximadament un 25% inferiors, estadísticament significatius, respecte als pacients del grup de 3DCRT. El valor de D_2 és un 10% inferior en el grup d'IMRT. Això es produeix a causa que la tècnica de 3DCRT, on aquesta estructura generalment no es delimita, s'empren 6 camps al voltant del coll. Com a conseqüència d'això la part anterior de la cavitat oral rep la contribució de dosi corresponent als feixos de radiació d'entrada i de sortida.

Excepte en la variable D_2 , els dos grups evolucionen de manera similar presentant augments de dosi estadísticament significatius en les TC posteriors. La D_2 mostra una evolució diferent amb un augment més pronunciat per al grup d'IMRT però en ambdós casos l'increment de dosi és inferior al 5%.

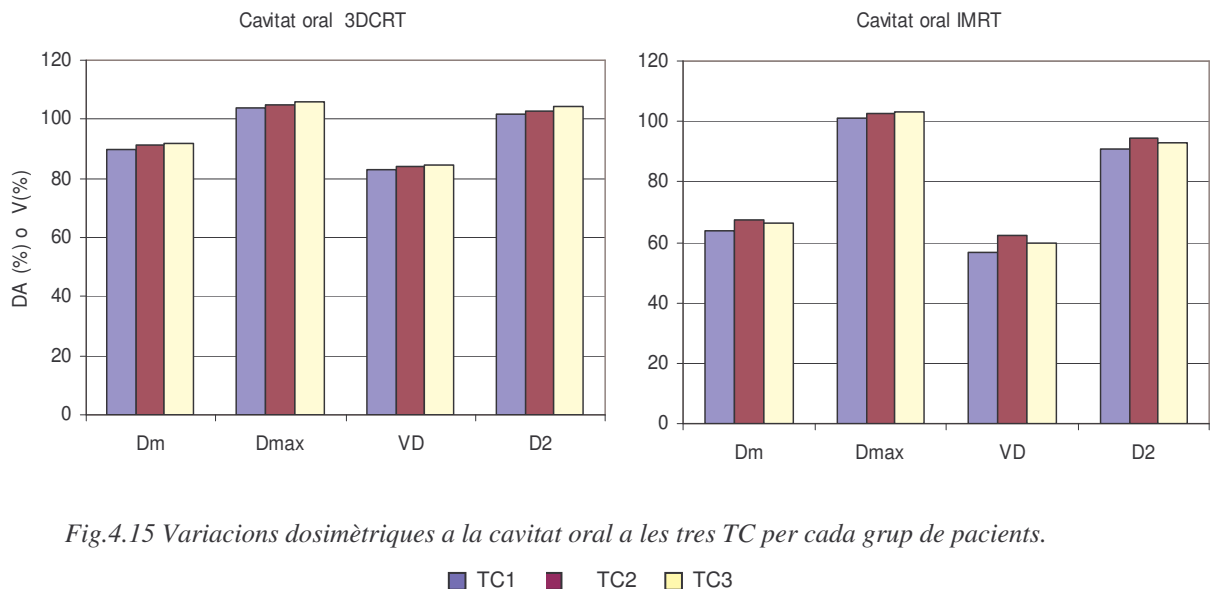


Fig.4.15 Variacions dosimètriques a la cavitat oral a les tres TC per cada grup de pacients.

■ TC1 ■ TC2 ■ TC3

Òrgan de risc: Cavitat oral					
Grup de pacients		Mitjana aritmètica de cada grup			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=40Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC1	89.6	103.8	83.2	102
	TC2	91.2	104.7	84.2	102.9
	TC3	91.9	105.9	84.3	104.1
IMRT	TC1	63.8	101.1	56.5	90.8
	TC2	67.3	102.8	62.3	94.5
	TC3	66.2	102.9	59.8	92.9

Canvis de dosi absorbida					
Mitjana aritmètica de la diferència de cada grup: percentatge					
		p			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=40Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC2 - TC1	1.5 0.003	0.9 0.085	1.0 0.173	0.9 0.04
	TC3 - TC1	2.3 <0.001	2.1 <0.001	1.1 0.158	2.1 <0.001
IMRT	TC2 - TC1	3.6 <0.001	1.8 0.082	5.8 0.004	3.7 <0.001
	TC3 - TC1	2.4 0.006	1.8 0.076	3.3 0.098	2.1 0.016

Taula 4.28 Valors promig, per cada grup de pacients, de les variables dosimètriques corresponents a la cavitat oral i de les seves diferències a les TC posteriors.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients: Cavitat oral				
	Diferència inicial 3DCRT i IMRT % D _{pres} o % V	Interacció p	Evolució 3DCRT IMRT TC2-TC1 TC3-TC1 % D _{pres} o % V, p	
D _m	-25.1 <0.001	0.140	Mateixa evolució 2.7 p <0.001	2.4 p <0.001
D _{màx}	2.6 0.242	0.594	Mateixa evolució 1.4 p = 0.028	1.9 p = 0.002
V _{D=40Gy}	-24.4 0.016	0.145	Mateixa evolució 3.8 p <0.001	2.4 p = 0.056
D ₂	-11.2 <0.001	0.015	Diferent evolució	
			3DCRT 0.9 p = 0.253 2.1 p = 0.009	IMRT 3.7 p = 0.01 2.1 p = 0.962

Taula 4.29 Comparació dels valors de les variables dosimètriques inicials corresponents a la cavitat oral i de l'evolució d'aquestes variables a les TC posteriors. En la comparació inicial, segona columna, les diferències negatives indiquen disminució de la variable del grup d'IMRT respecte al grup de 3DCRT i positives augment de la variable. La p d'interacció determina si l'evolució de la variable a les TC posteriors és igual o diferent en els dos grups. A la columna de la dreta es presenta l'evolució de cada variable respecte al valor inicial.

Llavis

En el grup d'IMRT, el valor de la D_m de 43% que equival a aproximadament 30 Gy, supera el valor que s'havia prescrit $D_m < 20$ Gy com a prioritat baixa. La complicació que pot portar superar aquest límit de dosi és l'aparició de mucositis, Rosenthal et al (2008).

A la taula 4.30 i a la figura 4.16 s'observa que els valors de D_m , D_2 i $D_{m\max}$ són més baixos per als pacients tractats amb IMRT, en canvi V_D , amb D igual a 20 Gy, és més alt. Aquest resultat s'explica pel fet que 20 Gy és una dosi relativament baixa comparat amb la dosi total del tractament i, com s'ha comentat anteriorment, les tècniques d'IMRT com utilitzen un nombre alt de camps d'irradiació sempre comporten un augment de les dosis baixes en la zona tractada. El resultat de la comparació dels dos grups, taula 4.31, quantifica aquestes diferències amb uns percentatges de dosi inferiors per al grup d'IMRT de 14.4%, 13% i 9.7% per D_m , D_2 i $D_{m\max}$ respectivament i un 7.7 % superior per la variable V_{20Gy} . Aquestes diferències no han estat estadísticament significatives.

Tal com s'aprecia a la taula 4.30, per als pacients d'IMRT totes les variables dosimètriques estudiades presenten augments de dosi estadísticament significatius, entre el 4 i 5% aproximadament, a les TC posteriors. Aquestes variacions semblen inferiors per als pacients de 3DCRT. Malgrat això, l'estudi d'evolució que compara els dos grups, taula 4.31, no indica diferent evolució entre els dos grups i mostra un augment de dosi per a totes les variables entre el 3% i el 5% a les TC posteriors.

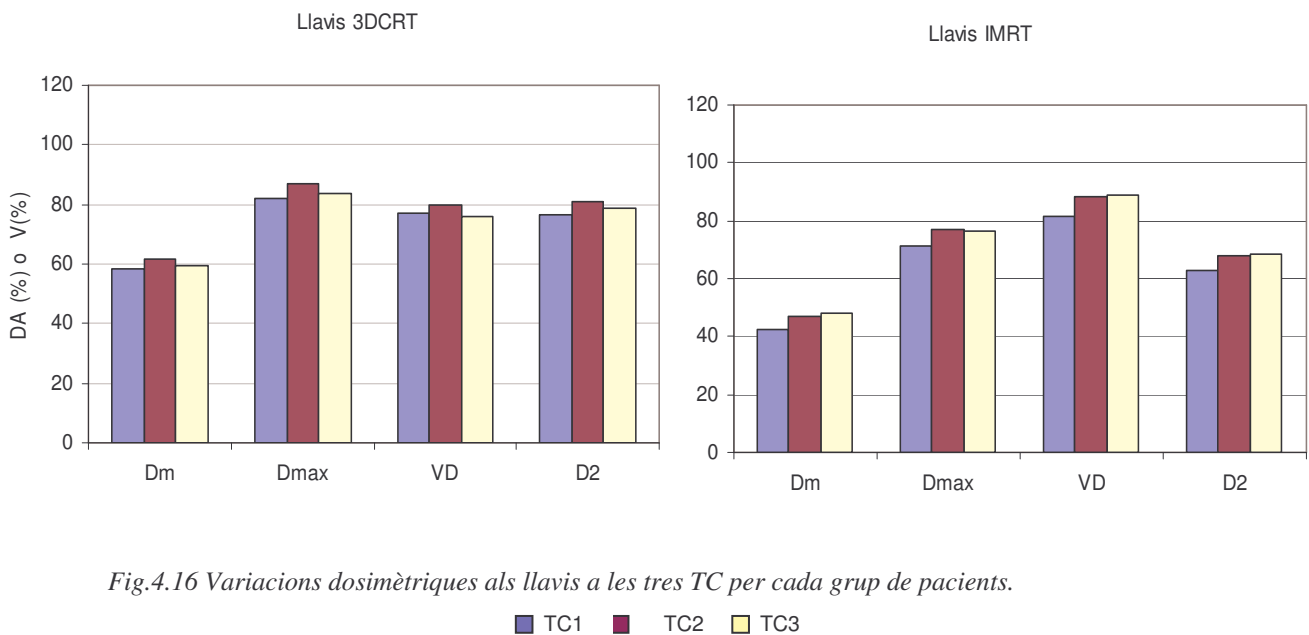


Fig.4.16 Variacions dosimètriques als llavis a les tres TC per cada grup de pacients.

■ TC1 ■ TC2 ■ TC3

Òrgan de risc: Llavis					
Grup de pacients		Mitjana aritmètica de cada grup			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=20Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC1	58.2	81.9	77.3	76.7
	TC2	61.6	86.9	79.6	80.9
	TC3	59.7	83.6	75.8	78.6
IMRT	TC1	42.4	71.4	81.5	63.1
	TC2	46.9	77.2	88.2	67.9
	TC3	48.3	76.3	88.6	68.4

Canvis de dosi absorbida					
Mitjana aritmètica de la diferència de cada grup.					
		p			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=20Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC2 - TC1	3.4 0.047	5.1 0.044	2.2 0.413	4.2 0.049
	TC3 - TC1	1.5 0.370	1.7 0.498	-1.5 0.572	1.9 0.374
IMRT	TC2 - TC1	3.8 0.003	5.1 0.001	5.7 0.01	3.7 0.009
	TC3 - TC1	5.3 0.001	4.2 0.009	6.1 0.006	4.1 0.003

Taula 4.30 Valors promig, per cada grup de pacients, de les variables dosimètriques corresponents als llavis i de les seves diferències a les TC posteriors.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients: Llavis				
	Diferència inicial 3DCRT i IMRT % D _{pres} o % V p	Interacció p	Evolució 3DCRT IMRT TC2 - TC1 TC3 - TC1 % D _{pres} o % V, p	
D _m	-14.4 0.052	0.147	Mateixa evolució 3.6 p < 0.001	3.6 p < 0.001
D _{màx}	-9.7 0.229	0.617	Mateixa evolució 5.1 p < 0.001	3.1 p = 0.032
V _{D=20Gy}	7.7 0.446	0.110	Mateixa evolució 4.1 p = 0.023	2.6 p = 0.144
D ₂	-13 0.121	0.499	Mateixa evolució 3.9 p = 0.002	3.1 p = 0.012

Taula 4.31 Comparació dels valors de les variables dosimètriques inicials corresponents als llavis i de l'evolució d'aquestes variables a les TC posteriors. En la comparació inicial, segona columna, les diferències negatives indiquen disminució de la variable del grup d'IMRT respecte al grup de 3DCRT i positives augment de la variable. La p d'interacció determina si l'evolució de la variable a les TC posteriors és igual o diferent en els dos grups. A la columna de la dreta es presenta l'evolució de cada variable respecte al valor inicial.

Mandíbula

Per aquesta estructura dosis superiors a 36 Gy s'associen a problemes dentals i mucositis mentre que valors per sobre de 70 Gy es relacionarien amb osteonecrosi. A la taula 4.32 i a la figura 4.17 s'observa que la dosi promig i el $V_{D=66\text{Gy}}$ són clarament inferiors en el grup d'IMRT, amb valors un 20% i un 11% més baixos respectivament, taula 4.33. La dosi màxima puntual és superior per als pacients d'IMRT en canvi el valor de D_2 és aproximadament un 2% més alt per al grup de 3DCRT. El valor de D_2 està al límit de la restricció dosimètrica imposada, el 100% de la dosi prescrita, que en la majoria de casos equival als 70 Gy, ja s'assoleix en el pla de tractament inicial. Aquest fet es degut a que la majoria de tumors de cap i coll sovint estan situats a zones envoltades per la mandíbula, la qual cosa fa molt difícil evitar la irradiació d'aquesta estructura. Moltes vegades gran part d'os mandibular és part del PTV.

En les TC posteriors el comportament dels dos grups és semblant amb augments de dosi estadísticament significatius però menors del 2% per les variables D_m , D_2 i $D_{m\text{àx}}$.

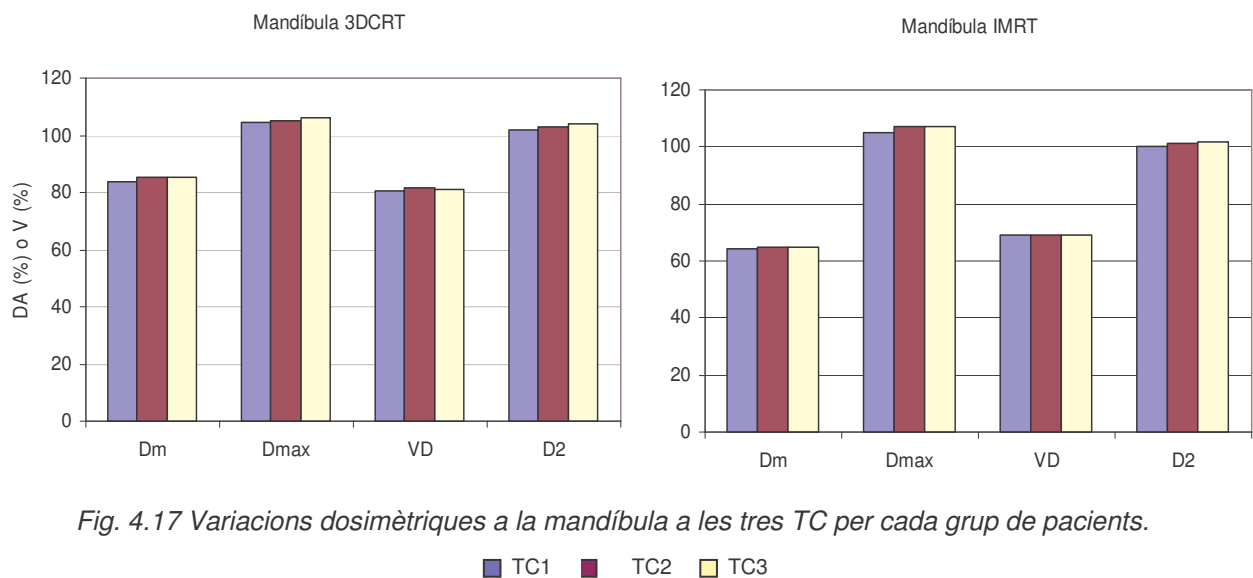


Fig. 4.17 Variacions dosimètriques a la mandíbula a les tres TC per cada grup de pacients.

■ TC1 ■ TC2 ■ TC3

Òrgan de risc: Mandíbula					
Grup de pacients		Mitjana aritmètica de cada grup			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=66Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC1	83.9	104.3	80.6	101.7
	TC2	85.4	105.3	81.5	103.1
	TC3	85.4	106.1	81	104
IMRT	TC1	64.3	105.2	69.2	100.2
	TC2	64.7	106.9	69.1	101
	TC3	64.9	107.1	69.2	101.9

Canvis de dosi absorbida					
Mitjana aritmètica de la diferència de cada grup					
		p			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=66Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC2 - TC1	1.5 0.053	1.0 0.003	0.94 0.338	1.42 0.002
	TC3 - TC1	1.5 0.049	1.9 <0.001	0.5 0.646	2.3 <0.001
IMRT	TC2 - TC1	0.5 0.445	1.7 <0.001	-0.1 0.895	0.8 0.148
	TC3 - TC1	0.6 0.293	1.9 <0.001	0 0.991	1.7 0.003

Taula 4.32 Valors promig, per cada grup de pacients, de les variables dosimètriques corresponents a la mandíbula i de les seves diferències a les TC posteriors.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients: Mandíbula				
	Diferència inicial 3DCRT i IMRT % D _{pres} o % V p	Interacció p	Evolució 3DCRT IMRT TC2 - TC1 TC3 - TC1 % D _{pres} o % V, p	
D _m	-20.3 < 0.001	0.513	Mateixa evolució 0.9 p = 0.062	1 p = 0.036
D _{màx}	1.2 0.473	0.399	Mateixa evolució 1.4 p < 0.001	1.9 p < 0.001
V _{D=66Gy}	-11.9 0.072	0.752	Mateixa evolució 0.3 p = 0.641	0.2 p = 0.791
D ₂	-1.9 0.327	0.685	Mateixa evolució 1.1 p = 0.005	2 p < 0.001

Taula 4.33 Comparació dels valors de les variables dosimètriques inicials corresponents a la mandíbula i de l'evolució d'aquestes variables a les TC posteriors. En la comparació inicial, segona columna, les diferències negatives indiquen disminució de la variable del grup d'IMRT respecte al grup de 3DCRT i positives augment de la variable. La p d'interacció determina si l'evolució de la variable a les TC posteriors és igual o diferent en els dos grups. A la columna de la dreta es presenta l'evolució de cada variable respecte al valor inicial.

Tronc

Cap pacient va rebre dosis superiors als 54 Gy en un volum superior a l'1% en cap de les tres TC ni amb cap de les dues tècniques. Superar aquesta restricció es relaciona amb la necrosi cerebral. En tots els casos el valor de la variable $V_{D=54Gy}$ ha estat zero, per la qual cosa aquesta variable no s'ha inclòs ni a les taules ni a les gràfiques.

S'ha estudiat el volum que supera els 36 Gy - aquesta dosi és la que s'associa a l'aparició de nàusees i vòmits - per tant limitar el volum que supera aquests valors de dosi pot reduir la incidència d'aquestes toxicitats, RTOG 522 (2005). Com es pot apreciar a la taula 4.34, el valor d'aquesta variable ha estat molt per sota de la restricció prescrita - no superar el 50% del volum - en els dos grups. Com s'observa a la figura 4.18, la resta de variables mostren valors superiors per al grup de 3DCRT. A la taula 4.35 s'aprecia que la $D_{m\grave{a}x}$ i D_2 són respectivament un 14.5% i 16.6% inferiors en el grup d'IMRT. En les gràfiques la D_m també és inferior per als pacients tractats amb IMRT però, aquesta diferència no ha resultat estadísticament significativa en la prova d'interacció.

A diferència de la resta de variables, el V_{36Gy} mostra un comportament diferent estadísticament significatiu entre les dues tècniques a la TC3, amb un augment de la dosi del 4.4% per al grup de 3DCRT i una disminució del 0.6% per al grup d'IMRT.

Donat el baix valor de totes les variables aquestes variacions a les TC successives tenen poca rellevància clínica. Els casos amb pacients amb càncer de la nasofaringe serien aquells en què es podria veure una afectació clínica més important.

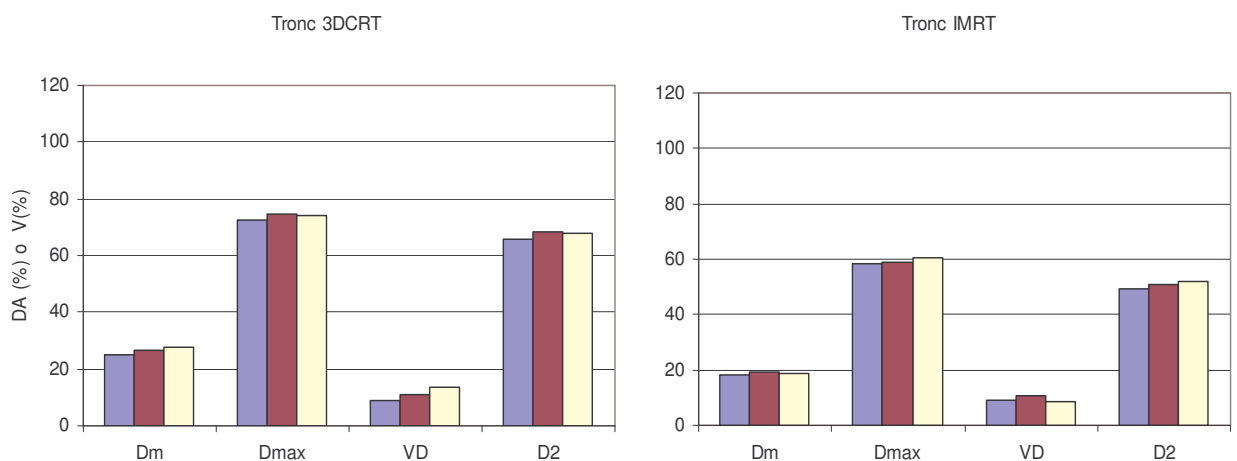


Fig.4.18 Variacions dosimètriques al tronc a les tres TC per cada grup de pacients.

■ TC1 ■ TC2 ■ TC3

Òrgan de risc: Tronc					
Grup de pacients		Mitjana aritmètica de cada grup			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=36Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC1	25.3	72.6	9.1	65.8
	TC2	26.6	74.8	10.7	68.3
	TC3	27.9	74.3	13.5	67.7
IMRT	TC1	18.1	58.4	9.4	49.3
	TC2	19.2	59.1	10.6	50.7
	TC3	18.6	60.7	8.7	52.0

Canvis de dosi absorbida					
Mitjana aritmètica de la diferència de cada grup					
		p			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=36Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC2 - TC1	1.3 0.216	2.2 0.234	1.6 0.271	2.5 0.175
	TC3 - TC1	2.7 0.012	1.7 0.352	4.4 0.003	2.0 0.291
IMRT	TC2 - TC1	1.1 0.201	0.7 0.767	1.3 0.392	1.4 0.475
	TC3 - TC1	0.6 0.506	2.4 0.301	-0.6 0.672	2.6 0.171

Taula 4.34 Valors promig, per cada grup de pacients, de les variables dosimètriques corresponents al tronc i de les seves diferències a les TC posteriors.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients: Tronc					
	Diferència inicial 3DCRT i IMRT % D _{pres} o % V		Interacció p	Evolució 3DCRT IMRT TC2 - TC1 TC3 - TC1 % D _{pres} o % V, p	
		p			
D _m	-8 0.141		0.242	Mateixa evolució 1.2 p = 0.083	
				1.5 p = 0.032	
D _{màx}	-14.5 0.02		0.772	Mateixa evolució 1.3 p = 0.383	
				2.1 p = 0.173	
				Diferent evolució	
V _{D=36Gy}	0.22 0.966		0.038	3DCRT 1.6 p = 0.321 4.4 p = 0.007	IMRT 1.3 p = 0.879 -0.6 p = 0.017
D ₂	-16.6 0.01		0.8	Mateixa evolució 1.9 p = 0.171	
				2.4 p = 0.085	

Taula 4.35 Comparació dels valors de les variables dosimètriques inicials corresponents al tronc i de l'evolució d'aquestes variables a les TC posteriors. En la comparació inicial, segona columna, les diferències negatives indiquen disminució de la variable del grup d'IMRT respecte al grup de 3DCRT i positives augment de la variable. La p d'interacció determina si l'evolució de la variable a les TC posteriors és igual o diferent en els dos grups. A la columna de la dreta es presenta l'evolució de cada variable respecte al valor inicial.

Sistema nerviós central

El volum que supera la dosi absorbida de 54 Gy és zero en tots els casos, taula 4.36 i figura 4.19. Es considera que el tractament pot produir mal de cap quan un 10% del volum del sistema nerviós central supera els 54 Gy.

Els valors de D_m són baixos - menors al 65% de la dosi prescrita- ja que aquesta estructura solament es veu compromesa en tractaments de tumors localitzats a la nasofaringe, en el nostre estudi solament hi ha tres pacient amb el tumor en aquesta localització, un en el grup de 3DCRT i els altres dos en el d'IMRT.

A la taula 4.37 s'observa que la $D_{m\max}$ és un 20% inferior en el grup d'IMRT, la D_m i D_2 també són menors per als pacients tractats amb modulada però la diferència no ha estat significativa.

Els dos grups evolucionen de forma similar mostrant petits augments de dosi menors del 2% a les TC posteriors.

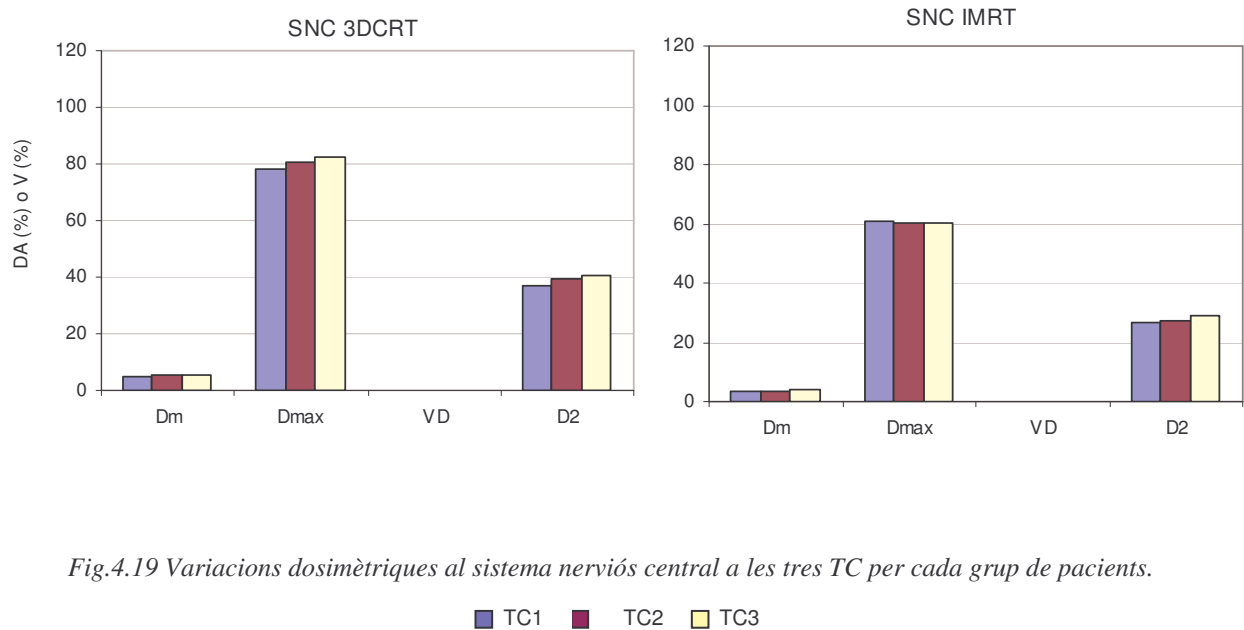


Fig.4.19 Variacions dosimètriques al sistema nerviós central a les tres TC per cada grup de pacients.

■ TC1 ■ TC2 ■ TC3

Òrgan de risc: Sistema nerviós central					
Grup de pacients		Mitjana aritmètica de cada grup			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=54Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC1	5.0	78.2	0	36.9
	TC2	5.4	80.9	0	39.1
	TC3	5.6	82.4	0	40.9
IMRT	TC1	3.6	60.7	0	26.7
	TC2	3.8	60.4	0	27.5
	TC3	4.1	60.3	0	28.9
Canvis de dosi absorbida					
Mitjana aritmètica de la diferència de cada grup.					
		p			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=54Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC2 - TC1	0.4 0.018	2.7 0.028	0.0 0.205	2.2 0.022
	TC3 - TC1	0.7 <0.001	4.2 <0.001	0 0.199	4.0 <0.001
IMRT	TC2 - TC1	0.2 0.444	-0.4 0.873	0.0 0.904	0.8 0.431
	TC3 - TC1	0.5 0.028	-0.4 0.849	0.0 0.242	2.2 0.037

Taula 4.36 Valors promig, per cada grup de pacients, de les variables dosimètriques corresponents al sistema nerviós central i de les seves diferències a les TC posteriors.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients: Sistema nerviós central				
	Diferència inicial 3DCRT i IMRT % D _{pres} o % V p	Interacció p	Evolució 3DCRT IMRT TC2 - TC1 TC3 - TC1 % D _{pres} o % V, p	
D _m	-1.3 0.214	0.626	Mateixa evolució 0.3 p = 0.056	0.5 p < 0.001
D _{màx}	-20.1 0.016	0.245	Mateixa evolució 1 p = 0.494	1.6 p = 0.267
V _{D=54Gy}	0.03 0.272	0.581	Mateixa evolució 0 p = 0.971	0 p = 0.193
D ₂	-11.3 0.183	0.441	Mateixa evolució 1.4 p = 0.055	3 p < 0.001

Taula 4.37 Comparació dels valors de les variables dosimètriques inicials corresponents al sistema nerviós central i de l'evolució d'aquestes variables a les TC posteriors. En la comparació inicial, segona columna, les diferències negatives indiquen disminució de la variable del grup d'IMRT respecte al grup de 3DCRT i positives augment de la variable. La p d'interacció determina si l'evolució de la variable a les TC posteriors és igual o diferent en els dos grups. A la columna de la dreta es presenta l'evolució de cada variable respecte al valor inicial.

Ulls

Com s'aprecia a les taules 4.38 i 4.40, i a la figura 4.20 els valors de les variables dosimètriques són baixos per a les dues tècniques, i en cap cas se supera la dosi absorbida de 50 Gy que equival a un percentatge del 70% per als tractament d'IMRT amb dosi prescrita de 70 Gy. La restricció dosimètrica s'ha prescrit a l'ull i no a les seves estructures, així i tot tampoc es superen valors per sobre dels quals es podria presentar alguna toxicitat com cataractes, si el cristal·lí rep dosis per sobre els 6-10 Gy que percentualment equival a 8.5%-14%, retinopatia si la dosi a la retina supera els 30-35 Gy o keratitis per sobre dels 30-50 Gy.

Els canvis en els valors de les variables estudiades a les TC posteriors són petits i, pràcticament sempre, no han estat estadísticament significatius. S'observa que els valors de dosi rebuda als ulls és molt baix amb les dues tècniques malgrat s'aprecien dosis lleugerament superiors per la tècnica d'IMRT.

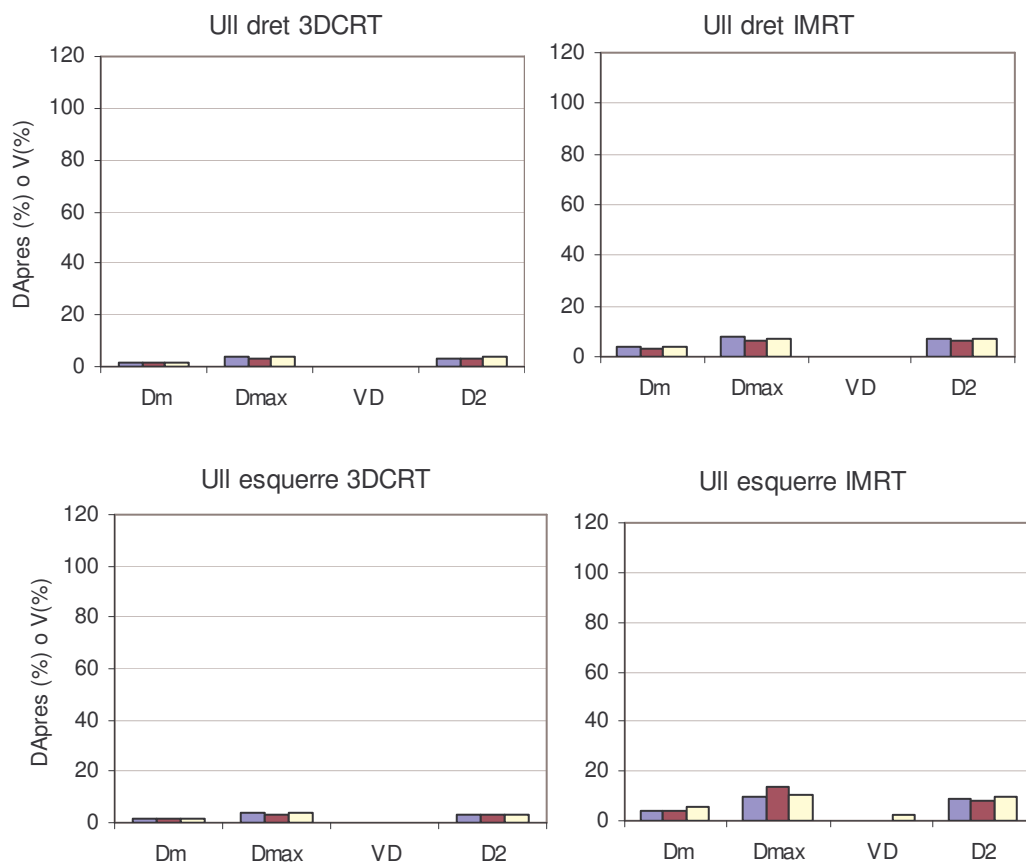


Fig. 4.20 Variacions dosimètriques als ulls a les tres TC per cada grup de pacients.

■ TC1, ■ TC2, ■ TC3

Òrgan de risc: Ull dret					
Grup de pacients		Mitjana aritmètica de cada grup			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=50Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC1	1.9	3.7	0	3.4
	TC2	1.7	2.9	0	2.9
	TC3	1.9	3.9	0	3.5
IMRT	TC1	3.7	7.8	0	7.1
	TC2	3.4	6.7	0	6.3
	TC3	4.2	7.1	0	6.8

Canvis de dosi absorbida					
		Mitjana aritmètica de la diferència de cada grup			
		p			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=50Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC2 - TC1	-0.1 0.255	-0.8 0.238	0	-0.5 0.225
	TC3 - TC1	0 1.000	0.2 0.740	0	0.1 0.729
IMRT	TC2 - TC1	-0.4 0.531	-0.9 0.098	0	-0.7 0.086
	TC3 - TC1	-0.5 0.443	-0.5 0.394	0	-0.2 0.626

Taula 4.38. Valors promig, per cada grup de pacients, de les variables dosimètriques corresponents a l'ull dret i de les seves diferències a les TC posteriors.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients: Ull dret				
	Diferència inicial 3DCRT i IMRT % D _{pres} o % V p	Interacció p	Evolució 3DCRT IMRT TC2 - TC1 TC3 - TC1 % D _{pres} o % V, p	
D _m	2 0.408	0.554	Mateixa evolució -0.3 p = 0.452	0.3 p = 0.451
D _{màx}	3.8 0.373	0.989	Mateixa evolució -0.9 p = 0.046	-0.2 p = 0.708
V _{D=50Gy}	Tots els valors són zero	-	Mateixa evolució -	-
D ₂	3.5 0.393	0.878	Mateixa evolució -0.6 p = 0.095	-0.1 p = 0.758

Taula 4.39 Comparació dels valors de les variables dosimètriques inicials corresponents a l'ull dret i de l'evolució d'aquestes variables a les TC posteriors. En la comparació inicial, segona columna, les diferències negatives indiquen disminució de la variable del grup d'IMRT respecte al grup de 3DCRT i positives augment de la variable. La p d'interacció determina si l'evolució de la variable a les TC posteriors és igual o diferent en els dos grups. A la columna de la dreta es presenta l'evolució de cada variable respecte al valor inicial.

Òrgan de risc: Ull esquerre					
Grup de pacients		Mitjana aritmètica de cada grup			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=50Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC1	1.8	3.9	0	3.3
	TC2	1.7	3.1	0	3.0
	TC3	1.8	4.1	0	3.5
IMRT	TC1	4.3	9.8	0	8.6
	TC2	4.2	13.6	0.12	8.4
	TC3	5.7	10.6	2.41	9.9
Canvis de dosi absorbida					
Mitjana aritmètica de la diferència de cada grup:					
		p			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=50Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC2 - TC1	-0.1 0.106	-0.9 0.169	0	-0.4 0.330
	TC3 - TC1	-0.0 0.762	0.2 0.805	0	0.2 0.582
IMRT	TC2 - TC1	-0.2 0.88	3.6 0.324	0.1 0.949	-0.4 0.837
	TC3 - TC1	1.3 0.320	0.6 0.872	2.4 0.183	1.0 0.581

Taula 4.40 Valors promig, per cada grup de pacients, de les variables dosimètriques corresponents a l'ull esquerre i de les seves diferències a les TC posteriors.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients: Ull esquerre					
	Diferència inicial 3DCRT i IMRT		Interacció p	Evolució 3DCRT IMRT TC2 -TC1 TC3-TC1	
		p			p
D _m	2.9 0.370		0.569	Mateixa evolució -0.2 p = 0.823	0.7 p = 0.333
D _{màx}	7.5 0.231		0.495	Mateixa evolució 1.6 p = 0.438	0.4 p = 0.847
V _{D=50Gy}	0.8 0.375		0.455	Mateixa evolució 0.1 p = 0.940	1.4 p = 0.190
D ₂	5.6 0.305		0.894	Mateixa evolució -0.4 p = 0.717	0.7 p = 0.531

Taula 4.41 Comparació dels valors de les variables dosimètriques inicials corresponents a l'ull esquerre i de l'evolució d'aquestes variables a les TC posteriors. En la comparació inicial, segona columna, les diferències negatives indiquen disminució de la variable del grup d'IMRT respecte al grup de 3DCRT i positives augment de la variable. La p d'interacció determina si l'evolució de la variable a les TC posteriors és igual o diferent en els dos grups. A la columna de la dreta es presenta l'evolució de cada variable respecte al valor inicial.

Oïdes

A les taules 4.42 i 4.44 s'observa que els valors de les variables dosimètriques són baixos. Per aquesta variable els valors de les taules, a primera vista, semblen contradictoris per als dos grups; ja que per una banda es compleix la restricció de dosi $D_2 < 50$ Gy, el percentatge de dosi que equival als 50 Gy és 71%, en canvi, els valors de la variable V_{50Gy} que haurien de ser zero no ho són. Això és degut al fet que el valor de la dosi absorbida les oïdes és molt dependent de la localització del tumor primari, solament en els casos de tumors situats a la nasofaringe, on els feixos d'irradiació han de cobrir les zones més cranials, s'observen dosis altes en aquests òrgans de risc. Les dades de les taules mostren els valors promitjos per a tot el grup sense diferenciar la localització del tumor primari. En aquest estudi hi ha tres pacients amb tumors a la nasofaringe, un en el grup de 3DCRT i els altres dos en el grup d'IMRT. Analitzant individualment la dosi a les oïdes es confirma que aquests tres pacients són els únics casos que superen la tolerància de dosi prescrita amb prioritat baixa i fan augmentar el percentatge promig del grup. El valor de V_{50Gy} és zero per a tots els pacients excepte per als tres amb el tumor primari localitzat a la nasofaringe, amb la qual cosa els canvis d'aquesta variable estan representant únicament diferències en aquests tres pacients a les TC posteriors i no reflecteixen el comportament del grup.

En la resta de variables dosimètriques estudiades, els dos grups es comporten de manera similar amb discrets augments de dosi a mesura que avança el tractament.

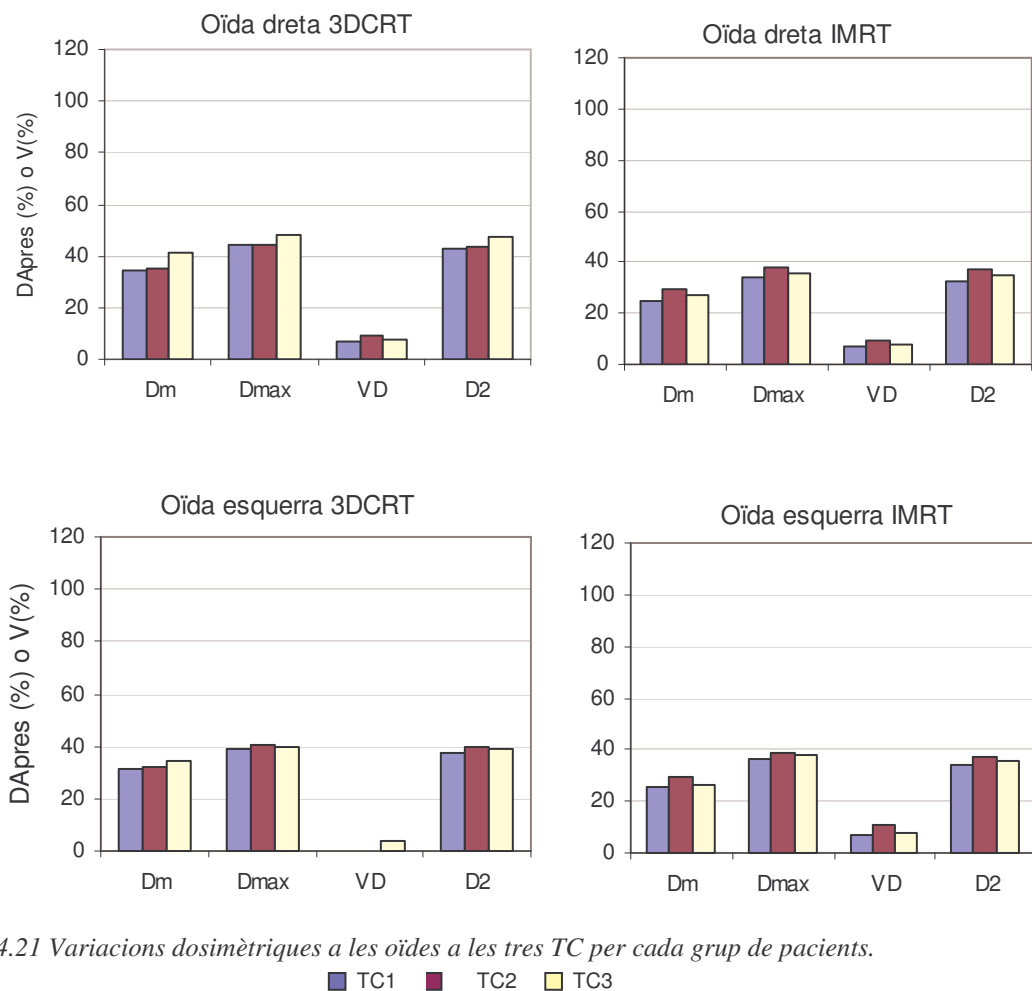


Fig. 4.21 Variacions dosimètriques a les oïdes a les tres TC per cada grup de pacients.

■ TC1 ■ TC2 ■ TC3

Òrgan de risc: Oïda dreta					
Grup de pacients		Mitjana aritmètica de cada grup			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=50Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC1	34.3	44.4	6.70	42.8
	TC2	35.5	44.4	9.10	43.3
	TC3	41.5	48.3	7.50	47.6
IMRT	TC1	24.8	34.3	6.7	32.7
	TC2	29.5	38.3	9.1	36.9
	TC3	26.8	35.9	8.1	34.5

Canvis de dosi absorbida					
Mitjana aritmètica de la diferència de cada grup					
		p			
		D _m (% D _{pres})	D _{màx} (% D _{pres})	V _{D=50Gy} (% V _{total})	D ₂ (% D _{pres})
3DCRT	TC2 - TC1	1.2 0.759	0.0 0.991	2.4 0.207	0.5 0.868
	TC3 - TC1	7.3 0.031	3.9 0.185	0.8 0.675	4.9 0.105
IMRT	TC2 - TC1	4.7 0.017	4.0 0.039	2.5 0.363	4.2 0.030
	TC3 - TC1	2.0 0.330	1.6 0.564	1.4 0.605	1.8 0.425

Taula 4.42 Valors promig, per cada grup de pacients, de les variables dosimètriques corresponents a l'oïda dreta i de les seves diferències a les TC posteriors.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients: Oïda dreta				
	Diferència inicial 3DCRT i IMRT % D _{pres} o % V p	Interacció p	Evolució 3DCRT TC2 - TC1 TC3 - TC1 % D _{pres} o % V, p	IMRT
D _m	-8.7 0.460	0.085	Mateixa evolució 3.4 p = 0.119	4.8 p = 0.027
D _{màx}	-9 0.516	0.164	Mateixa evolució 2.4 p = 0.218	2.7 p = 0.164
V _{D=50Gy}	1.5 0.873	0.974	Mateixa evolució 2.7 p = 0.162	1.2 p = 0.513
D ₂	-9.1 0.499	0.145	Mateixa evolució 2.8 p = 0.162	3.3 p = 0.089

Taula 4.43 Comparació dels valors de les variables dosimètriques inicials corresponents a l'oïda dreta i de l'evolució d'aquestes variables a les TC posteriors. En la comparació inicial, segona columna, les diferències negatives indiquen disminució de la variable del grup d'IMRT respecte al grup de 3DCRT i positives augment de la variable. La p d'interacció determina si l'evolució de la variable a les TC posteriors és igual o diferent en els dos grups. A la columna de la dreta es presenta l'evolució de cada variable respecte al valor inicial.

Òrgan de risc: Oïda esquerra					
Grup de pacients		Mitjana aritmètica de cada grup			
		D_m (% D_{pres})	$D_{m\grave{a}x}$ (% D_{pres})	$V_{D=50Gy}$ (% V_{total})	D_2 (% D_{pres})
3DCRT	TC1	31.2	38.8	0.0	37.7
	TC2	31.9	40.4	0.0	39.4
	TC3	34.3	39.6	3.8	38.6
IMRT	TC1	25.8	36.1	7.3	34.4
	TC2	29.6	38.9	10.8	37.1
	TC3	26.1	37.6	7.4	35.5

Canvis de dosi absorbida					
Mitjana aritmètica de la diferència de cada grup					
		p			
		D_m (% D_{pres})	$D_{m\grave{a}x}$ (% D_{pres})	$V_{D=50Gy}$ (% V_{total})	D_2 (% D_{pres})
3DCRT	TC2 - TC1	0.9 0.759	1.6 0.651	0.0 1	1.8 0.591
	TC3 - TC1	3.1 0.180	0.8 0.826	3.8 0.199	0.9 0.782
IMRT	TC2 - TC1	3.7 0.137	2.8 0.113	3.6 0.300	2.7 0.160
	TC3 - TC1	0.2 0.900	1.5 0.420	0.2 0.961	1.1 0.589

Taula 4.44 Valors promig, per cada grup de pacients, de les variables dosimètriques corresponents a l'oïda esquerra i de les seves diferències a les TC posteriors.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients: Oïda esquerra				
	Diferència inicial 3DCRT i IMRT % D_{pres} o % V p	Interacció p	Evolució 3DCRT IMRT TC2 - TC1 TC3 - TC1 % D_{pres} o % V , p	
D_m	-4.1 0.739	0.236	Mateixa evolució 2.6 p = 0.181	1.7 p = 0.380
$D_{m\grave{a}x}$	-1.3 0.928	0.878	Mateixa evolució 2.6 p = 0.209	1.3 p = 0.528
$V_{D=50Gy}$	8.7 0.281	0.317	Mateixa evolució 2.2 p = 0.401	1.9 p = 0.461
D_2	-2 0.885	0.902	Mateixa evolució 2.7 p = 0.199	1.2 p = 0.583

Taula 4.45 Comparació dels valors de les variables dosimètriques inicials corresponents a l'oïda esquerra i de l'evolució d'aquestes variables a les TC posteriors. En la comparació inicial, segona columna, les diferències negatives indiquen disminució de la variable del grup d'IMRT respecte al grup de 3DCRT i positives augment de la variable. La p d'interacció determina si l'evolució de la variable a les TC posteriors és igual o diferent en els dos grups. A la columna de la dreta es presenta l'evolució de cada variable respecte al valor inicial.

Volum comprès dins la zona de tractament

Com s'aprecia a les taules 4.46, 4.47 i a la figura 4.22 en aquest volum solament s'han estudiat tres variables la D_m i les dues que caracteritzen les dosis màximes $D_{m\grave{a}x}$ i D_2 . La D_m és un 13.5% inferior en els tractaments d'IMRT respecte al grup de 3DCRT. En canvi la $D_{m\grave{a}x}$ és un 6.7% superior per als pacients d'IMRT. Aquest resultat s'explica per què aquest volum comprès dins l'àrea de tractament conté tant OAR com PTV. Com s'ha vist anteriorment, els PTV reben dosis superiors en el grup de pacients tractats amb IMRT, per aquest motiu la $D_{m\grave{a}x}$ és superior. En canvi, la D_m és inferior perquè amb la tècnica d'IMRT la distribució de dosi s'ajusta a la forma del PTV aconseguint una reducció important de la dosi fora dels límits dels PTV.

Els dos grups evolucionen de la mateixa forma presentant petits augments de dosi, menors al 2%, però estadísticament significatius dins l'àrea de tractament.

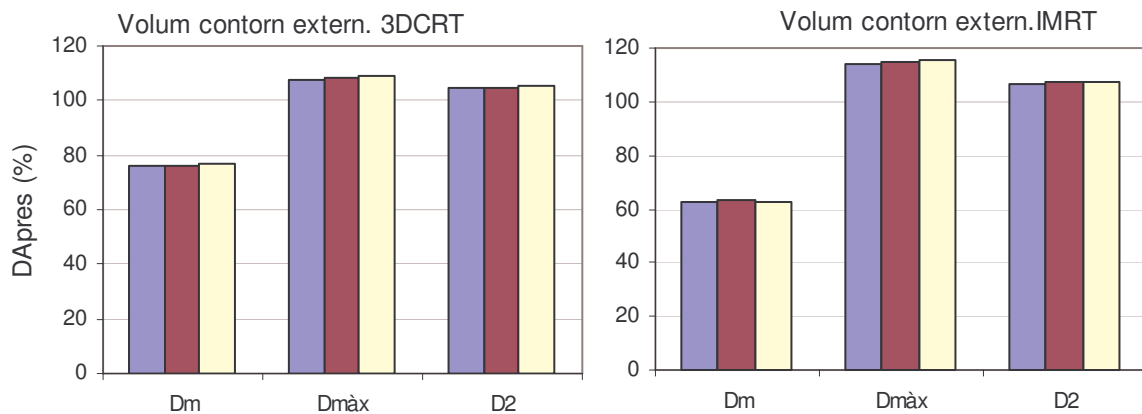


Fig. 4.22 Variacions dosimètriques al volum comprès dins el contorn extern limitat a la zona de tractament a les tres TC per cada grup de pacients.

■ TC1 ■ TC2 ■ TC3

Analitzant els casos individualment es van detectar dos pacients del grup de 3DCRT amb disminucions de pes superiors al 10% i 15%. Aquests mateixos pacients van patir disminucions del volum dins l'àrea de tractament també superiors al 10%. Malgrat això, l'augment de les variables, D_m i D_2 , per aquests pacients en aquesta zona va ser inferior al 5% i 2% respectivament.

En el grup d'IMRT cap pacient va patir pèrdues de pes superiors al 10%, però un pacient va tenir un augment de pes superior al 10%. Dos pacients van presentar canvis del volum delimitat dins l'àrea de tractament superiors al 10%. Un va ser el pacient que va augmentar de pes, en aquest cas el volum dins l'àrea tractada va augmentar un 12% i les variables D_m i la D_2 en aquesta zona van disminuir un 2% i un 1% respectivament. Un segon pacient va mostrar una disminució superior al 15% del volum dins l'àrea de tractament, per aquest pacient la D_m va augmentar un 3.3% i la D_2 en 1%.

Aquests resultats apunten cap a una relació entre la variació de la dosi absorbida dins l'àrea de tractament i la variació de pes. Malgrat això la prova de correlació entre aquestes dos variables no va resultar estadísticament significativa.

Òrgan de risc: Volum comprès dins el contorn extern limitat a la zona de tractament				
Grup de pacients		Mitjana aritmètica de cada grup		
		D_m (% D_{pres})	$D_{m\grave{a}x}$ (% D_{pres})	D_2 (% D_{pres})
3DCRT	TC1	75.9	107.3	104.3
	TC2	76.4	108.0	104.8
	TC3	76.5	108.8	105.3
IMRT	TC1	62.4	113.7	106.3
	TC2	63.1	114.9	107.1
	TC3	62.9	115.2	107.5

Canvis de dosi absorbida				
		Mitjana aritmètica de la diferència de cada grup		
		D_m (% D_{pres})	$D_{m\grave{a}x}$ (% D_{pres})	D_2 (% D_{pres})
3DCRT	TC2 - TC1	0.5 0.176	0.7 0.041	0.5 0.039
	TC3 - TC1	0.6 0.131	1.5 <0.001	1 <0.001
IMRT	TC2 - TC1	0.7 0.023	1.2 <0.001	0.9 <0.001
	TC3 - TC1	0.6 0.076	1.5 <0.001	1.2 <0.001

Taula 4.46 Valors promig, per cada grup de pacients, de les variables dosimètriques corresponents a volum comprès dins el contorn extern limitat a la zona de tractament i de les seves diferències a les TC posteriors.

Comparació valors inicial i evolució temporal dels dos grups de pacients: Volum comprès dins el contorn extern limitat a la zona de tractament			
	Diferència inicial 3DCRT i IMRT % D_{pres} o % V p	Interacció P	Evolució 3DCRT IMRT TC2 - TC1 TC3 - TC1 % D_{pres} o % V, p
D_m	-13.5 < 0.001	0.880	Mateixa evolució 0.6 p < 0.001
$D_{m\grave{a}x}$	6.7 < 0.001	0.531	Mateixa evolució 1 p < 0.001
D_2	2.1 < 0.001	0.491	Mateixa evolució 0.7 p < 0.001
			1.1 p < 0.001

Taula 4.47 Comparació dels valors de les variables dosimètriques inicials corresponents al volum comprès dins el contorn extern limitat a la zona de tractament i de l'evolució d'aquestes variables a les TC posteriors. En la comparació inicial, segona columna, les diferències negatives indiquen disminució de la variable del grup d'IMRT respecte al grup de 3DCRT i positives augment de la variable. La p d'interacció determina si l'evolució de la variable a les TC posteriors és igual o diferent en els dos grups. A la columna de la dreta es presenta l'evolució de cada variable respecte al valor inicial.

4.4 Anàlisi i discussió dels canvis anatòmics i dosimètrics

Fins aquí s'han estudiat els canvis anatòmics que pateixen els pacients amb CCC tractats amb RT convencional 3DCRT i amb IMRT, també s'ha analitzat la repercussió dosimètrica d'aquestes variacions sobre el tractament planificat inicialment. A continuació s'analitzen els resultats obtinguts i es comparen amb dades publicades per altres autors.

Les característiques generals dels estudis que s'han considerat en la comparació es resumeix en l'annex 2. Com s'explica en aquest annex, el paràmetre que s'ha utilitzat per poder fer la comparació és el percentatge de les variacions de les variables, pes, volum i dosi absorbida, respecte al seu valor inicial i per dia de tractament (dt). Per poder recalculer el valor de les variables en funció del paràmetre dt es va suposar que els canvis volumètrics i dosimètrics es produïen de manera lineal. Malgrat que aquesta aproximació no és del tot certa -per exemple Lee et al (2008) comproven que la disminució de volum de les paròtides s'ajusta millor a una corba hiperbòlica, amb un decreixement més important a la fase inicial de tractament, que a la simple aproximació lineal – és la hipòtesi més utilitzada en la bibliografia i l'única que es pot emprar amb les dades disponibles. Per altra banda, caracteritzar mitjançant una funció algebraica la reducció de volum dels PTV i dels òrgans de risc és una qüestió actualment no resolta per què requereix un nombre elevat de pacients i de TC durant el tractament. A més a més, la funció algebraica hauria de tenir en compte els processos biològics de repoblació i recuperació dels teixits durant la RT. Per aquests motius la comparació bibliogràfica s'ha d'entendre amb les seves limitacions; a nivell quantitatiu, el valor numèric específic, pot variar bastant en funció de la metodologia de cada estudi però la valoració qualitativa permet identificar tendències de les variables analitzades a mesura que el tractament avança.

La prescripció de la dosi en els dos grups de pacients en les fases del tractament estudiades en aquesta tesi - taules 4.1 i 4.2 -, és majoritàriament en el grup de 3DCRT de 54 Gy i en el grup d'IMRT de 70 Gy. Conseqüentment l'equivalència en dosi absoluta d'un increment de dosi d'1% representarà un increment de 0.7 Gy per als pacients del grup d'IMRT i de 0.54 Gy per als pacients del grup de 3DCRT.

Pes i volum del contorn extern

S'ha posat de manifest que els dos grups de pacients, 3DCRT i IMRT, presenten un comportament similar i experimenten una pèrdua progressiva de pes i del volum comprès dins de la zona de tractament. Les dues variables disminueixen de forma semblant, un 3% a la primera part del tractament i un 5% cap a la part final del tractament. Aquests valors corresponen a un percentatge de disminució de pes i de volum dins l'àrea de tractament de 0.2%/dt constant durant el tractament.

S'ha trobat correlació entre la disminució de pes i la disminució del volum comprès dins la zona de tractament. Això implica que el pes pot actuar com a factor pronòstic alhora d'identificar pacients que experimenten canvis importants en la zona de tractament. Aquests resultats coincideixen plenament amb l'estudi de Barker et al (2003) tant pel que fa a les variacions de pes com per a la variació del contorn extern i la seva correlació. Hansen et al (2006) reporta reduccions una mica superiors per al volum comprès dins la zona de tractament, 0.3%/dt, però cal tenir en compte que en el

seu estudi els pacients es varen seleccionar perquè la pèrdua de pes o la reducció del volum de la zona de tractament eren evidents, cosa que no s'ha fet en aquest estudi. Ahn et al (2010) obtenen reduccions del contorn extern del 0.3%/dt a l'alçada de l'isocentre.

En l'anàlisi dosimètric s'observa un augment discret, del 2%, de la dosi absorbida dins l'àrea de tractament en els dos grups. Inclús en pacients que pateixen canvis de volum superiors al 15% l'augment de dosi és inferior al 5%. No s'ha pogut comparar aquest resultat amb la bibliografia ja que cap dels autors anteriors va estudiar la variació dosimètrica d'aquesta variable. Aquest increment de la dosi absorbida dins el volum irradiat és conseqüència de la variació del propi volum comprès dins l'àrea de tractament. La disminució d'aquest volum, per una banda implica petites variacions en la distància entre la font d'irradiació i la superfície del pacient, en el cas d'aprimament correspondria a un increment de la distància a la pell i per tant a una disminució de la dosi, i per altra banda la disminució del gruix de teixit que es travessa comporta augment de la dosi absorbida. A conseqüència de què les variacions anatòmiques mesurades són petites i que aquests dos efectes es contraposen l'increment de la variació de dosi dins del volum irradiat és discreta.

Malgrat s'ha trobat correlació entre el volum comprès dins l'àrea de tractament i el pes, la correlació entre la variació de pes i la variació de la dosi absorbida dins l'àrea de tractament no ha resultat estadísticament significativa.

Volums de tractament

S'ha posat de manifest que els volums de tractament dels dos grups de pacients es comporten de forma similar, presentant reduccions progressives de volum a les TC posteriors, entre el 6% a la TC2 i 12% a la TC3 en funció del PTV.

La pèrdua de volum s'evidencia a la TC2, es a dir a la primera part del tractament. Aquest resultat coincideix amb l'estudi de Bhide et al (2010) que observa que les variacions en els volums de tractament es detecten en la primera part del tractament.

La comparació numèrica d'aquests resultats amb els d'altres treballs és difícil perquè depèn en gran mesura de com s'han delimitat els volums a les TC successives. Alguns estudis no detallen aquest aspecte. Si suposem una pèrdua de volum constant, la disminució de volum mesurada correspon a un decreixement de 0.35%/dt per al GTV i de 0.5%/dt per al PTV3. Comparant amb l'estudi de Hansen et al (2006), on els volums es van delimitar utilitzant el mateix criteri que en aquesta tesi, el volum que equival al nostre PTV3 presenta una reducció del 0.4%/dt, valor molt similar al nostre resultat.

Per als tres volums delimitats s'ha posat de manifest una diferència, estadísticament significativa, en el comportament de la variable V_{100} , volum cobert per la dosi absorbida prescrita, entre els dos grups de pacients. El valor d'aquesta variable a les TC posteriors augmenta per al grup de 3DCRT assegurant la bona cobertura del volum a mesura que el tractament avança, en canvi, per al grup de pacients d'IMRT el valor de la variable disminueix per als PTV3 i GVT, per al PTV1 es manté. Aquest resultat indica un major risc de la tècnica d'IMRT en front la 3DCRT de reduir la cobertura de dosi als volums de tractament davant de canvis anatòmics. Aquest comportament ve determinat pels alts gradients de dosi que presenten les distribucions d'IMRT per tal d'adaptar-se a la forma dels PTV.

En la mateixa línia la variable D_{95} - la reducció de la qual també indicaria pèrdua de la cobertura de dosi als PTV- els valors de les taules 4.15 i 4.17 indiquen reduccions aproximades del 3% (2 Gy), estadísticament significatives per als PTV3 i PTV1 del grup d'IMRT en la primera part del tractament, que no s'aprecien al grup de 3DCRT. En el test d'interacció- és on s'aprecia la diferència de comportament entre les dues tècniques- la variable D_{95} mostra un valor de la p d'interacció molt pròxim a la significança estadística, 0.061 i 0.06 per PTV3 i PTV1 respectivament.

La resta de variables dosimètriques han mostrat un comportament similar als dos grups de pacients amb un augment progressiu a les TC posteriors de les dosis absorbides màximes dins els volums de tractament i una disminució de les dosis mínimes.

La comparació numèrica dels resultats dosimètrics amb altres autors és complexa pel fet que les variables depenen fortament del volum on s'ha prescrit la dosi absorbida. A més a més com es pot observar a l'annex 2, són pocs els estudis que han avaluat les variacions dosimètriques en els PTV. En tot cas, la comparació qualitativa indica disminució en la cobertura dels PTV i per tant d'homogeneïtat de la dosi dins els PTVs, aquests resultats coincideixen amb els publicats per Hansen et al (2006), Bhide et al (2010) i Ahn et al (2010).

Òrgans de risc

Medul·la

La restricció V_{48} no es supera en cap de les dues tècniques de tractament. Les dosis màximes presenten augments discrets, d'un 4% en els dos grups, equivalen a 2 i 2.8 Gy per al grup de 3DCRT i IMRT respectivament. Aquests valors són semblants als publicats per Ahn et al (2010) i lleugerament inferiors als publicats per Han et al (2010).

Paròtides

Les paròtides són els únics òrgans de risc que pateixen disminució de volum. La reducció de volum mesurada està entre el 18% i 32% per les paròtides ipsilaterals i entre el 20% i 32% a les paròtides contralaterals a les TC2 i TC3 respectivament. Aquesta pèrdua de volum es produeix de manera progressiva a mesura que el tractament avança i en els dos grups de pacients de forma similar. Representa una disminució de volum per dia de tractament de 1.2%/dt en la primera part del tractament i de 1.3%/dt en la part final per a les dues paròtides.

Tenint en compte les limitacions de la comparació bibliogràfica que s'han comentat anteriorment, observem que els percentatges de disminució de volum de les paròtides que obtenim en el treball es troben dins el rang de valors publicats per altres autors. Per exemple Bhide et al (2009) reporta una disminució d'1.4%/dt, Hansen et al (2006) mesura una reducció d'1%/dt, però en el seu estudi solsament es fa una TC a la sessió 19 i no s'identifiquen les paròtides per ipsilateral i contralateral sinó per dreta i esquerra. En la mateixa línia, Lee et al (2008) i Castadot et al (2010) reporten reduccions del 1%/dt, Han et al (2008) del 1.1% i Barker et al (2003) del 0.8%/dt.

L'estudi dosimètric determina que la D_m a les paròtides dels pacients del grup de 3DCRT és més d'un 30% superior respecte al grup de pacients d'IMRT. La restricció dosimètrica de no superar els 26 Gy en el 50% del volum en una de les paròtides solament es compleix en els pacients tractats amb IMRT. Aquestes dos dades posen de manifest l'evidència del benefici que la tècnica d'IMRT aporta per aquests òrgans.

En els dos grups de pacients es mesuren increments de dosi absorbida en les dues paròtides aquests són més importants a mesura que avança el tractament. A la TC3 els increments superen el 5% (0.2%/dt) i 6% (0.2%/dt) per la D_m i V_{26} a la paròtida ipsilateral i el 6% (0.2%/dt) i el 9% (0.4%/dt) a la contralateral respectivament. En dosi absoluta l'increment de D_m a les paròtides representa 4.6 Gy i 2.6 Gy al final del tractament per al grup d'IMRT i 3DCRT respectivament. Aquests valors són similars als reportats per Bhide et al (2009) i Ahn et al (2010) i lleugerament inferiors als obtinguts per Hansen et al (2006), 0.5%/dt i 0.6%/dt per D_m i V_{26} però, com ja s'ha comentat anteriorment, en el seu estudi els pacients es van seleccionar per pèrdua de pes o per reducció del tumor i en canvi en el nostre estudi no es va fer cap selecció prèvia de pacients.

La glotis

En aquest treball s'ha definit com un sol òrgan de risc que engloba les estructures situades a la línia mitja del coll inferior, la seva irradiació s'associa amb la disfàgia, és a dir, la dificultat de deglutir - és l'únic òrgan de risc de l'estudi on les dosis absorbides inicials són més altes en la tècnica d'IMRT que en la tècnica de 3DCRT. Això és degut a què amb la tècnica convencional aquesta zona s'irradia afegint dos camps anteroposteriors amb una protecció central, aquesta disposició de camps és susceptible als errors de posicionament i comporta el risc d'infradosificar o sobredosificar l'àrea d'unió de camps, per la qual cosa no és recomanable utilitzar-la en els casos que el tumor es situa en la zona posterior del coll inferior, per exemple tumors de laringe i hipofaringe. Amb la IMRT s'eviten aquests problemes però s'irradia tot el coll. En el nostre cas aquesta estructura, en els primers pacients d'IMRT, no es va delimitar inicialment sinó que es va fer retrospectivament i per tant no es va tenir en compte en el procés d'optimització. Considerant el treball de Feng et al (2007) - demostren que es poden aconseguir tractaments d'IMRT amb dosis acceptables a les estructures del coll sempre que es delimitin els òrgans i es tinguin en compte les restriccions dosimètriques en el procés d'optimització-, en els últims pacients introduïts en l'estudi la glotis es va delimitar inicialment i es va aconseguir optimitzar la dosi obtenint valors similars als de la 3DCRT.

La cavitat oral, llavis, mandíbula i tronc

Els valors de D_m amb la IMRT s'ha reduït respecte als valors obtingut amb la tècnica convencional un 25% per la cavitat oral, un 15% per als llavis, un 20% per la mandíbula i un 8% per al tronc encefàlic.

En l'estudi de la distribució de dosi a les TC successives s'han mesurat increments de dosi estadísticament significatius a la glotis, els llavis i la cavitat oral. En promig, aquests augments de dosi són petits, inferiors al 5%.

La causa de l'increment de dosi absorbida en aquestes estructures que no presenten variacions de volum, probablement és la disminució del volum comprès dins l'àrea de tractament. La majoria d'aquests òrgans han estat poc estudiats en la bibliografia disponible en el moment d'escriure aquesta tesi i no es pot fer una comparació dels resultats aquí obtinguts.

D'aquesta primera part del treball es poden resumir els següents resultats:

- Els pacients afectats de càncer de cap i coll tractats amb RT experimenten pèrdues de pes i de volum en la zona tractada independentment de la tècnica de tractament emprada. Les pèrdues de pes i del volum comprès dins l'àrea de tractament són petites entre el 3-5% en promig, per aquest motiu en la majoria de casos aquestes variacions no són advertides visualment pels tècnics de radioteràpia que administren el tractament diàriament. La dosi absorbida dins del volum irradiat augmenta discretament en un 2%.
- Hi ha correlació entre la variació de pes i la variació del volum comprès dins la zona de tractament. Monitoritzar el pes dels pacients pot ser una eina per identificar els pacients que pateixen reduccions del volum comprès dins la zona de tractament que no s'aprecien amb la inspecció visual.
- De les estructures delimitades solsament s'han mesurat disminucions importants de volum en els volums de tractament i en les paròtides. Aquestes variacions de volum van ser detectades en les imatges de TC successives, però van passar desapercebudes per als tècnics de tractament i per als metges especialistes que realitzen la revisió mèdica setmanal. Aquest resultat ens permet afirmar que el seguiment de les variacions anatòmiques dels pacients s'ha de quantificar mitjançant imatges mèdiques en 3D.
- Els volums de tractament han mostrat variacions dosimètriques estadísticament diferents entre el grup de 3DCRT i el d'IMRT. Mentre que en el grup de 3DCRT el volum de PTV cobert per la dosi prescrita s'ha incrementat a les TC posteriors assegurant la cobertura dosimètrica a mesura que el tractament avança. En el grup d'IMRT el percentatge de volum cobert per la dosi prescrita ha disminuït a les TC posteriors, compromentent la cobertura dels volums de tractament. S'ha posat de manifest que les variacions anatòmiques impliquen una pèrdua de la cobertura dosimètrica dels PTV en el grup d'IMRT.
- Dels dos òrgans de risc que poden presentar toxicitats més severes: la medul·la i el tronc, en els dos casos les dosis màximes són més elevades en el grup de 3DCRT.
- Les paròtides han estat els òrgans on les variables dosimètriques han presentat valors clarament inferiors - un 40% menor per V_{26Gy} - en el grup d'IMRT respecte al grup de 3DCRT, evidenciant el benefici que la tècnica modulada aporta en aquestes estructures. En l'estudi a les TC successives, les paròtides són els únics òrgans de risc que han presentat disminucions de volum estadísticament significatives. Aquesta reducció de volum ha estat similar en els dos grups amb una disminució progressiva de l'ordre del 20%

a la primera part del tractament i del 30% cap a la part final. Dosimètricament els dos grups han presentat increments de dosi progressius a mesura que el tractament avança.

- La cavitat oral, glotis, llavis i mandíbula, són òrgans que convencionalment no es delimitaven perquè la seva irradiació amb tècnica de 3DCRT es considerava inevitable. En aquest estudi s'han inclòs i s'ha mostrat que optimitzant les fluències dels camps d'IMRT es poden complir restriccions dosimètriques exigents que evitarien les toxicitats reportades per Feng et al (2007) i Rosenthal et al (2008). En l'estudi a les TC posteriors s'han determinat augments discrets de la dosi absorbida a mesura que el tractament avança.
- Hi ha òrgans de risc, que per la seva localització, la distribució de dosi i la seva posterior evolució en funció dels canvis anatòmics depenen fortament de la localització del tumor primari. Aquest és el cas dels oïdes, tronc i ulls que en promig reben dosis baixes però en el cas particular dels tumors situats a la nasofaringe són òrgans que han de ser atentament considerats.

Tots els resultats que s'han presentat en l'estudi són promitjos del grup, però en cap cas representen el comportament individual de cada pacient. Aquests resultats indiquen una tendència, però la validesa d'un tractament planificat durant tot el període que s'està administrant s'ha d'analitzar de forma individualitzada. A continuació, per al grup on s'ha utilitzat la tècnica d'IMRT, i amb l'objectiu d'identificar els pacients que podrien beneficiar-se d'una adaptació del tractament, s'analitzarà de forma individualitzada, la idoneïtat de la distribució dosimètrica inicial a les TC obtingudes durant el tractament.

4.5 Criteris de variabilitat. Adaptació del tractament

En aquest apartat es realitza un estudi específic del grup de pacients tractats amb la tècnica d'IMRT, l'objectiu és diferenciar les variables dosimètriques més sensibles als canvis anatòmics i així identificar els pacients que es podrien beneficiar d'una adaptació del tractament. Per cada pacient s'estudia si les diferències dosimètriques entre el pla de tractament inicial i el mateix pla calculat sobre les TC posteriors superen els criteris d'acceptabilitat definits en l'apartat 3.3.8 de la metodologia.

Els resultats es presenten separadament per als volums de tractament i per als òrgans de risc. Finalment es mostren alguns exemples de pacients en els quals es realitza l'adaptació del tractament inicial mitjançant la replanificació.

4.5.1 Volums de tractament

A la taula 4.48, per als volums de tractament, es mostra el rang de variació, en percentatge, de les diferències dels valors de les variables dosimètriques a les TC posteriors respecte al valor inicial. També s'indica per a cada volum de tractament el nombre de pacients en els quals les variacions superen els criteris d'acceptabilitat. De la taula se'n deriven els següents resultats:

- El PTV3 és el volum de tractament on s'han detectat més casos que no complirien el criteri d'acceptabilitat. El motiu principal és la reducció de més del 5% del volum cobert per la dosi prescrita, V_{100} , amb un 44% i 30% de pacients afectats a la TC2 i TC3 respectivament. Tenint en compte que no tots els pacients coincideixen a les dues TC, el nombre total d'afectats és nou que representen un 56% del pacients.
- El PTV1 presenta reduccions de V_{100} superiors al 5% en el 30% i 6% de pacients a les TC2 i TC3 respectivament. En total són sis pacients que representen el 38%. Tots aquests pacient coincideixen amb pacients que ja s'han identificat per reducció del V_{100} al PTV3.
- La D_{98} , dosi mínima no puntual, és la segona variable respecte al nombre de pacients que presenten disminucions de més del 5%, amb un 38% i 25% de pacients a les TC2 i TC3 respectivament, tant per al PTV3 com per al PTV1. Tenint en compte que en els dos PTV, dos dels pacients coincideixen a les dues TC, el nombre total de pacients implicats és de vuit, és a dir el 50% dels pacients. D'aquests vuit pacients, sis coincideixen en els dos volums.
- La D_{95} , mínima dosi que cobreix el 95% del volum, és la tercera variable que presenta més nombre de casos amb un 25% i un 19% de pacients afectats a les TC2 i TC3 per al PTV3. En total són sis pacients que coincideixen amb els identificats anteriorment pel decreixement de les variables V_{100} i D_{98} .
- Cap pacient presenta increments de dosi superiors al 10% en les variables D_m ni D_2 .

D'aquests resultats es deriva que el motiu principal que indica que cal replanificar un tractament és la pèrdua de cobertura de dosi absorbida en els PTV, i aquesta causa es detecta en un nombre més elevat de casos en la TC2 que en la TC3. Aquest resultat coincideix amb els resultats promitjos presentats en l'anàlisi descriptiu dels grups on també s'ha mesurat una disminució de cobertura dels volums de tractament en la primera fase que es recupera en alguns pacients a mesura que el tractament avança.

Pacients del grup d'IMRT											
PTV		V ₁₀₀		D ₉₅		D ₉₈		D _m		D ₂	
		Variació acceptada									
		-5%		-5%		-5%		+10%		+10%	
		R (%)	NC	R (%)	NC	R (%)	NC	R (%)	NC	R (%)	NC
GTV	TC2-TC1	-11.2, 0	2	-6.7, 2.7	2	-8.8, 2.7	3	-2.2, 2.5	0	-1, 2.5	0
	TC3-TC1	-9.2, 0.6	1(0)	-4.3, 3.4	1(0)	-5.1, 3.4	1(0)	-1.7, 2.7	0	0.7, 2.7	0
	Total pacients		3		3		4		0		0
PTV3	TC2-TC1	-29, 5.2	7	-19, 5.1	4	-27.9, 8.5	6	-4.1, 3.3	0	-1, 3.3	0
	TC3-TC1	-29.7, 5.1	5 (3)	-8, 5.3	3 (1)	-10.9, 8.3	4 (2)	-2.5, 3.4	0	-0.6, 2.6	0
	Total pacients		9		6		8		0		0
PTV1	TC2-TC1	-38.1, 26	5	-21.5, 1.8	3	-37, 1.8	6	-4, 2.2	0	-2, 2.4	0
	TC3-TC1	-9.1, 10.9	1(0)	-27.6, 0	2 (2)	-45.8, 0.2	4 (2)	-3.9, 1.9	0	-0.1, 2.3	0
	Total pacients		6		3		8		0		0

Taula 4.48 Rang (R) de variació, en %, de la diferència del valor de les variables dosimètriques a la TC2 i TC3 respecte al valor inicial de la TC1. NC: és el nombre de pacients que superen les variacions acceptades, el parèntesi indica el nombre de pacients que coincideixen en superar les variacions acceptades a les dues TC posteriors.

A la figura 4.23 es representen gràficament la variació de volum, el V₁₀₀ i la D₉₈ per als PTV1 i PTV3 per a cada pacient del grup d'IMRT. S'observa que les variacions de volum del PTV1 són menors que les del PTV3. Malgrat que en alguns pacients s'observa increments de volum, en la majoria de casos la diferència és negativa indicant disminucions de volum respecte al valor inicial.

La disminució de cobertura dosimètrica per sobre dels valors d'acceptabilitat ve representada pels punts de la variable V₁₀₀ situats en la zona vermella de la gràfica. Per al PTV3 els pacients afectats són el 3, 4, 6, 8, 11, 14, i 15 per a la TC2 i 2, 3, 4, 15 i 16 per a la TC3, on el 3, 4 i 15 es repeteixen a les dues TC. S'observa que tots els pacients que mostren pèrdua de cobertura dosimètrica per al PTV1 també han perdut cobertura de dosi en el PTV3. Igualment s'ha constatat que tots els pacients on decreix el volum cobert per la dosi prescrita en el GTV coincideixen amb pacients identificats prèviament per reducció de la cobertura del PTV3.

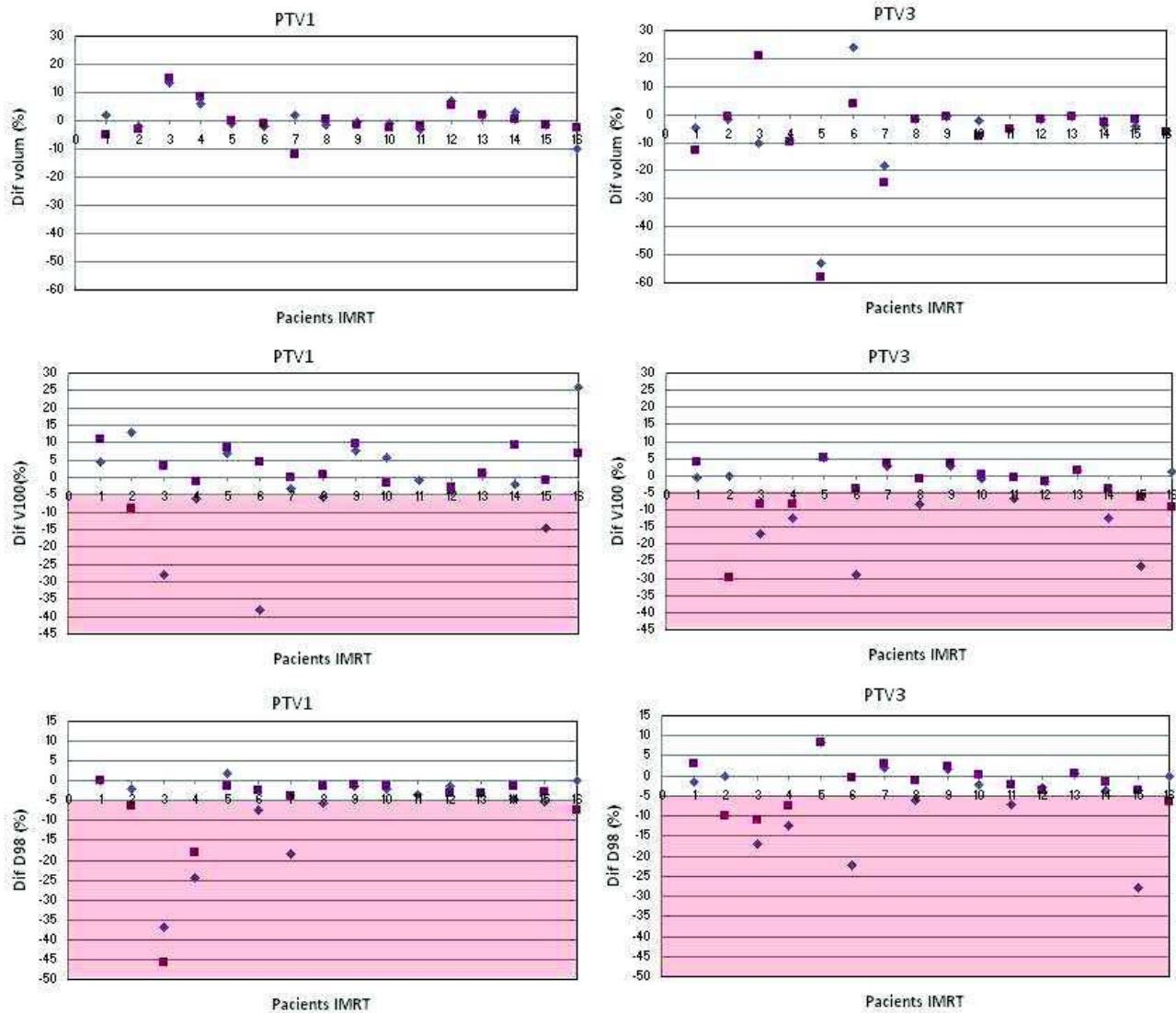


Fig. 4.23 Variacions del volum i de les variables V_{100} i D_{98} per al grup de pacients d'IMRT per als volums de tractament PTV1 i PTV3. En vermell es ressalta la zona de variabilitat que sobrepassa els límits d'acceptabilitat.

◆ $(TC2-TC1)*100/TC1$, ■ $(TC3-TC1)*100/TC1$

En la majoria de pacients amb reducció de V_{100} superior al criteri d'acceptabilitat també presenten disminució de D_{98} per sota dels mínims predefinitos, les úniques excepcions són els pacients 7 i 16 per al PTV1.

Si ens fixem en els pacients on el volum de tractament s'incrementa per sobre del 10%, aquest és el cas del pacient número 3 per al PTV1, i el 3 i 6 per al PTV3, observem que les variables dosimètriques V_{100} i D_{98} d'aquests pacients, com a mínim en una de les TC posteriors, són inferiors al 15%. Aquest resultat apunta que la pèrdua de cobertura de dosi als PTV coincideix amb augments del seu propi volum. En la figura 4.2 i 4.3 on es representa el pes i el volum comprès dins l'àrea de tractament per a cada pacient, s'aprecia que aquests dos pacients que presenten increments del PTV3 també presenten augment del volum comprès dins el contorn extern, però solament el pacient 6 presenta increment de pes.

La resta de pacients que mostren increments del volum comprès dins l'àrea de tractament, són el 8 i 16, el primer en la TC2 i el segon a la TC3, les pèrdues de dosi – reducció de V_{100} – en aquests dos casos s'identifica: a la TC2 per al pacient 8, i a la TC3 per al pacient 16. Aquest resultat torna a indicar que la pèrdua de cobertura de dosi coincideix en la TC on el volum comprès dins l'àrea de tractament augmenta. Cap d'aquests dos pacients ha augmentat de pes.

D'aquest anàlisi específic es dedueix que un factor que compromet la cobertura dels volums de tractament és l'increment de volum dins l'àrea de tractament, malgrat que aquest increment sigui menor al 5%, ja que tots els pacients que han presentat aquesta característica han patit pèrdues de cobertura de dosi en els PTV.

Aquest comportament s'observa clarament en la figura 4.24, on es mostren tres imatges del mateix tall transversal a les tres TC corresponents la pacient número 6, que és el que guanya pes. La superfície taronja representa la isodosi del 95% de la dosi prescrita. A la imatge de l'esquerra, TC1, el PTV3 – línia lila- queda ben cobert per la isodosi del 95%, en canvi a la imatge central, TC2, s'observa que amb l'augment de volum de l'àrea de tractament les zones anteriors i esquerra del PTV3 no queden ben cobertes pel 95% de la D_{pres} . A la TC3 s'observa que amb la reducció del volum comprès dins l'àrea de tractament el PTV3 pràcticament recupera la cobertura dosimètrica inicial.

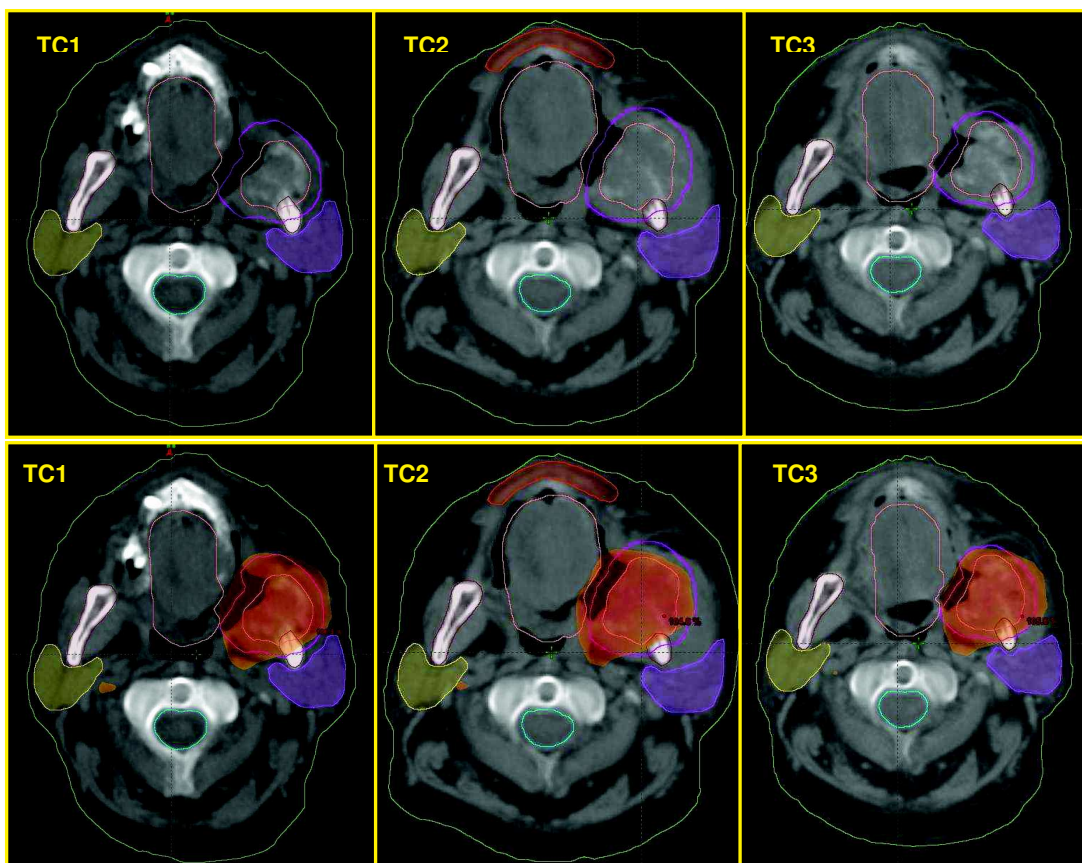


Fig. 4.24 Talls transversals corresponents al pacient número 6. Les superfícies groga i lila són les paròtides contralateral i ipsilateral respectivament, línia rosa clar la cavitat oral i la línia lila és el contorn del PTV3 a l'interior del qual en línia rosa hi ha el GTV. Les imatges horitzontals corresponen al mateix tall a les diferents TC, en les superiors s'observen els canvis anatòmics i les inferiors són els mateixos talls que els superiors però amb la isodosi del 95% de la dosi prescrita (superfície taronja) al PTV3.

Com podem observar a la figura 4.3 el fet que alguns pacients presentin augmentos de volum a la TC2 respecte la TC1 no és un fet aïllat, i és conseqüència de què en el moment de fer la TC2 alguns pacients es troben millor a causa del tractament de quimioteràpia i RT que estan rebent i recuperen les ganes de menjar, en canvi, en el moment de fer la TC3 la majoria de pacients ja comencen a patir les toxicitats associades al tractament i difícilment presentaran increments de pes i de volums comprès dins la zona de tractament.

Per altra banda, si a la figura 4.23, ens fixem en els pacients que presenten reduccions del PTV superiors al 10%, són el número 1, 5 i 7 per al PTV3 i el 7 per al PTV1 en la TC3, per aquests casos observem que les variables V_{100} i D_{98} en cap de les TC posteriors superen el criteri d'acceptabilitat. Per tant podem afirmar que la reducció del PTV per si sola no compromet la cobertura dosimètrica del PTV.

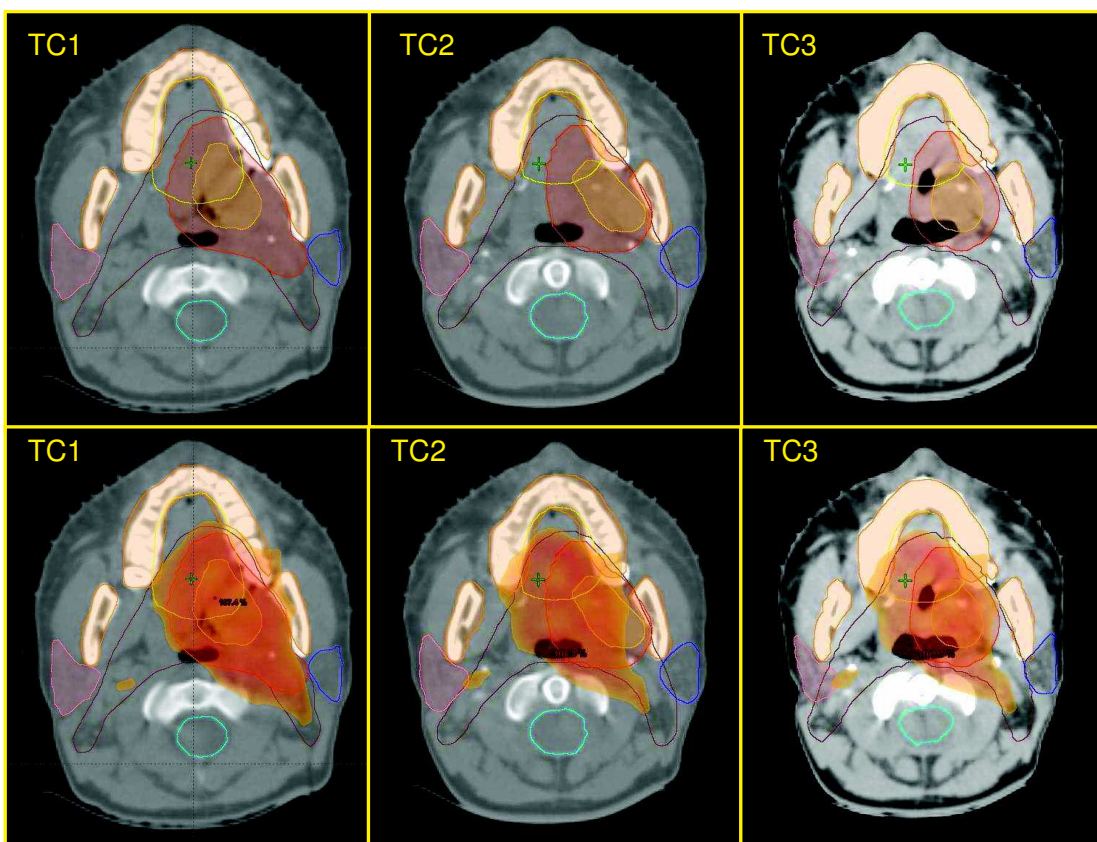


Fig. 4.25 Talls transversals corresponents al pacient número 4. Les superfícies groga i taronja són el GTV i PTV3 respectivament, el contorn marró és el PTV1. La paròtides contralateral és la superfície rosa i la ipsilateral el contorn blau fosc. La imatge inferior correspon als mateixos talls de TC amb la superfície taronja superposada que representa la isodosi del 95% respecte la dosi prescrita sobre el PTV3.

Si ens fixem en els pacients que presenten disminucions del volum comprès dins l'àrea de tractament, figura 4.3, observem que el pacient 4, és el que presenta la pèrdua més important, de l'ordre del 15%. En aquest cas el V_{100} del PTV3 disminueix en d'un 10% aproximadament en les dues TC. Les imatges corresponents a aquest pacient es mostren a la figura 4.25. S'observa una reducció de cobertura del PTV3 a la TC2 que es recupera lleugerament a la TC3. En el pacient 15 la reducció del volum dins l'àrea de tractament és del 7% i 4% en les TC2 i TC3 respectivament i la disminució del

PTV3 del 5% i 2% en les TC2 i TC3 respectivament. La resta de pacients que presenten disminucions del volum comprès dins l'àrea de tractament no han presentat pèrdues de cobertura dels PTV.

La disminució del volum de tractament ha implicat pèrdua de cobertura del PTV en dos casos però els pacients que han experimentat pèrdues de volum dins l'àrea de tractament importants, pacients 5, 7 i 12 per al PTV3, no han patit pèrdues de cobertura de dosi. Per tant, per als pacients que mostren reducció del volum comprès dins la zona de tractament i disminució del PTV la pèrdua de cobertura de dosi dependrà de la delimitació i distribució dosimètrica particular. Aquest pacients no presenten la recuperació de la cobertura dosimètrica a les TC3.

Les localitzacions del tumor primari dels pacients que han presentat pèrdues de cobertura dosimètrica són variades. La subdivisió del grup de pacients en funció de la localització del tumor primari redueix la mostra a valors que no permeten realitzar un estudi estadístic fiable, amb la qual cosa no es pot establir cap relació amb la localització del tumor primari.

4.5.2 Òrgans de risc

El resultat de l'estudi individualitzat per als òrgans de risc del grup de pacients d'IMRT es presenta a la taula 4.49 on es recull, per al òrgans de risc que en l'estudi han mostrat increments de dosi, el valor mínim i màxim de la diferència respecte al valor a la TC1 de les variables D_2 o D_m en funció de l'estructura i del V_D . També es mostra el nombre de pacients que superen els criteris d'acceptabilitat definits en l'apartat 3.3.8, és a dir, per als OAR amb prioritat alta superar la restricció dosimètrica prescrita i per a la resta, que la diferència de dosi respecte al valor calculat inicialment s'incrementi en més d'un 10%.

La medul·la -al ser un òrgan amb una organització funcional amb sèrie- els límits de dosi absorbida es prescriuen a les variables relacionades amb dosis màximes com la D_2 i el V_{48Gy} . En la taula 4.49 s'observa que per aquestes dues variables dos pacients no compleixen el criteri d'acceptabilitat establert. Els dos pacients tenen un comportament similar, per una banda presenten un increment superior al 10% respecte al valor inicial de D_2 i per l'altra el volum que rep dosi per sobre de 48 Gy supera el valor de tolerància fixat en 1 cm^3 . Clarament aquests dos pacients serien candidats a una adaptació del tractament inicial. Aquest resultat contrasta amb l'obtingut al fer l'anàlisi del grups d'IMRT on el valor promig de la variable V_{48Gy} no es superava a les TC posteriors.

A la taula 4.49 s'aprecia que el volum de paròtida ipsilateral que rep més de 26 Gy s'incrementa més d'un 10% respecte al valor inicial en cinc i sis pacients, que representen el 33% i 40% dels pacients, a les TC2 i TC3 respectivament. Com tres dels pacients coincideixen a les dues TC el nombre total de pacients afectats és de vuit que representa un 53% del total. Per la paròtida contralateral el nombre de pacients amb increments del V_{26} superiors al 10% augmenta lleugerament a un 47% i un 60% de pacients, a les TC2 i TC3 respectivament. Els percentatges de pacients s'han calculat sobre el valor total de 15, perquè, tal com s'ha explicat en la taula 4.3, és el nombre de pacients amb les paròtides diferenciades entre ipsilateral i contralateral – hi havia un pacient amb una localització central del tumor primari per al qual les paròtides no es van classificar en ipsilateral i contralateral.

La variable D_m també presenta increments de dosi superiors al 10% en les dues paròtides però en un nombre de pacients inferior que la variable V_{26} . En tots els casos els pacients amb increments de D_m superiors al 10% coincideixen amb pacients que pateixen increments de V_{26} superiors al 10%.

La restricció dosimètrica a les paròtides és que com a mínim en una d'elles el volum que rep més de 26 Gy no sigui superior al 50%. Inicialment, malgrat aquesta restricció té una prioritat mitja, veure taula 3.2, tots els pacients excepte el número 10 complien aquest requisit. S'analitza quin percentatge de pacients superarien aquesta condició a les TC successives i solament el pacient número 15, a la TC2, presenta augment de dosi en la variable V_{26} en les dues paròtides superant en ambdós casos el volum del 50%. Per tant, a pesar que l'increment superior al 10% de la variable V_{26} s'observa en un nombre important de pacients, solament en un cas se supera la restricció dosimètrica prescrita.

A la figura 4.26 es representa gràficament, per a cada pacient, les variacions de volum de paròtida i les diferències respecte al valor a la TC1 de les variables V_{26} i D_m per a les dues paròtides. S'observa que tots els pacients que van presentar reduccions del volum superiors al 10% a la paròtida contralateral també ho van fer a la ipsilateral, aquests són els pacients 2, 5, 7 i 10. En aquests pacients els increments de les variables V_{26Gy} i D_m són superiors per a la paròtida contralateral que per la ipsilateral. Addicionalment a les figures 4.2 i 4.3 podem observar que tots ells també van patir pèrdues de pes i reduccions del volum comprès dins l'àrea de tractament.

Pacients del grup d'IMRT					
Òrgans de risc		D _m o D ₂		V _D	
		Rang (%)	No compleixen criteris d'acceptabilitat	Rang (%)	No compleixen criteris d'acceptabilitat
Medul·la *	TC2-TC1	-3.0, 20.4	2	0, 4.7	1
	TC3-TC1	-2.7, 10.5	1(1)	0, 1.1	2(1)
	Total pacients		2		2
D = 48 Gy	TC2-TC1	-18.2, 14.9	1	-32.8, 25.5	5
	TC3-TC1	-9.1, 22.3	2(0)	-13.3, 28.2	6(3)
	Total pacients		3		8
Paròtida I	TC2-TC1	-11, 228.	3	-24.0, 35.8	7
	TC3-TC1	-5.4, 23.5	4 (3)	-18.2, 54.8	9(7)
	Total pacients		4		9
D = 26 Gy	TC2-TC1	-1, 9.6	0	-1.8, 16.4	4
	TC3-TC1	-4.8, 8.8	0	-17.7, 19.3	3(0)
	Total pacients		0		7
Cavitat oral	TC2-TC1	-2.5, 6.2	0	-7.4, 22.3	4
	TC3-TC1	-2.4, 10.9	1	-5.1, 21.0	2 (1)
	Total pacients		1		5
D = 40 Gy	TC2-TC1	-3.4, 14.5	2	-12.1, 29.0	5
	TC3-TC1	-0.5, 14.9	3 (1)	-3.0, 29.0	3 (3)
	Total pacients		4		5
D = 20 Gy	TC2-TC1	-6.1, 4.4	0	-5.7, 3.1	0
	TC3-TC1	-1.0, 6.0	0	-10.7, 6.7	0
	Total pacients		0		0
Mandíbula *	TC2-TC1	-13.0, 22.0	1	-2.5, 12.9	2
	TC3-TC1	-6, 32.7	2(1)	-20.1, 12.8	1 (0)
	Total pacients		2		3
D = 66 Gy	TC2-TC1				
	TC3-TC1				
	Total pacients				
Tronc *	TC2-TC1				
	TC3-TC1				
	Total pacients				
D = 36 Gy	TC2-TC1				
	TC3-TC1				
	Total pacients				

Taula 4.49 Rang dels percentatges de les diferències de les variables dosimètriques en funció del valor inicial. Nombre de pacients que pateixen increments de dosi superiors al valor prescrit o un 10% respecte al valor inicial. En parèntesis s'indica el nombre de pacients que coincideixen en superar les variacions acceptades a les dues TC posteriors.

Aquests pacients es poden identificar a les àrees en vermell de la figura 4.26 per a les dues paròtides i a la figura 4.28 per a la cavitat oral, glotis i llavis.

* En aquests tres òrgans de risc el valor de la taula correspon a la D₂.

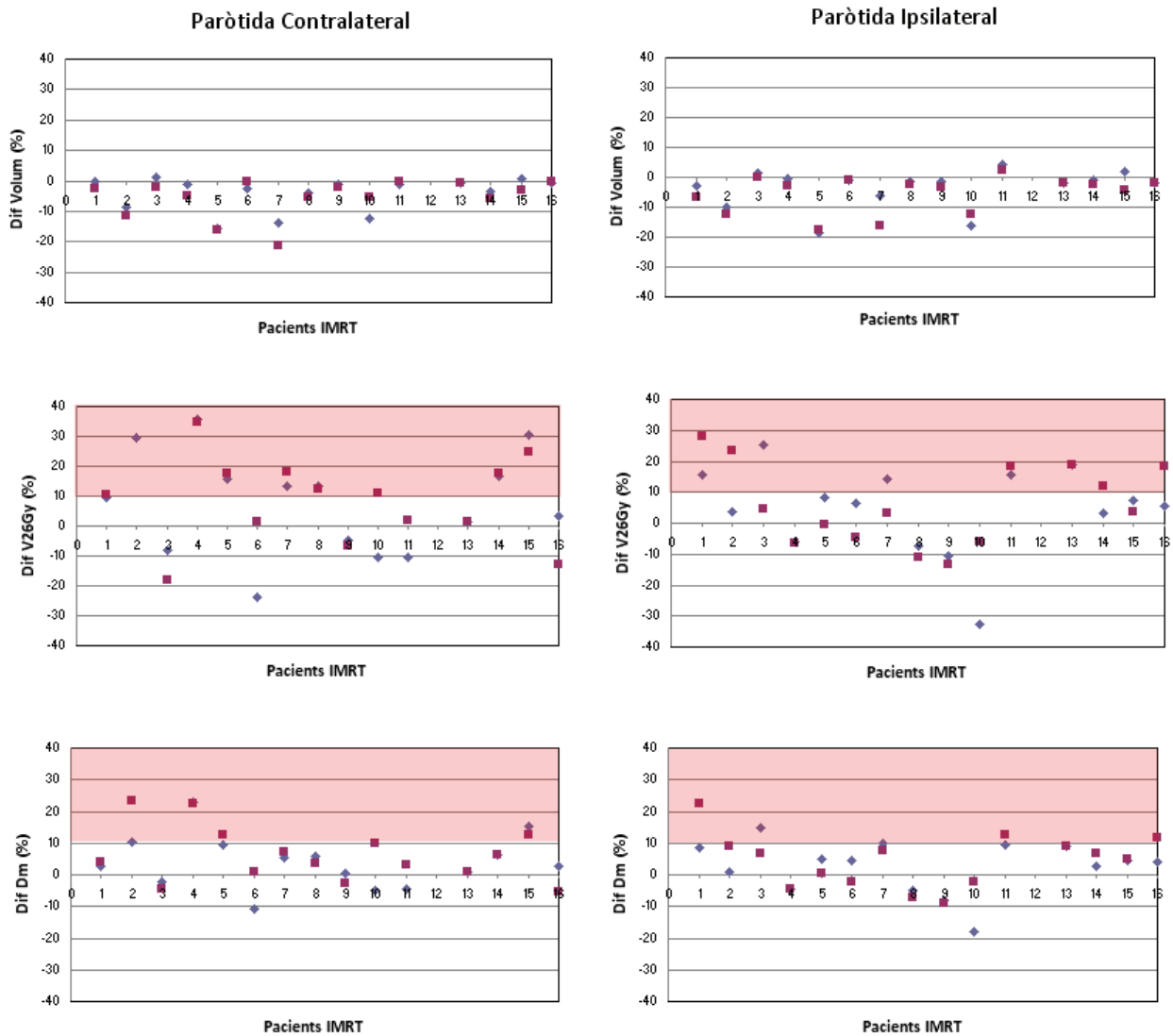


Fig. 4.26 Variacions del volum i de les variables V_{26} i D_m de les paròtides contralateral i ipsilateral per al grup de pacients d'IMRT. En vermell es ressaltava la zona que supera la diferència del 10% respecte al valor de la variable mesurada a la TC1.

El pacient número 12 no es representa perquè és el pacient que tenia una localització central del tumor primari.

◆ $(TC2-TC1)*100/TC1$, ■ $(TC3-TC1)*100/TC1$

Analitzant la relació de les variables dosimètriques amb el pes, s'observa que dels vuit pacients que van disminuir més del 5% del pes inicial, concretament són els pacients 2, 7, 9, 10, 12, 13, 14 i 15, el 50% d'ells presenten increments de V_{26} superiors al 10% en la paròtida ipsilateral i 63% en la paròtida contralateral. El pacient que va pujar de pes, el 6, no va presentar augment de dosi en cap de les variables en cap de les dues paròtides.

Analitzant la relació de les variables dosimètriques amb el volum comprès dins la zona de tractament observem que dels nou pacients amb disminucions d'aquest volum superiors al 5%, concretament els pacients 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 14 i 15, un 22% d'ells presenten increments de V_{26} superiors al 10% en la paròtida ipsilateral i 67% en la paròtida contralateral. Per tant, s'aprecia que la reducció del volum comprès dins l'àrea

d'irradiació afecta de manera més important a l'increment de la dosi a la paròtida contralateral que a la ipsilateral. Estudiant els pacients que han presentat variacions d'aquest volum més extremes, els pacients número 4, amb reducció del 15% i el pacient número 6 amb augment del 10%, s'observa que el primer presenta increments de dosi superiors al 20% únicament a la paròtida contralateral i el pacient 6 no pateix augment de dosi en cap de les dues paròtides.

Per il·lustrar el comportament dosimètric de les paròtides, a la figura 4.27 es mostren els talls transversals a cada una de les TC per als pacients 6 i 4. S'observa que, per al pacient núm. 4, el volum de paròtida contralateral que rep més de 26 Gy s'incrementa a les TC posteriors. Es pot apreciar com aquesta paròtida experimenta un moviment cap a la zona d'alta dosi, que no s'adverteix en la paròtida ipsilateral que queda fora de la isodosi dels 26 Gy. Per al pacient núm. 6 el volum cobert per més de 26 Gy pràcticament es manté invariànt en les dues paròtides a les TC successives.

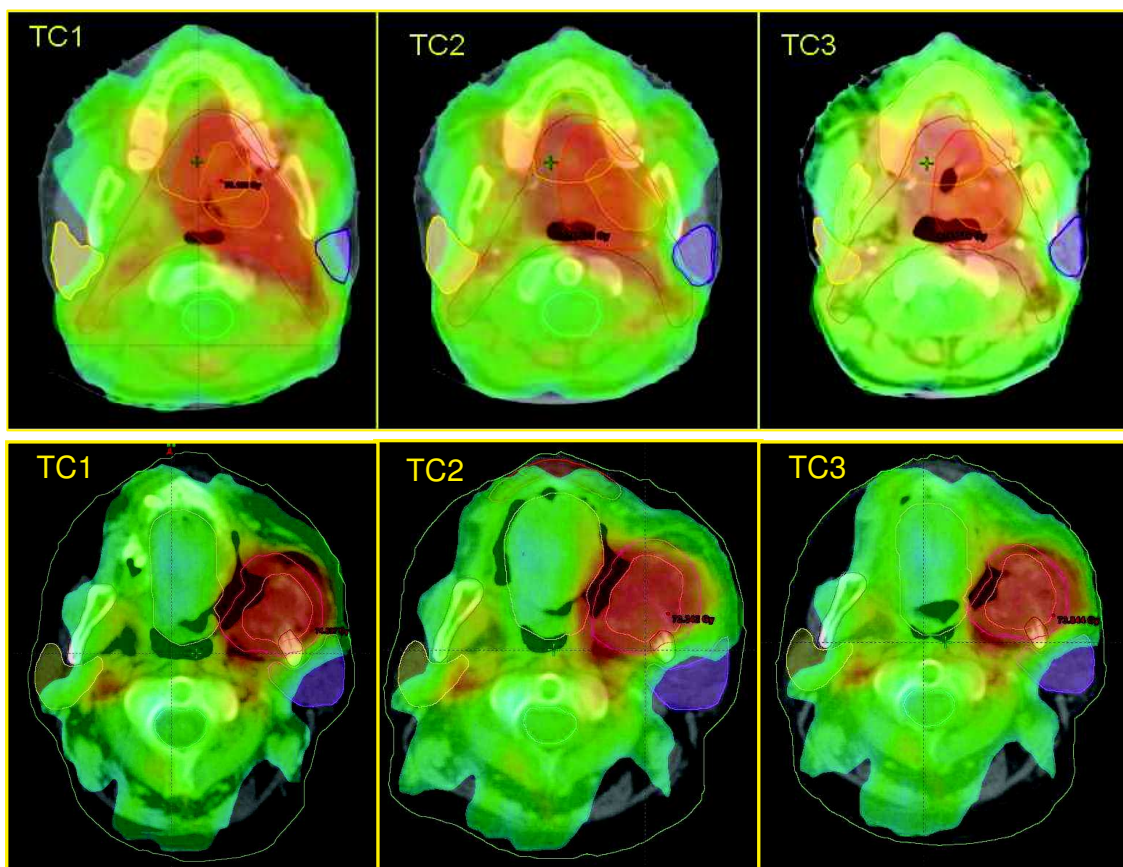


Fig 4.27 Imatges superiors corresponen al pacients núm. 4 i les inferiors al núm. 6. La superfície limitada per la línia blau cel comprèn els valors de dosi superiors a 26 Gy. En els dos casos com el tumor primari està lateralitzat cap a l'esquerra, les paròtides de la dreta (groc) són les contralaterals i les de l'esquerra (lila) són les ipsilaterals.

El moviment de les paròtides cap a línia mitja no s'ha quantificat inicialment en aquesta tesi, però, retrospectivament, en l'estudi individualitzat dels pacients que presentaven increments de dosi importants a les paròtides s'han analitzat les imatges a les TC posteriors. S'ha pogut mesurar que un 50% dels pacients amb augments de V_{26Gy} de paròtides superiors al 10% mostraven desplaçaments de les paròtides cap a les zones d'alta dosi similars al que presenta el pacients núm. 4 a la figura 4.27. Per tant el

moviment de les paròtides s'ha posat de manifest en l'estudi específic dels pacients del grup d'IMRT com un dels motius que contribueixen a l'increment de dosi a les paròtides. Segons les dades publicades el desplaçament de les paròtides cap a línia mitja es situa entre 0.1 mm i 0.3 mm per dia de tractament, Baker et al (2003), Hansen et al (2006), Bhide et al (2010). Lee et al (2008) és l'únic que reporta correlació entre el desplaçament de les paròtides i l'augment de la D_m .

En l'anàlisi descriptiu del grup d'IMRT després de les paròtides, els òrgans de risc que han mostrat increments de les variables dosimètriques han estat la cavitat oral, la glotis i els llavis.

Els resultats numèrics de l'estudi individualitzat per aquests òrgans es mostra a la taula 4.49. A la figura 4.28 es representen gràficament els resultats individuals per aquestes tres estructures.

Per a la cavitat oral en l'anàlisi promig del grup s'ha observat que el percentatge d'increment de les variables dosimètriques era inferior al 5% excepte en el cas de la V_{40} a la TC2 que era de 5.8%. Però en l'anàlisi individual, taula 4.49, es troben que un 25% de pacients a la TC2 i un 19% a la TC3 mostren increments superiors al 10% per aquesta variable. Cap dels pacients detectats a la TC2 coincideixen amb els que s'observen a la TC3, i per tant un número total de set pacients que representa un 44% del total presenten augments de dosi superiors al 10%.

Per la glotis el percentatge d'augment de les variables dosimètriques promig del grup és inferior al 5% excepte en el cas de la V_{40} a la TC2 que és de 5.5%, malgrat això, en l'anàlisi individual s'identifiquen un 25% dels pacients amb increments superior al 10% respecte al valor inicial a la TC2,. Aquest valor disminueix al 13% dels pacients a la TC3. Un pacients ha coincidit en presentar variacions superiors al 10% en les dues TC.

Per als llavis la D_m , que inicialment ja superava el valor de 40 Gy, s'incrementa en més d'un 10% en 14% dels pacients a la TC2 i en un 20% a la TC3. El volum que supera els 20 Gy s'incrementa en més d'un 10% en el 33% dels pacients a la TC2 d'aquests un 20% mantenen aquest increment a la TC3.

En la resta d'òrgans de risc, malgrat que en l'anàlisi de grup no han present increments de dosi a les TC posteriors, també s'ha realitzat l'estudi individualitzat.

Per la mandíbula la restricció dosimètrica s'avalua en la dosi màxima, D_2 , i el V_{66} . Cap de les dues variables estudiades presenta valors per sobre del 10%.

Respecte al tronc encefàlic dos pacients tenen increment en la dosi màxima superior al 10% però com s'ha vist en l'estudi del grup, el valor de D_2 estava molt per sota del màxim permès 54 Gy i per tant aquest increment no suposa motiu de replanificació. Igualment l'altra restricció dosimètrica, que el volum que pot rebre dosis absorbides superiors a 54 Gy ha de ser inferior a l'1%, també s'ha vist en l'anàlisi del grup que es compleix a les tres TC per a tot els pacients. Per aquets motiu en l'estudi individualitzat s'ha considerat la variable $V_D = 36$ Gy amb prioritat baixa. Per aquesta variable s'identifiquen tres pacient amb increments superiors al 10%, dos a la TC2 i l'altre a la TC3. Com el valor inicial de la variable està molt per sota de la restricció dosimètrica prescrita aquest augment no es consideraria clínicament rellevant com per justificar una replanificació del tractament.

Per al sistema nerviós central, ulls i oïdes els valors de les variables dosimètriques estan molt per sota de les restriccions prescrites. En cap pacient s'ha mesurat un increment superior al 10%. Per aquest motiu els valors per aquests òrgans de risc no s'han afegit a la taula.

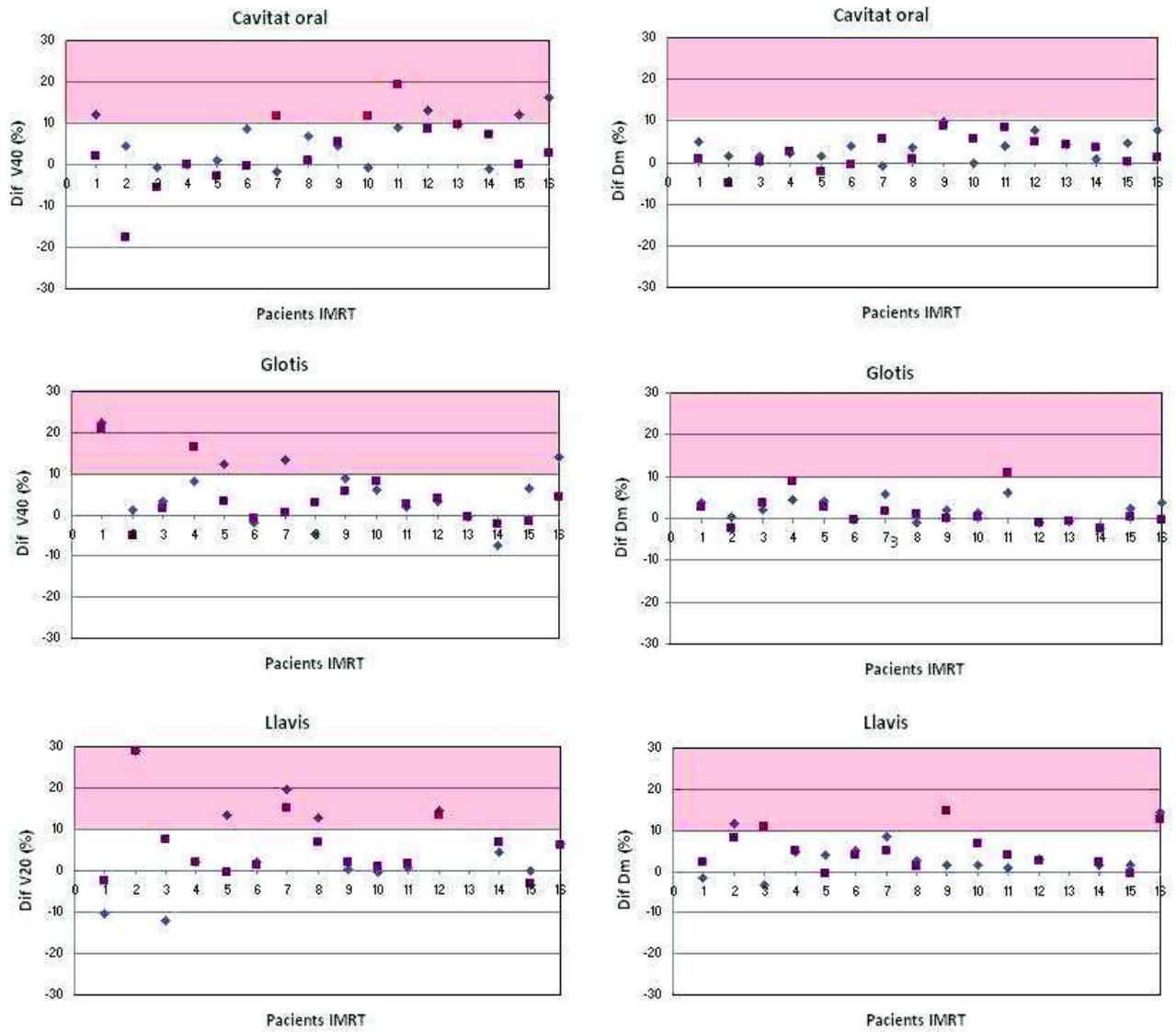


Fig. 4.28 Variacions del volum i de les variables D_m i V_{40} per a la cavitat oral, glottis i V_{20} per als llavis per al grup de pacients d'IMRT. En vermell es ressaltava la zona que supera la diferència del 10% respecte al valor de la variable mesurat a la TC1.

◆ $(TC2-TC1)*100/TC1$, ■ $(TC3-TC1)*100/TC1$

4.5.3 Adaptació del tractament

En tots els pacients que s'ha identificat que alguna de les variables dosimètriques, tant dels PTV com dels OAR, no complia el criteri d'acceptabilitat definit s'ha calculat un nou pla de tractament sobre les TC posteriors. El nou pla de tractament s'ha realitzat optimitzant, mitjançant la planificació inversa, les fluències dels camps utilitzats en la planificació inicial.

En tots els casos s'ha pogut optimitzar el nou pla de tractament sense la necessitat de canviar ni el nombre ni l'orientació dels camps d'irradiació del pla inicial. En els plans de tractament resultants de la replanificació sempre s'han pogut aconseguir distribucions de dosi similars a les de la planificació inicial. A continuació es presenten dos casos on la replanificació s'ha fet per motius diferents; en el primer cas el pacient presentava pèrdues de cobertura del volum de tractament a les TC posteriors, i en el segon cas, el pacient mostrava increments importants del volum de paròtida contralateral amb dosis superiors als 26 Gy.

A la figura 4.29 es mostra un exemple de la replanificació amb el pacient número 6, que va ser el pacient que va presentar augment de pes i del volum comprès dins la zona de tractament i que mostrava una pèrdua de cobertura dosimètrica al PTV1 i PTV3. Les imatges de l'esquerra corresponen a talls transversal, coronal i sagital de la TC2. El tall sagital està fet a nivell pel centre del PTV. S'observa com el PTV3 -línia lila- no queda cobert per la isodosi del 95% -superfície en color taronja-. A la dreta es mostren les mateixes imatges però amb la distribució dosimètrica optimitzada mitjançant una replanificació del tractament inicial. S'aprecia com, amb el nou pla de tractament, el PTV3 queda dins de la isodosi del 95% en tots els talls. A la figura 4.30 es presenta l'histograma dosi volum corresponent als volums de tractament d'aquest mateix pacient. S'observa com tots els PTV perden cobertura de dosi quan es calcula el pla de tractament inicial sobre la TC2 i com aquests volums recuperen la cobertura dosimètrica quan el pla de tractament inicial s'optimitza tenint en compte els canvis anatòmics.

A la figura 4.31 es mostren els talls transversal, coronal i sagital corresponents al pacient número 2. Aquest pacient va presentar un increment de la variable V_{26Gy} a la paròtida contralateral. Al tall coronal s'aprecia com el PTV es lateralitza cap a la dreta del pacient, per tant la paròtida contralateral és la de l'esquerra -contorns de color blau-. En tots els talls s'observa com a la TC2 aquesta paròtida queda pràcticament coberta per la isodosi dels 26 Gy, en canvi, a la dosimetria optimitzada el volum que rep més de 26 Gy disminueix de forma molt important.

Aquest dos exemples mostren com la replanificació del tractament inicial és una bona eina per poder adaptar la distribució de dosi en funció dels canvis anatòmics que pateix el pacient durant el tractament.

El procediment d'adaptació que s'ha presentat en aquest treball és laboriós, ja que cal enregistrar les imatges de les TC posteriors amb la imatge de planificació inicial, i tots els volums de tractament i OAR s'han readaptat a les noves característiques anatòmiques. Però el fet de poder obtenir aquests bons resultats dosimètrics sense la necessitat de fer canvis en la configuració dels camps inicials, sinó que solament cal fer una optimització de les fluències redueix de forma important la complexitat per dur a terme la replanificació.

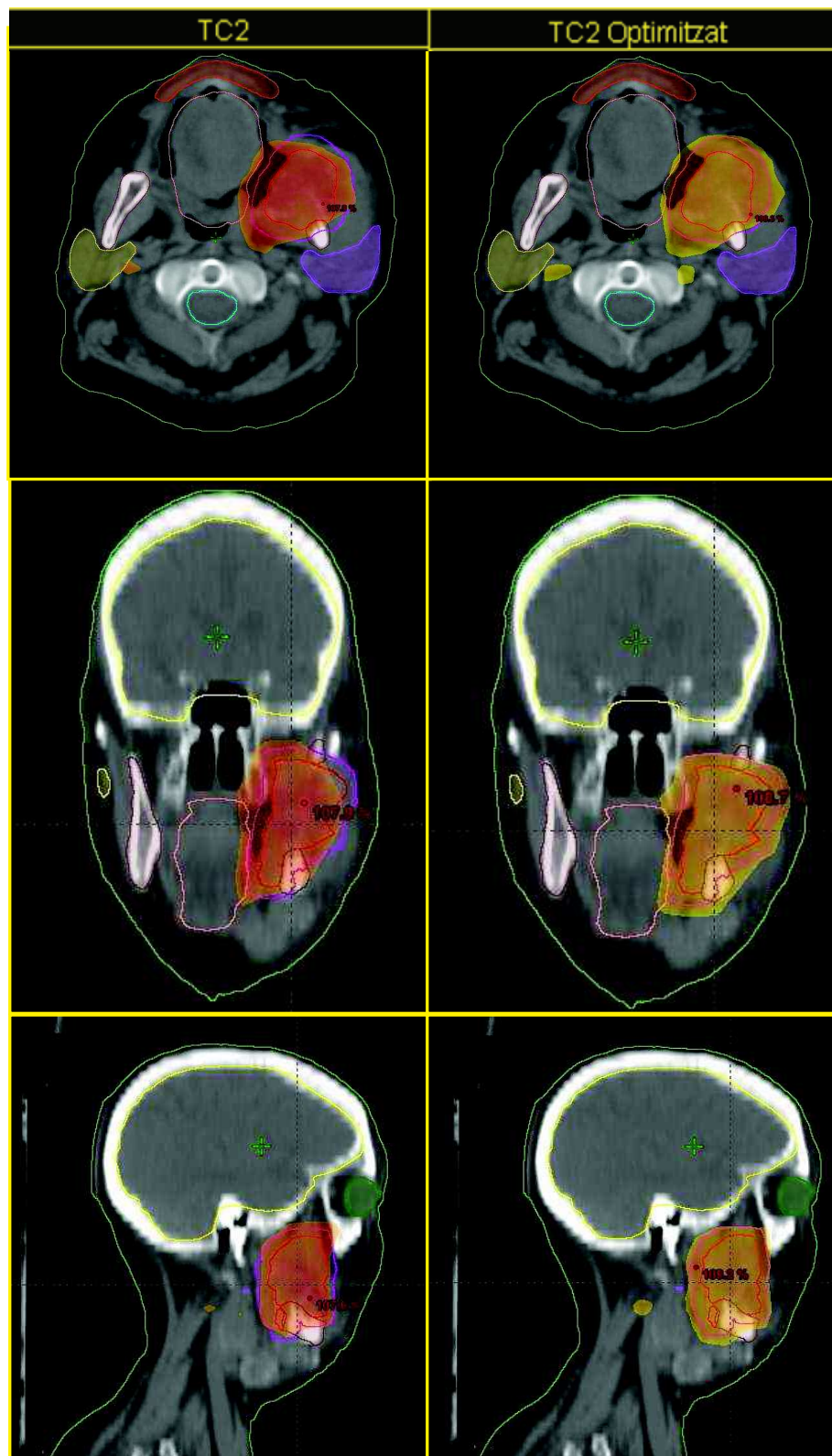


Fig. 4.29. Exemple d'adaptació del tractament a la TC2 per al pacient número 6. A l'esquerra talls transversal, coronal i sagital de la TC2 amb la distribució de dosi corresponent a la planificació inicial. Els talls de la dreta són els mateixos però amb la distribució de dosi optimitzada sobre la TC2. La línia lila correspon al PTV3, les superfícies en color taronja i groc corresponen a dosis superiors al 95% de la dosi prescrita.

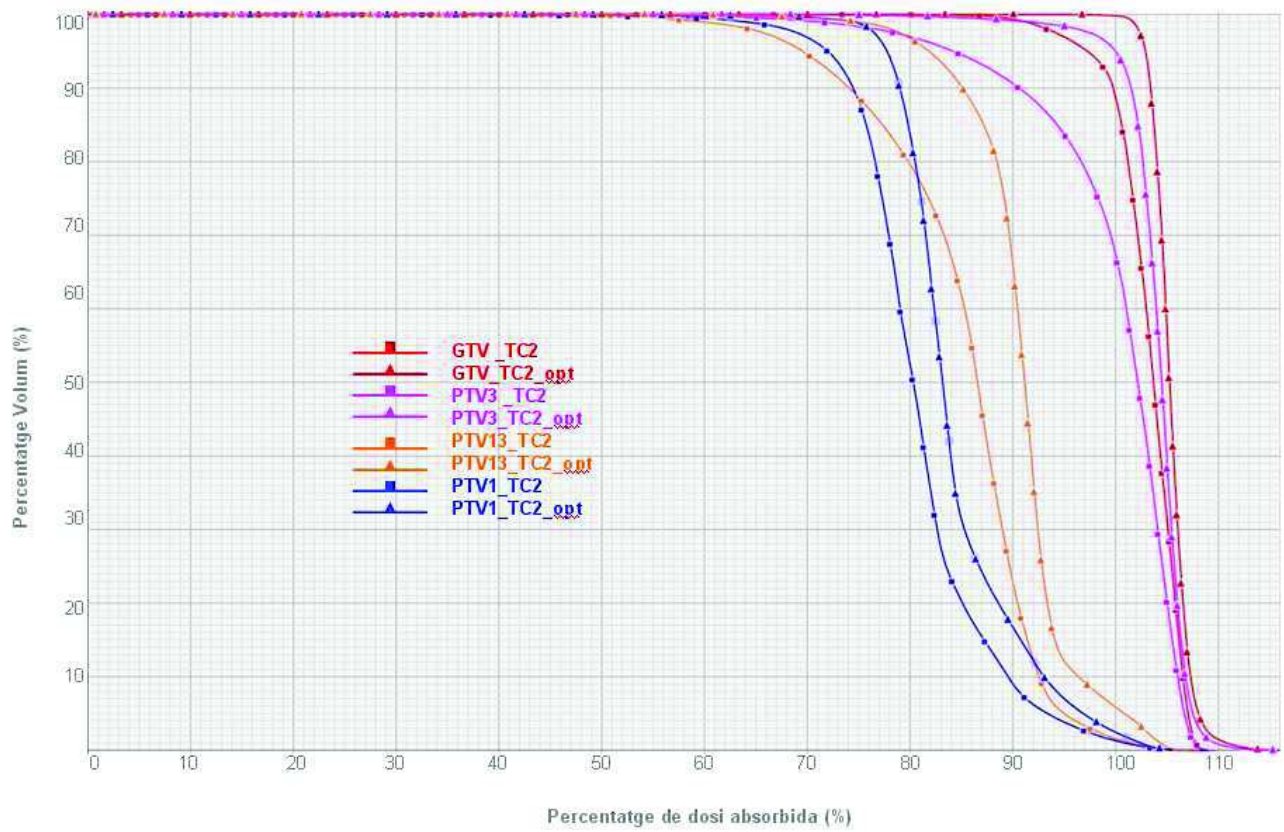


Fig.4.30. Histograma dosi volum corresponen als diferents volums de tractament del pacient número 6. S'observa com a l'optimitzar la planificació sobre la TC2 s'aconsegueix recuperar la cobertura dosimètrica.

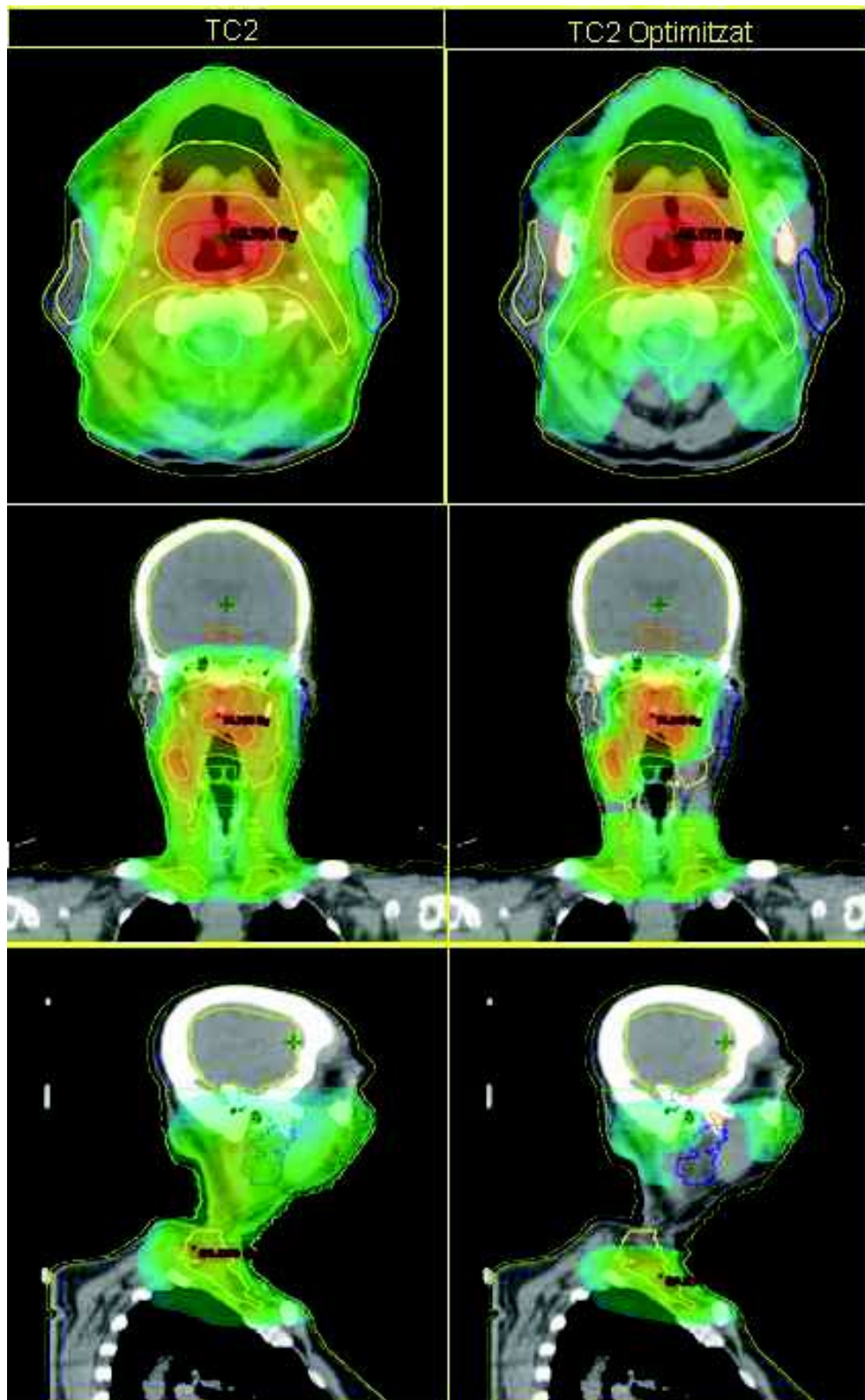


Fig. 4.31. Exemple d'adaptació del tractament a la TC2 per al pacient número 2. A l'esquerra talls transversal, coronal i sagital de la TC2 amb la distribució de dosi corresponent a la planificació inicial. Els talls de la dreta són els mateixos però amb la distribució de dosi optimitzada sobre la TC2. Les superfícies en color blau clar corresponen a dosis superiors als 26 Gy.

4.6 Resum i discussió final

En la primera part d'aquest treball s'han estudiat els canvis anatòmics que pateixen els pacients amb CCC durant el període de temps que dura el tractament amb RT externa. S'ha analitzat la repercussió dosimètrica d'aquestes variacions sobre el tractament planificat inicialment per a dos tècniques de tractament habituals com la tècnica convencional amb 3DCRT i amb la IMRT. En la segona part de la tesi, i per al grup de pacients tractats amb tècnica d'IMRT s'ha analitzat de forma individualitzada si el tractament inicial planificat és manté òptim a mesura que el tractament avança.

En l'estudi descriptiu realitzat s'ha posat de manifest que la millora que aporta la IMRT respecte la tècnica convencional 3DCRT consisteix en proporcionar distribucions de dosi ajustades a la forma i als objectius de dosi de cada volum de tractament mentre es respecten les restriccions de dosis als òrgans de risc. S'ha constatat que les paròtides són l'òrgan de risc que es beneficia més clarament de l'ús de la tècnica d'IMRT però que altres òrgans com la cavitat oral, glotis, mandíbula i els llavis també reben dosis absorbides molt inferiors amb IMRT. Aquests resultats obren la perspectiva a plantejaments d'escalada de dosi als PTV per pacients amb alt risc de recaiguda de la malaltia, sempre que les avantatges de la distribució de dosi de la tècnica d'IMRT es puguin garantir fins al final del tractament.

S'ha evidenciat que els pacients tractats de càncer de cap i coll pateixen canvis anatòmics dins la zona de tractament similars en les dues tècniques de tractament estudiades. Els canvis anatòmics mesurats consisteixen en pèrdua de pes que es correlaciona amb disminució del volum comprès dins la zona de tractament, i reducció dels volums de tractament i les paròtides. La resta d'òrgans de risc estudiats no presenten canvis anatòmics significatius.

En canvi, les variables dosimètriques relacionades amb la cobertura dels volums de tractament han presentat un comportament diferent entre els dos grups a les TC posteriors. Solament en el grup d'IMRT es mesura una disminució en la cobertura dosimètrica dels PTV. En IMRT la distribució de dosi presenta alts gradients i la dosi es prescriu de forma que el 95% del PTV rebi la dosi prescrita. Aquest fet és el que condiciona que petites variacions anatòmiques comportin pèrdues de cobertura dosimètrica dins el PTV. La repercussió clínica final de la pèrdua de cobertura dosimètrica als volums de tractament pot ser la recaiguda de la malaltia i dependrà de la quantitat de volum que hagi estat infradosificat.

El comportament a les TC successives de les variables dosimètriques dels òrgans de risc ha resultat igual als dos grups, tots els òrgans presenten augments de dosi de diferent magnitud en funció de l'estructura. L'augment de dosi en els òrgans de risc durant el tractament pot provocar que es superi la dosi planificada inicialment, la qual cosa implica la reducció de les millores que la IMRT aporta en el tractament del CCC.

Tots els resultats anatòmics i dosimètrics que han estat estudiats prèviament per altres autors s'han comparat amb les dades obtingudes. S'ha pogut comprovar que els canvis anatòmics i dosimètrics mesurats en aquesta tesi són, qualitativament i/o quantitativament, concordants amb les dades publicades. En aquest treball s'han inclòs un nombre important d'estructures, algunes d'elles, com per exemple la glotis, la cavitat oral, llavis, mandíbula no s'han pogut comparar amb dades publicades perquè no hi ha constància, en el moment de redactar aquesta discussió, de què s'hagin estudiat

anteriorment. L'augment de dosi que s'ha mesurat en aquests òrgans aporta informació dosimètrica nova que caldrà tenir en compte alhora d'optimitzar la distribució de dosi del pacients tractats amb RT externa, especialment amb la tècnica d'IMRT i complementa la informació que pot ajudar a prendre la decisió clínica de readaptar o no el tractament vigent.

La discussió dels resultats obtinguts en la primera part de la tesi plantegen la qüestió de si el pla de tractament inicial amb IMRT serà òptim fins al final del tractament o bé caldrà adaptar-lo a les noves característiques anatòmiques que pot presentar el pacient. Els aspectes més rellevants que cal considerar alhora de decidir si una distribució de dosi planificada inicialment segueix sent vàlida o si s'ha d'adaptar a la nova situació són; en primer lloc, evitar sobrepassar la dosi limitant als òrgans de risc que poden comportar toxicitats severes, en el cas de càncer de cap i coll aquests òrgans serien la medul·la espinal i el tronc encefàlic, en segon lloc, mantenir la cobertura dosimètrica dels volums de tractament, i finalment limitar la dosi de la resta d'òrgans de risc –no prioritari- dins de les restriccions prescrites. Amb els resultats d'aquesta tesi s'ha posat de manifest que els canvis anatòmics, malgrat que es produeixen durant el tractament similarment en els dos grups, comprometen les condicions de validesa de la distribució de dosi inicial de forma més rellevant en el grup d'IMRT. Ja que, per una banda s'ha vist que els òrgans de risc presenten increments de dosi a les TC posteriors. En el cas de la medul·la que es troba molt a prop de les zones d'alt gradient, tal i com s'administra el tractament d'IMRT, amb boost integrat, la planificació inicial s'utilitzarà durant tot el tractament a diferència de la tècnica seqüencial de 3DCRT on s'exclourà en les etapes posteriors. Per tant, si els canvis anatòmics provoquen increments de dosi a la medul·la aquests passaran inadvertits si no es fa un seguiment explícit. Per altra banda, la reducció de la cobertura dosimètrica dels PTV a mesura que s'incrementa el nombre de sessions solament s'ha manifestat en el grup d'IMRT. I, finalment, l'increment de dosi absorbida a òrgans de risc amb restriccions no prioritàries, com, per exemple, les paròtides, que són estructures que reben dosis molt inferiors amb la tècnica d'IMRT i per tant s'ha d'intentar assegurar que la relació dosi volum acceptada inicialment es mantingui fins al final del tractament. No tenir controlats aquests aspectes pot comprometre els beneficis terapèutics que la tècnica IMRT aporta inicialment.

Per tant, per poder decidir si cal readaptar un tractament en curs és imprescindible fer un seguiment amb imatge presa durant el tractament que permeti avaluar la idoneïtat de la distribució de dosi a mesura que el tractament avança. Com fer aquest seguiment, com i quan s'ha de decidir si una distribució de dosi és acceptable o cal readaptar-la. Aquestes són qüestions que actualment estan obertes. Per aquest motiu, en la segona part de la tesi, amb la intenció de proporcionar alguna resposta a alguna d'aquestes qüestions, s'ha analitzat de forma específica el grup de pacients tractats amb la tècnica d'IMRT, s'han definit uns criteris de variabilitat dosimètrica acceptables i s'han analitzat les variables dosimètriques que superen aquests límits. Finalment, amb els pacients que s'han identificat com candidats a l'adaptació del tractament s'ha estudiat la viabilitat de la RTA mitjançant la replanificació. A continuació es resumeixen els resultats obtinguts en l'estudi específic del grup d'IMRT.

Respecte als volums de tractament s'han identificat un nombre important de pacients, entre el 30% i el 50%, en els quals la reducció de volum cobert per la dosi absorbida prescrita i la disminució dels valors de dosis absorbides mínimes superen els valors de variabilitat acceptables. Conseqüentment aquests pacients es beneficiarien d'una replanificació del tractament. S'ha observat que la disminució de les variables

relacionades amb la pèrdua de cobertura és més important en la TC2 que en la TC3. Aquests resultats coincideixen amb els publicats per Ahn et al (2010), on fan tres TC durant el tractament d'IMRT a un grup de 23 pacients amb càncer de CC, i observen una pèrdua de cobertura del PTV aproximadament cap a la fracció 11 que es recupera a les sessions posteriors, no obstant aquest autor no explica aquest fet.

En aquest treball s'ha intentat explicar aquest comportament, per això s'ha estudiat la relació entre la pèrdua de cobertura dosimètrica als PTV amb la variació del volum comprès dins l'àrea irradiada. S'ha pogut constatar que tots els pacients que han presentat augment de volum dins l'àrea de tractament o en els propis PTV han patit pèrdues de cobertura de dosi. En canvi, els pacients que han presentat disminucions més importants del volum de tractament no han estat els que han patit pèrdues dosimètriques majors. Per tant l'increment de volum dins l'àrea de tractament a la TC2 respecte la TC1 i la TC3 sembla ser el factor responsable de la caiguda dosimètrica dels volums de tractament a la TC2 i de la recuperació dosimètrica observada a la TC3.

Per als pacients que presenten reducció del volum dins l'àrea de tractament i reducció dels PTV, la cobertura de dosi està condicionada per diferents factors. Per una banda, s'ha determinat que la pèrdua de volum comprès dins l'àrea irradiada contribueix a un augment discret de dosi en aquesta zona; per altra banda, la reducció del propi volum de tractament comporta desplaçaments que el poden conduir cap a zones d'alta o baixa dosi en funció de la forma i localització del volum afectat.

Malgrat s'ha obtingut una correlació estadísticament significativa entre la variació del volum comprès dins el contorn extern del pacient i la variació de pes, el fet que solament un pacient del grup d'IMRT presentés increment de pes no ha permès relacionar la pèrdua de cobertura dosimètrica dels volums de tractament amb aquesta variable, cosa que si que es pot intuir amb la variació del volum comprès dins la zona de tractament.

Respecte als òrgans de risc amb restriccions de dosi prioritàries s'han detectat dos pacients que a la TC3 superarien 1 cm^3 de medul·la amb dosi absorbida superior a 48 Gy i que per tant s'haurien beneficiat d'un ajustament del tractament.

Respecte als òrgans de risc amb restriccions de dosi intermèdies, l'increment de dosi a les paròtides ha estat el fet que ha afectat a un nombre de pacients més elevat. Concretament un 33% i 47% de pacients a la TC2 per les paròtides ipsilateral i contralateral respectivament han patit increments superiors al 10% respecte al valor inicial del volum de paròtides que rep més de 26 Gy. El nombre de pacients afectats augmenta a un 40% i 60%, a la TC3. Com es pot apreciar la majoria de casos s'identifiquen en la TC2. En el cas concret de la paròtida contralateral pràcticament el 50% dels pacients es detecten a la primera part del tractament i a la part final solament s'afegeix un 10% de pacients.

La correlació amb el pes no ha resultat significativa ni amb el volum de paròtida ni amb cap de les variables dosimètriques. Però s'ha observat que dels pacients que presenten increments de V_{26} superiors al 10% més del 50% han patit reduccions de pes superiors al 5%.

Dels pacients que han presentat reducció del volum comprès dins la zona de tractament el 22% han presentat increments de V_{26} en la paròtida ipsilateral i més del 60% en la paròtida contralateral.

S'ha vist que l'increment de la dosi a les paròtides no es pot relacionar únicament amb una variable, com la disminució de volum de la paròtida, de pes o de volum comprès dins la zona de tractament, sinó que la combinació d'aquests factors actuen a l'hora i fan que en un nombre important de pacients, les paròtides es desplacin cap a zones de més alta dosi. S'ha posant de manifest que els efectes dosimètrics sobre les paròtides varia en funció si estan més properes al PTV -la zona de més alta dosi-, és a dir si són la paròtida ipsilateral o la contralateral. Aquest fet ha estat poc remarcat en la literatura, ja que en la majoria d'estudis o no es classifiquen les paròtides o es separen per dreta i esquerra i no en funció de la seva proximitat al tumor primari, que en definitiva és la proximitat a la zona d'alta dosi. Aquesta classificació és important perquè sovint les paròtides que es volen protegir prioritàriament són les que es troben més allunyades del tumor, és a dir les contralaterals, i en aquest treball hem vist que precisament són les que presenten increments de dosi més importants.

De la resta d'òrgans de risc delimitats, han presentat increments de dosi importants respecte la dosimetria inicial els llavis, amb un 33% dels pacients amb augmentos superiors al 10% per la variable V_{20} , la cavitat oral i la glotis amb increments superiors al 10% de la variable V_{40} afectant a un 25% dels pacients.

Els resultats de l'estudi específic del grup d'IMRT coincideix amb els treballs de Wang et al 2010, Bhide et al 2010, Wu et al 2009 que determinen que les paròtides són els òrgans que obtenen un major benefici de l'adaptació de la planificació inicial. Ahn et al 2010 en el seu estudi conclou que tenint en compte les desviacions de dosi als volums de tractaments i als OAR, que en el seu estudi són les paròtides i la medul·la, un 65% dels pacients estudiats es poden beneficiar de l'adaptació del tractament. Les tres causes de replanificació que apunta Ahn coincideixen amb les que s'han determinat en aquesta tesi: increment de dosi a la medul·la i les paròtides i reducció de dosi als volums de tractament. Però en cap d'aquests estudis s'han delimitat les estructures que segons els resultats d'aquesta tesi també es beneficiarien de la replanificació com són la cavitat oral, llavis i la glotis. L'augment de dosi en aquestes estructures durant el tractament no ha estat publicat anteriorment i per tant aporta informació dosimètrica nova i rellevant que pot ajudar a reduir toxicitats i a decidir si cal o no readaptar el tractament inicial del pacient.

Finalment, en tots els pacients en els que s'havien identificat que es superava alguns dels criteris d'acceptabilitat, s'ha pogut restablir els nivells de compliment inicials mitjançant l'optimització de les fluències del camps de tractament, sense necessitat de canviar ni el nombre de camps ni la seva orientació inicial.

Malgrat que la IMRT presenta clares avantatges dosimètriques enfront la tècnica convencional de 3DCRT, els pacients afectats de CCC tractats amb IMRT també presenten toxicitats i recaigudes de la malaltia. La RT adaptativa és un concepte relativament nou que pot ajudar a incrementar les possibilitats terapèutiques que la tècnica d'IMRT aporta. Però actualment existeixen moltes limitacions tècniques que impossibiliten la seva implementació clínica. Els algorismes de segmentació automàtica per la delimitació de volums a les TC successives i els algorismes de càlcul de distribució de dosi deformable estan en fase de desenvolupament i actualment representen solucions intermèdies, la seva aplicació es limita a estudis experimentals. Altres qüestions que queden pendents de resoldre són; establir els paràmetres dosimètrics que permetran indicar la necessitat de fer RTA, quin és el millor moment per fer l'adaptació del tractament i quantes adaptacions caldria fer durant el tractament.

La reflexió final dels resultats obtinguts en aquest estudi passa per valorar que hi ha diferents aspectes que poden determinar la necessitat de fer una nova planificació. Considerar adequada una distribució de dosi és sempre un compromís entre la dosi als volums de tractament i als òrgans de risc i això depèn de les característiques individuals de cada pacient. Per exemple, en el cas de les paròtides, malgrat un nombre important de pacients presenten increments de dosi superiors al 10% respecte la planificació inicial solament en un pacient aquest increment de dosi ha suposat sobrepassar la tolerància establerta. Però, l'augment de dosi a les paròtides significa una reducció en la qualitat del tractament inicial, ja que la toxicitat associada a les paròtides – la xerestomia - depèn de la relació dosi-volum irradiat i, en conseqüència, la probabilitat de complicacions serà menor quan més baixa sigui la dosi absorbida en aquests òrgans. En aquest cas la decisió d'adaptar el tractament dependrà de diversos factors; la distribució de dosi global, la situació clínica del pacient, els recursos personals i materials del centre.

En aquesta tesi s'ha realitzat un estudi individualitzat per al grup de pacients tractats amb IMRT. S'han aplicat uns criteris de variabilitat basats en nivells d'acceptabilitat utilitzats en protocols internacionals. Amb aquests criteris s'han identificat les causes més freqüents que indiquen la necessitat de adaptar el tractament inicial.

La replanificació manual que s'ha dut a terme en aquest treball és una solució molt laboriosa però que, seleccionant els pacients que es poden beneficiar, és viable i pot ajudar a optimitzar el tractament en pacients que presenten canvis anatòmics importants.

En aquest estudi s'han introduït un nombre important d'òrgans de risc que es troben dins la zona irradiada en el tractament de CCC amb RT externa. Algunes d'aquestes estructures generalment no es consideraven en els tractaments convencionals perquè es suposava que la seva irradiació era inevitable, aquest és el cas dels llavis, la glotis, la cavitat oral i les oïdes. Amb els resultats presentats s'ha pogut constatar que la IMRT obre la possibilitat de reduir la dosi també en aquests òrgans de risc. Addicionalment, s'ha posat de manifest que aquestes estructures presenten increment de dosi durant el tractament en un nombre considerable de pacients que en alguns casos podria ser motiu suficient per considerar l'adaptació del tractament.

La introducció de pacients en l'estudi ha estat prospectiva sense selecció per canvis atòmics detectats prèviament. El nombre de pacients introduïts, malgrat discret, és superior respecte al a majoria d'estudis publicats la qual cosa ha afavorit l'obtenció de resultats estadísticament significatius en comparació a altres estudis que es citen. Tant per als volums de tractament com per als òrgans de risc s'han estudiat varies variables dosimètriques, les utilitzades en la RT convencional i les que s'introdueixen amb la implementació clínica de la IMRT. En conseqüència el treball aporta una informació dosimètrica molt complerta que en alguns casos complementa la informació publicada anteriorment com en el cas de les paròtides, que és l'òrgan de risc més estudiat, malgrat no sempre els resultats publicats són estadísticament significatius. Per altres estructures com la cavitat oral, llavis i la part central del coll es reporta informació dosimètrica nova i estadísticament significativa que es podrà comparar amb resultats que s'aportin en el futur.

Actualment no existeixen factors predictius que permetin identificar els pacients que serien candidats a una nova planificació i per tant per poder fer una radioteràpia

adaptativa és important monitoritzar els pacients per tal que es puguin detectar el cavis que poden comprometre la planificació inicial i definir uns criteris de variabilitat que ajudin a prendre la decisió de quan cal i quan no cal adaptar el tractament inicial. Les variacions dosimètriques que es poden produir durant el tractament de RT depenen de molts factors, entre ells es troben: la distribució de dosi inicial- amb més o menys gradients de dosi- la proximitat d'una estructura determinada als volums de tractament, les variacions anatòmiques com pèrdua de pes o reducció del volum tractat. Totes aquestes variables actuen alhora i fan molt difícil aïllar quin és el motiu concret que provoca una desviació important de la dosi planificada i la que finalment s'administra. Malgrat tot això els resultats de l'estudi descriptiu i de l'específic del grup d'IMRT permeten extreure conclusions que poden ajudar a definir algunes recomanacions que serveixin per començar a afrontar alguna de les qüestions sobre l'aplicació clínica de la RT adaptativa.

A continuació s'exposa una proposta de la metodologia a seguir per fer un seguiment i avaluar la idoneïtat de la dosimetria inicial per als tractaments de CCC que es realitzen amb la tècnica d'IMRT.

1. Establir uns límits de variabilitat acceptables per a les variables que caracteritzen la distribució dosimètrica .
2. Fer un seguiment setmanal del pes dels pacients.
3. Fer la TC de seguiment quan:
 - Es detecten diferències de pes superiors al 3% respecte al valor inicial.
 - Si no és el cas, fer una TC de control entre les sessions 15 -20.
4. Copiar els volums delimitats en la TC de planificació sobre la nova TC. Adaptar els contorns a les noves condicions anatòmiques.
5. Calcular la distribució de dosi del pla de tractament inicial sobre la nova TC i analitzar si la variació des paràmetres dosimètrics es troba dins els límits de variabilitat definits.
 - Primer avaluar els OAR amb restriccions prioritàries.
 - En segon lloc analitzar la cobertura dels PTV, tenir especial cura si el pacient ha experimentat augment de pes.
 - En tercer lloc analitzar les variacions de dosi a la resta d'OAR amb especial atenció a la paròtida contralateral, la cavitat oral, la glotis i els llavis.
6. Replanificar optimitzant segons la nova anatomia les fluències dels camps d'irradiació corresponents el tractament inicial quan:
 - S'excedeixen el límits de variabilitat definits per als OAR amb prioritat alta o per als PTV. Substituir el pla de tractament inicial per el pla adaptat.
 - Si solament es superen els límits per a OAR amb prioritats mitja o baixa, valorar de forma individualitzada la necessitat de substitució del tractament inicial.

Aquesta metodologia permet seleccionar els pacients amb càncer avançat de cap i coll tractats amb tècnica d'IMRT que es poden beneficiar d'una adaptació del tractament inicial, i s'ha començat a implementar clínicament al Servei d'Oncologia Radioteràpica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

5. CONCLUSIONS

En aquest treball s'han estudiat els canvis anatòmics i dosimètrics que experimenten els pacients afectats de càncer avançat de cap i coll durant el tractament amb radioteràpia externa. S'han analitzat dos grups de pacients classificats en funció de la tècnica de RT utilitzada: la tècnica convencional de 3DCRT i la IMRT. A continuació es detallen les principals conclusions de l'estudi.

Conclusions de l'estudi dosimètric de les dos tècniques de tractament

- El benefici més clar que la tècnica d'IMRT aporta respecte la RT convencional és la possibilitat d'administrar dosis absorbides superiors als volums de tractament mantenint la dosi absorbida als òrgans de risc per sota dels nivells de tolerància prescrits. Els òrgans de risc que es beneficien més clarament de la tècnica d'IMRT respecte a la tècnica de 3DCRT són les paròtides, la cavitat oral, els llavis i la mandíbula. Per tant es possible reduir dosi i conseqüentment toxicitat associada a aquestes estructures sempre que es delimitin i se'ls assignin restriccions dosimètriques estrictes.
- S'ha constatat que els pacients experimenten canvis anatòmics similars durant el tractament per a les dos tècniques estudiades. Les variacions anatòmiques solament són apreciables comparant les imatges de les TC i s'observen bàsicament a la TC2, és a dir, entre la tercera i quarta setmana del tractament. Aquest resultat indica quan pot ser bon moment per fer una avaluació dosimètrica del tractament per valorar si cal adaptar-lo a les noves característiques anatòmiques.
- En les dues tècniques de tractament s'ha correlacionat la variació de pes i la variació del volum comprès dins la zona de tractament. Per tant el pes pot actuar com a factor predictiu alhora d'identificar els pacients que experimenten canvis en la zona de tractament que no es detecten visualment. La variació del pes superior a un 3% es pot utilitzar com a indicador per realitzar una TC de seguiment.
- L'estudi dosimètric ha posat de manifest que la tècnica d'IMRT és més susceptible als canvis anatòmics que la tècnica de 3DCRT. Les distribucions de dosi a les TC posteriors dels pacients tractats amb IMRT han presentat pèrdues de cobertura dels volums de tractaments, contràriament, en el grup de 3DCRT la cobertura del PTV millora a mesura que el tractament avança.
- Es mesuren increments de dosi significatius a mesura que el tractament avança en els següents òrgans de risc: paròtides, cavitat oral, llavis, glotis i mandíbula. L'augment de dosi durant el tractament solament ha estat reportat anteriorment per a les paròtides que és l'únic dels òrgans estudiats que ha mostrat canvis anatòmics significatius. La mesura de variacions dosimètriques estadísticament significatives a les altres estructures aporta informació dosimètrica nova i rellevant que pot ajudar a entendre l'aparició de toxicitats i a decidir si cal o no readaptar el tractament inicial del pacient.
- Tenint en compte que amb la IMRT la dosi es prescriu a un percentatge major de volum de tractament, que les restriccions dosimètriques als òrgans

de risc són més estrictes i que el tractament no es du a terme de forma seqüencial de les dos últimes conclusions es dedueix que per poder garantir l'optimització dosimètrica inicial en els pacients tractats amb tècnica d'IMRT cal protocol·litzar un seguiments específic amb imatge TC.

Conclusions específiques de la tècnica d' IMRT

L'estudi individualitzat dels pacients tractats amb tècnica d'IMRT a permès identificar els motius principals que indicarien una adaptació del tractament inicial i a la part final es proposa una metodologia per dur a terme aquesta replanificació.

- L'increment de la dosi a la medul·la afecta a pocs pacients, un 10% aproximadament. Comportaria superar una restricció dosimètrica prescrita amb prioritat alta, la qual cosa implicaria motiu per reajustar el tractament.
- La reducció de volum de tractament que queda cobert per la dosi prescrita afecta a més del 50% de pacients. La majoria de casos es detecten a la primera part del tractament. La pèrdua de cobertura dosimètrica pot comprometre el resultat final del tractament i s'hauria de considerar motiu per justificar una adaptació del pla inicial.
- L' increment de volum comprés dins la zona de tractament és un factor que determina la reducció de cobertura de dosi dels PTV. En canvi, la reducció del volum de tractament o del volum de l'àrea irradiada no sempre comporta pèrdua de cobertura dosimètrica dins del PTV, en aquests casos la bona cobertura de dosi ve determinada per més factors com la variació de la forma i posició del PTV a les TC posteriors.
- Les paròtides són l'òrgan de risc que presenta increments de dosi més importants, superiors al 10% respecte el valor inicial, i afecten a més del 50% del pacients. Aquest increment de dosi, es pot relacionar amb la pèrdua de volum de la pròpia paròtida i del volum comprés dins la zona del tractament i per tant el manifesten molts dels pacients que pateixen pèrdues de pes.
- L'augment de dosi absorbida a altres òrgans de risc com els llavis, cavitat oral i glotis han afectat a un nombre important de pacients al voltant del 25%. Malgrat que la restricció de dosi en aquest òrgans es considera una prioritat intermèdia, l'increment de dosi sobre aquestes estructures pot comportar l'aparició o agreujament de toxicitats no desitjades que deterioreen la qualitat de vida del pacient.
- Les reduccions de cobertura dosimètrica als volums de tractament i els increments de dosi als OAR es detecten majoritàriament a la TC2. Per tant fer una TC cap a la sessió 15 permetrà identificar la majoria de casos que es podrien beneficiar d'una RT adaptativa.
- La replanificació del tractament basada únicament en l'optimització de les fluències dels camps de tractament permet adaptar la distribució de dosi als canvis anatòmics i així aconseguir restablir les mateixes restriccions dosimètriques que s'assolien en la planificació inicial. Representa una metodologia laboriosa però viable i eficient si es seleccionen els pacients que se'n poden beneficiar.

Els resultats presentats en aquest treball han permès establir una metodologia per protocol·litzar el seguiment dels pacients amb càncer de cap i coll tractats amb IMRT a l'HUVH. La implementació clínica d'aquesta metodologia permet avaluar si el pla de tractament inicial manté, a mesura que el tractament avança, els criteris dosimètrics prescrits inicialment i conseqüentment permet identificar els pacients que es poden beneficiar d'una radioteràpia adaptativa basada en la replanificació.

6. TREBALLS REALITZATS

1. X.Fa, N.Sánchez, M.Beltran, A.Seoane, M. Hermida, J. Rovira, J Sáez i C.Sáez. Comparación de los diversos sistemas de uso rutinario en la verificación de haces dinámicos de IMRT. Libro del congreso SEFM-SEPR. Alicante 2009, p-286.
2. M.Beltran , J.Rovira, M.Sancho, M.Ramos, S.Perez-Hoyos, S.Benavente, E. Puertas, J.Giralt. Criteria for replanning head and neck cancer patients undergoing 3DCRT and IMRT. Radiotherapy and Oncology. 2010. Vol 96.Supp1,p:S312. ESTRO 29, Barcelona.
3. Ramos M, Puertas E, Benavente S, Uriona S, Rovira J, Beltran M, Giralt J. Clinical prospective study of the volumetric changes during fractionated radiotherapy for locally advanced head and neck cancer. Radiotherapy and Oncology. 2010. Vol 96.Supp1,p:S311. ESTRO 29. Barcelona.
4. X.FA, N.Sánchez, M.Beltran, A.Seoane, M. Hermida, J. Rovira, J Sáez i C.Sáez. Comparison of three dynamic IMRT dosimetric verification systems. Radiotherapy and Oncology. 2010. Vol 96.Supp1,p:S452. ESTRO 29, Barcelona.
5. M.Beltran, M.Ramos, J.Rovira, S.Perez-Hoyos, M.Sancho, S.Benavente, E. Puertas, J.Giralt, M Ginjaume. Dose variations in tumor volumes and organs at risk during intensity modulated radiation therapy for head and neck cancer. Acceptat per publicar a la revista Journal App Clin Med Phys. Està en procés d'edició.

7. GLOSSARI

AAPM : Associació Americana de Física Mèdica.

ART : Radioteràpia adaptativa.

CCC : Cancer de cap de coll.

CML : Col·limador multifulla.

CTV : Volum de tractament clínic, (Clinical Tumor Voume).

DICOM RT : (Digital Imaging and Communications in Medicine) és un format estàndard que serveix per manipular, emmagatzemar i transmetre informació d'imatges mèdiques. Permeten intercanviar informació entre dos entitats que tinguin la capacitat d'enviar i rebre informació en format DICOM.

3DCRT : Radioteràpia Conformada en 3D.

DRR : Radiografia digital reconstruïda.

DVO : Dose Volume Optimizer.

EGFR : Receptor del factor de creixement epidèrmic.

GTV : Volum macroscòpic tumoral.(GTV, Gross Tumor Volume).

HUVH : Hospital universitari Vall d'Hebron.

HDV : Histograma dosi volum.

HI : Índex d'homogeneïtat.

HPV : Virus del papil·loma humà.

IGRT : Radioteràpia guiada per la imatge (Image Guided Radiation Therapy).

IMAT : Arc Modulated Radiation Therapy ,Intensity Modulated Arc Therapy.

IMRT : Radioteràpia amb intensitat modulada.

KPS : Índex de Karnofsky : és la forma típica de mesurar la capacitat dels pacients amb càncer de realitzar tasques rutinàries. Serveix per a la presa de decisions clíniques i valorar l'impacte d'un tractament i la progressió de la malaltia del pacient. L'índex va des de 0 fins a 100. El valor més alt 100 correspon a un pacient sense indicis de malaltia. En aquest estudi s'han escollit els pacients amb KPS superior al 80% que es correspon amb pacients que poden realitzar l'activitat normal amb esforç i que presenten alguns signes i símptomes de malaltia.

LMC : Leaf Motion Calculator.

NTCP : Normal Tissue complications Probability.

OAR : Òrgan de risc. (Organ at risk).

PD : Planificació Directa.

PET : Positron Emission Tomography.

PI : Planificació Inversa.

PTV : Volum blanc planificat (Planning Target Volume).

QT : Quimioteràpia.

RT : Radioteràpia.

RMN : Ressonància Magnètica Nuclear.

ROI : Regió d'interès.

SPC : Sistema de planificació i càlcul.

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography

TC : Tomografia Computeritzada.

UM : Unitats de monitor. Corresponen a les unitats de fluència de les partícules del feix d'irradiació.

VMAT : Volumetric Modulated Arc Therapy.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Ahn PH, Chen CC, Ahn AI, Eng M, Hong L, Sripes PG, et al. Adaptive planning in intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: single-institution experience and clinical implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;59:43–50.
2. Amdur RJ, Chihray L, Li J, Mendenhall W, Hinerman R. Matching intensity modulated radiation therapy to an anterior low neck field. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:S46–S48.
3. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* 2008;371:1695-1709.
4. Asselen van B, Raaijmakers CP, Lagendijk JJ, Terhaard CH. Intrafraction motions of the larynx during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:2:384-390.
5. Astreinidou E, Bel A, Raaijmakers CP, Terhaard CH, Lagendijk JJ. Adequate margins for random setup uncertainties in head-and-neck IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:938–944.
6. Baker J L, Garden AS, Ang KK, O’Daniel JC, Wang H, Court LE, Morrison WH, Rosenthal D I, Chao KSC, Tucker S L, Mohan R and Dong L. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/lineal accelerator system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:960-970.
7. Beek S, Kranen S, Mencarelli A, Remeijer P, Rasch C, Herk M et al. First clinical experience with a multiple region of interest registration and correction method in radiotherapy of head-and-neck cancer patients. *Radiotherapy and Oncology* 2010;94:213-217.
8. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB et al. Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S3-9.
9. Bhide SA, Davies M, Burke K, McNair HA, Hansen V, Barbachano Y et al. Weekly volume and dosimetric changes during chemoradiotherapy with intensity-modulated radiation therapy for head and neck Cancer: a prospective observational study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1360–1368.
10. Bortfeld T, Burkelbach J, Boesecke R, Schlegel W. Method of image reconstructions from projections applied to conformal therapy. *Phys Med Biol* 1990;35:1423–34.
11. Bortfeld T, Khaler D, Waldron TJ and Boyer AL. A X-ray field compensation with multileaf collimators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:723–30.

12. Bortfeld T, Boyer AL, Schlegel W, Kahler DL, Waldron TJ. Realisation and verification of three-dimensional conformal radiotherapy with modulated fields *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:899–908.
13. Bortfeld T, Jokivarsi K, Goitein M, Kung J, Jiang SB. Effects of intra-fraction motion on IMRT dose delivery: statistical analysis and simulation. *Phy Med Biol* 2002;47:2203–2220.
14. Brahme A, Roos JE, Lax I. Solution of an integral equation encountered in rotational therapy *Phys Med Biol* 1988;227:1221-1229.
15. Brahme A. Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiotherapy and Oncology* 1988;12:129-140.
16. Burman C, Kutcher GJ, Emami B and Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:123-135.
17. Castadot P, Geets X, Aldo Lee J, Christian N, Grégoire V. Assessment by a deformable registration method of the volumetric and positional changes of target volumes and organs at risk in pharyngo-laryngeal tumors treated with concomitant chemo-radiation. *Radiotherapy and Oncology* 2009;95:209-217.
18. Chao KS, Ozyigit G, Blanco AI, Thorstad WL, Deasy JO, Haughey BH et al. Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: Impact of the tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:43–50.
19. Chao KS, Ozyigit G, Tran BN, Cenqiz M, Dempsey JF, Low DA. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head and- neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:312–321.
20. Chuang, P Xia, P Akazawa, L Verhey, Quivey, N Lee. Comparison of three treatment techniques involving IMRT fields for head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:S2,293.
21. Eisbruch A, Ship JA, Martel MK, Ten Haken RK, Marsh LH, Wolf GT et al. Parotid gland sparing in patients undergoing bilateral head and neck irradiation: Techniques and early results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:469–480.
22. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume and function relationships in parotid glands following conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:577–587.
23. Eisbruch A, Marsh LH, Martel MK, Ship JA, Ten Haken RK, Pu AT. Comprehensive irradiation of head and neck cancer using conformal multisegmental fields: assessment of target coverage and noninvolved tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41,3: 559-568.
24. Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA, Bradford CR, Teknos TN, Chepeha DB et al. Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: Implications

- for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:28-42.
25. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: Which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1425–1439.
 26. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109–122.
 27. X.Fa, N.Sánchez, M.Beltran, A.Seoane, M. Hermida, J. Rovira, J Sáez i C.Sáez. Comparación de los diversos sistemas de uso rutinario en la verificación de haces dinámicos de IMRT. Libro del congreso SEFM-SEPR. Alicante 2009, p-286.
 28. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden F et al. Intensity-modulation radiotherapy oh head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1289-98.
 29. Fogliata A, Cozzi L, Bieri S, Bernier J. Critical appraisal of a conformal head and neck cancer irradiation avoiding electron beams and field matching. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1331-1338.
 30. Followill D, Geis P and Boyer A. Estimates of whole body equivalent produced by beams intensity modulated conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:667-672.
 31. Fua TF, Cirry J, Milner AD, Cramb J, Walsham SF, Peters LJ et al. Intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma.Clinical correlation of dose to the pharyngo-esophageal axis and disphagia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:976-981.
 32. Hall EJ and Wuu CH-S. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56,1:83-88.
 33. Han C, Chen YJ, Liu A, Schultheiss T, Wong JY. Actual dose variation of parotid glands and spinal cord for Nasopharyngeal cancer patients during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1256–1262.
 34. Hansen EK, Bucci MK, Quivey JM, Weinberg V, Xia P. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64,2:355-362.
 35. Hartford AC, Palisca MG, Eichler TJ, Beyer DC, Devineni VR, Ibbot GS et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice guidelines for IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:9-14.

36. Hong TS, Tomé WA, Chappell RJ, Chinnaiyan P, Mehta MP, Harari PM. The impact of daily setup variations on head-and-neck Intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:779-788.
37. Huang D, Xia P, Akazawa P, Akazawa C, Quivey JM, Verhey LJ *et al.* Comparison of treatment plans using intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:158–168.
38. Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, Chui CS, LoSasso T, Rosenzweig K *et al.* Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:623–632.
39. ICRP. The 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 1991;21.
40. ICRP. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Publication 103. Ann ICRP 2007;37:1-332.
41. ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Report 50. ICRU 1993.
42. ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). Report 62. ICRU 1999.
43. ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon beam intensity modulated radiation therapy (IMRT). Report 83 Journal of the ICRU 2010 Volume 10 No 1 .
44. Jabbari S, Kim HM, Feng M, Lin A, Tsien C, Elshaikh M *et al.* Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity-modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: initial report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:725-31.
45. Källman P, Aagren A, Brahme A. Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;62:249–262.
46. Kranen SR, Beek S, Mencarelli A, Rasch C, Herk M, Sonke JJ. Correction strategies to manage deformations in head-and-neck radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2010;94:199–205.
47. Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, Goitein M, Mohan R *et al.* Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:137–146.
48. Lee C, Langen KM, Lu W, Haimerl J, Schnarr E, Ruchala KJ *et al.* Evaluation of geometric changes of parotid glands during head and neck cancer radiotherapy

- using daily MVCT and automatic deformable registration. *Radiotherapy and Oncology* 2008;89:81-88.
49. Lee C, Langen KM, Lu W, Haimerl J, Schnarr E, Ruchala KJ et al. Assessment of parotid gland dose changes during head and neck cancer radiotherapy using daily megavoltage computed tomography and deformable image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1563–71.
 50. Lee L, Le Q-T, Xing L. Retrospective IMRT dose reconstruction based on cone-beam CT and MLC log-file. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:634-644.
 51. Lee N, Akazawa C, Akazawa P, Quivey JM, Tang C, Verhey LJ, Xia P. A forward-planned treatment technique using multisegments in the treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:584-594.
 52. Lee N, Xia P, Quivey JM, Sultanem K, Poon I, Akazawa C et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:12–22.
 53. Lee N, De Arruda F, Puri D, Wolden S, Narayana A, Mechalakos J et al. A comparison of intensity-modulated radiation therapy and Concomitant boost radiotherapy in the setting of Concurrent chemotherapy for locally advanced Oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:966-974.
 54. Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys* 1998;25:5:656-661.
 55. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Rad Res* 1985;104:S13-19.
 56. Mageras GS, Mohan R. Application of fast simulated annealing to optimisation of conformal radiation treatments. *Med Phys* 1992;20:639–47.
 57. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy JO, Yang J et al. Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys* 1993; 20: 1709-1719.
 58. Mackie TR, Balog J, Ruchala K, Shepard D, Aldridge E, Fitchard E et al. Tomotherapy. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9:108-117.
 59. Mechalakos JG, Hunt MA, Lee NY, Hong LX, Ling CC, Amols HI. Using on board kilovoltage imager to measure setup deviation in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;8:28-44.
 60. Miah AB, Bhide SA, Guerrero-Urbano MT, Clark C, Bidmead AM, St Rose S, et al. Dose-escalated intensity-modulated radiotherapy is feasible and may improve locoregional control and laryngeal preservation in laryngo-hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:539-47.

61. Mohan R, Wang X, Jackson A, Bortfeld T, Boyer AL, Kutcher GJ et al. The potential and limitations of inverse radiotherapy technique. *Radiotherapy and Oncology* 1994;32:232-48.
62. Mohan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:619-630.
63. Mohan R, Zhang X, Wang H, Kang Y, Wang X, Liu H et al. Use of deformed intensity distributions for on-line modification of image-guided IMRT to account for interfractional anatomic changes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1258-1266.
64. Mutic S, Low DA, Klein EE, Dempsey JF, Purdy JA. Room shielding for intensity-modulated radiation therapy treatment facilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:239-246.
65. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24:103-110.
66. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:127-36.
67. O'Daniel JC, Garden AS, Schwartz DL, Wang H, Ang KK, Ahamad A et al. Parotid gland dose in intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: is what you plan what you get? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69: 1290-6.
68. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys* 2008;35:310-317.
69. Peters LJ, O'Sullivan B, Giralt J, Fidgerald TJ, Trotti A, Bernier J et al. Critical Impact of Radiotherapy Protocol compliance and Quality in the Treatment of Advanced Head and Neck Cancer: Results From RTOG 02.02. *Journal of clinical oncology* 2010;28:2996-3001. ROPp1'
70. Pow EHN, Kwong D, McMillan A, Wong M, Sham J, Leung L et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated Radiotherapy vs. Conventional radiotherapy for Early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a Randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:981-991.
71. RTOG. Radiation Therapy Oncology Group. Protocol 0225. A phase II study of IMRT+/- chemotherapy for nasopharyngeal cancer. 2006. www.rtog.org.
72. RTOG. Radiation Therapy Oncology Group. Protocol 0522. A randomized, phase III trial of concurrent accelerated radiation and cisplatin versus concurrent accelerated radiation, cisplatin, and cetuximab (C225) fir stage IV head and neck carcinomas. 2005. www.rtog.org.

73. RTOG. Radiation Therapy Oncology Group. Protocol 920. A phase III study of postoperative radiation therapy (IMRT) +/- cetuximab for locally-advanced resected head and neck cancer.2009. www.rtog.org.
74. Robar JL, Day A, Clancey J, Kelly R, Yewondwossen M, Hollenhorst H, et al. Spatial and dosimetric variability of organs at risk in Head-and-neck intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1121-1130.
75. Rodgers JE. Radiation therapy vault shielding calculational methods when IMRT and TBI procedures contribute. *J App. Clin Med Phys* 2001;2:157–164.
76. Rosenthal DI, Chambers MS, Fuller CD, Rebuena NCS, Garcia J, Kies MS, et al. Beam path toxicities to non-target structures during intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:747-755.
77. Ruben JD, Davis S, Ebans CH, Jones P, Gagliardi F, Haynes M et al. The effect of intensity modulated radiotherapy on radiation induced second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;70:1530-1536.
78. Schultheiss TE, Orton CG, Peck RA. Models in radiotherapy: Volume effects. *Med Phys* 1983;10:410–415.
79. Schwartz DL and Dong L. Adaptive Radiation Therapy for Head and Neck Cancer. Can Old Goal Evolve into a New Standard? *J Oncol.* 2011;pii:690595. Epub 2010 Aug 18.
80. Spirou SV and Chui CS. Generation of arbitrary intensity profiles by dynamic jaws or multileaf collimators. *Med Phys* 1994;21:1031-41.
81. Spirou SV and Chui CS. A gradient inverse planning algorithm with dose–volume constraints *Med. Phys* 1998;25:321-33.
82. Van Esch A, Depuydt T, Huyskens DP. The use of an aSi-based EPID for routine absolute dosimetric pre-treatment verification of dynamic IMRT fields. *Radiotherapy and Oncology* 2004;71:223-234.
83. Vanhavere F, Huyskens D, Struelens L. Peripheral neutron and gamma doses in radiotherapy with an 18 MV linear accelerator. *Radiation Protection Dosimetry* 2004;110:607-612.
84. Vasquez Osorio EM, Hoogeman MS, Al-Mamgani A, Teguh DN, Levendag PC , Heijmen BJM. Local anatomic changes in parotid and submandibular glands during radiotherapy for oropharynx cancer and correlation with dose, studied in detail with nonrigid registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:875-82.
85. Wang C, Luan S, Tang G, Chen DZ, Earl MA, Yu CX. Arc-modulated radiation therapy (AMRT): a single-arc form of intensity-modulated arc therapy. *Phys Med Biol* 2008;53:6291-6303.

86. Wang W, Yang H, Hu W, Shan G, Ding W, Yu CH, et al. Clinical study of the necessity of replanning the 25th fraction during the course of intensity modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:617-621.
87. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:751-759.
88. Webb S. Optimization of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing *Phys Med Biol*.1989;39:1349-70.
89. Webb S. Intensity-Modulated Radiation Therapy. IoP Publishing, Bristol, UK. 2001.
90. Webb S. The physical basis of IMRT and inverse planning. *British Journal Radiology* 2003;76:678-689.
91. Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R, Mohan R. The potential for sparing of parotids and escalation of Biologically effective dose with intensity-modulated Radiation treatments of head and neck cancers: A treatment design study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:195-205.
92. Wu Q, Mohan R, Niemierko A, Schmidt-Ullrich R. Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:224-235.
93. Wu Q, Mohan R, Morris M, Lauve A, Schmidt-Ullrich R. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. I: Dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:573-585.
94. Wu Q, Chi Y, Chen PY, Krauss DJ, Yan D, Martinez A. Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:924-932.
95. Yao M, Dornfeld K, Buatti JM, Skwaechuck M, Tan Huaming, Nguyen T et al. Intensity modulated radiation treatment for head and neck squamos cell carcinoma-The University of Iowa experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:410-421.
96. Yu C X. Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy *Phys Med Biol* 1995;40:1435-49.
97. Zhao L, Wan Q, Zhou Y, Deng X, Xie C, Wu S. The role of replanning in fractionated intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Radiotherapy and Oncology* 2011;98:23-2.

ANNEX 1. Anatomia i estadi del càncer de cap i coll.

El càncer de cap i coll és un concepte ampli que inclou les neoplàsies que es situen des del sinus paranasal, la cavitat nasal, els llavis, la cavitat oral, fins la faringe i la laringe. Generalment la localització del tumor primari es classifica en quatre zones anatòmiques; la nasofaringe, l'orofaringe, la cavitat oral i la hipofaringe. A la figura A.1 es mostren aquestes quatre zones anatòmiques vistes des de un tall sagital central.

A continuació és descriuen les estructures bàsiques que comprèn cada una de les zones anatòmiques.

- **Nasofaringe:** correspon a la zona situada darrera la cavitat nasal, limita superiorment per la base del crani, el terra està constituït per la superfície superior del paladar tou, les parets laterals inclouen les trompes d'Eustaqui i la fosa Rosenmüller.
- **Orofaringe:** inclou tumors de la base de la llengua, regió amígdalar, paladar tou i part de la faringe des del plec faringeopiglòtic a la nasofaringe.
- **Cavitat oral:** és l'entrada del tronc aeri-digestiu , s'estén des dels llavis fins al tronc posterior del vel del paladar, lateralment inclou les amígdales, pilar amigdali i el paladar tou. Comprèn els tumors de llavis, mucosa bucal, genives, trígon retromolar, paladar dur, llengua i sol de boca.
- **Hipofaringe:** laringofaringe o faringe inferior, s'estén des de l'os hioides fins la part inferior del cartílag cricoide. Comprèn els tumors de les estructures que envolten la laringe per sota l'epiglòtis, els plecs aritenoepiglòtics, el sinus piriforme i la regió postcricoide.

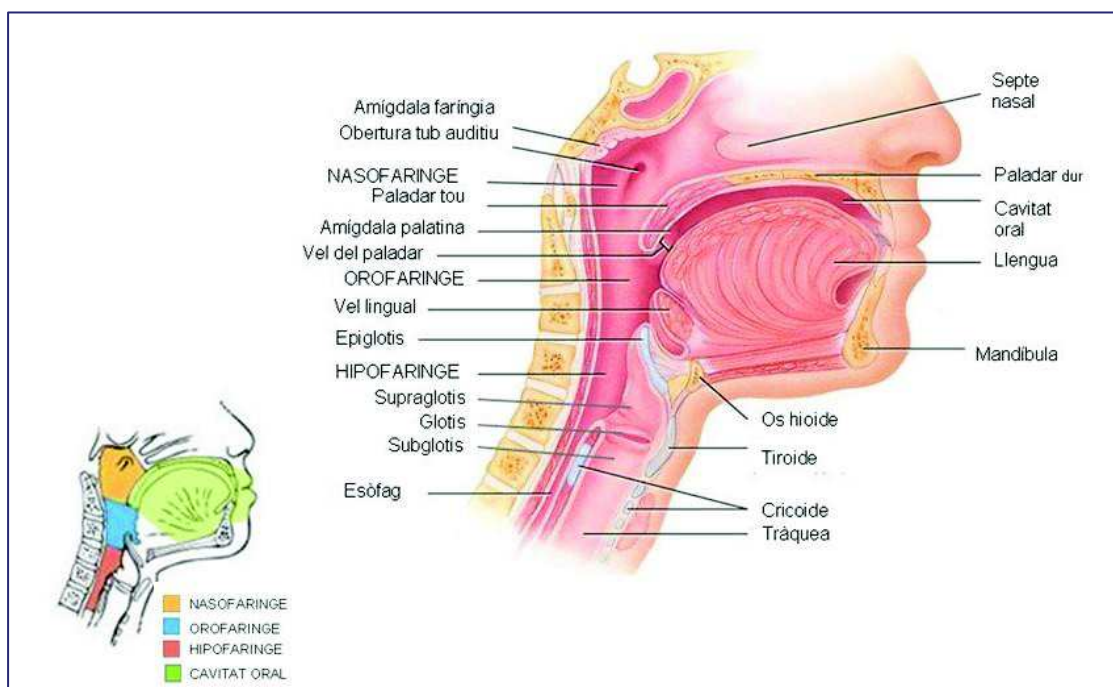


Fig A.1 Secció sagital de les regions de la faringe.

Estadi clínic del càncer

L'estadi és una forma freqüent de descriure el càncer de manera que els metges puguin planificar el millor tractament. Per determinar l'estadi clínic del tumor s'utilitza el sistema TNM, les sigles corresponen a l'abreviatura en anglès de tumor (T), gangli (N) i metastasi (M). Com el seu nom indica el sistema utilitza tres criteris per avaluar l'estadi clínic del càncer: el tumor mateix, els ganglis limfàtics al voltant del tumor i si el tumor s'ha disseminat a altres parts del cos. L'estadi dependrà de com es caracteritzin les tres sigles T,N i M. Existeixen cinc estadis: estadi 0, I, II, III i IV.

T: Tumor. S'utilitza la lletra "T" més un nombre (0 a 4) per descriure la grandària i la localització del tumor. Alguns estadis es divideixen en grups més petits que permeten descriure el tumor encara amb més detall.

N: Ganglis limfàtics. Donat que hi ha molts ganglis a la zona del cap i el coll, l'avaluació minuciosa dels ganglis limfàtics constitueix una part important en la determinació de l'estadi. Per caracteritzar-lo s'utilitza la lletra "N" seguida d'un nombre:

- N0: indica que no hi ha evidència de càncer en els ganglis regionals.
- N1: el càncer s'ha disseminat a un sol gangli del mateix costat que el tumor primari i mesura menys de 3 cm.
- N2: El tumor primari mesura entre 3 i 6 cm. En funció de la disseminació als ganglis limfàtics es descriu una de les següents situacions:
 - N2a: el càncer s'ha disseminat a un sol gangli limfàtic del mateix costat que el tumor primari.
 - N2b: el càncer s'ha disseminat a més d'un gangli limfàtic del mateix costat que el tumor primari.
 - N2c: el càncer s'ha disseminat a més d'un gangli limfàtic en qualsevol costat del cos.
- N3: el càncer s'ha disseminat al costat oposat. El tumor primari fa més de 6 cm.

M: metastasi a distància. Indica si el càncer s'ha disseminat a altres parts del cos. S'especifica amb la lletra "M" seguida d'un nombre :

- MX: no es pot avaluar la metastasi a distància.
- M0: el càncer no s'ha disseminat a altres parts del cos.
- M1: el càncer s'ha disseminat a altres parts del cos.

Agrupació dels estadis del càncer

- Estadi 0: descriu un carcinoma in situ, sense disseminació als ganglis limfàtics (N0) ni metastasi a distància (M0).
- Estadi I: descriu un tumor petit (T1), sense disseminació als ganglis limfàtics (N0) ni metastasi a distància (M0).
- Estadi II: descriu un tumor amb certa disseminació a àrees properes (T2), però que no s'ha disseminat als ganglis limfàtics (N0) ni a parts distants del cos (M0).
- Estadi III: descriu a qualsevol tumor de major grandària (T3), sense disseminació als ganglis limfàtics regionals (N0) ni metastasi (M0), o a un tumor més petit (T1, T2) que s'ha disseminat als ganglis limfàtics regionals (N1) però no presenta signes de metastasi a distància (M0).
- Estadi IVA: descriu un tumor invasiu (T4a) sense compromís de ganglis limfàtics (N0) o bé amb disseminació a només un gangli limfàtic del mateix costat (N1) però sense metastasi (M0). També s'utilitza per a un tumor (qualsevol T) amb major disseminació als ganglis limfàtics (N2) però sense metastasi (M0).
- Estadi IVB: descriu un càncer amb qualsevol T, amb disseminació extensa als ganglis limfàtics (N3) però sense metastasi (M0). En el càncer de laringe, també s'utilitza per a un tumor localitzat molt avançat (T4b), amb o sense compromís de ganglis limfàtics, qualsevol N, però sense metastasi (M0).
- Estadi IVC: indica que existeix evidència de disseminació a distància, qualsevol T, N i M1.

Graus

A més del sistema TNM, el tumor primari també es caracteritza pel grau (G), que es determina mitjançant l'estudi dels teixits del tumor amb un microscopi. El grau compara el teixit del tumor amb el teixit normal. El teixit normal conté una gran varietat de tipus de cèl·lules agrupades, que s'anomenen diferenciades. El teixit dels tumors sol tenir cèl·lules que s'assemblen més, que s'anomenen poc diferenciades. En general, com més diferenciat és el teixit, més baix és el grau i millor és el pronòstic.

- GX: indica que no es pot avaluar el grau.
- G1: indica que les cèl·lules s'assemblen més al teixit normal, són ben diferenciades.
- G2: les cèl·lules són només moderadament diferenciades.
- G3: les cèl·lules no s'assemblen al teixit normal, són poc diferenciades.

ANNEX 2. RECURS BIBLIOGRÀFIC DE TREBALLS QUE ESTUDIEN CANVIS ANATÒMICS I DOSIMÈTRICS DURANT EL TRACTAMENT

En aquest annex es presenta un recull, amb les característiques principals, dels treballs que han estudiat canvis anatòmics i dosimètrics durant el tractament de pacients afectats de CCC.

Cada autor ha reportat els resultats del seu treball en funció de la metodologia utilitzada, que en alguns casos és molt específica i poc extrapolable a altres condicions més genèriques. Per tal que els resultats dels diferents estudis fossin comparables, en els casos que la informació de l'estudi ho va permetre, es van recalculer alguns dels valors publicats a un paràmetre comú. El paràmetre que es va considerar més adient per comparar els resultats i que es podia calcular en la majoria de casos va ser presentar les variacions de les variables, pes, volum i dosi absorbida, en percentatge del seu valor inicial i per dia de tractament (dt). Per exemple, en aquesta tesi les TC2 i TC3 corresponen a les TC realitzades els dies 15 i 25 de tractament malgrat en dies totals, tenint en compte que en una setmana hi ha 5 dies de tractament, el TC2 es realitza cap a la setmana 4 o 5 i el TC3 cap a la setmana número 7.

Les dades d'aquesta tesi que s'han incorporat a la taula corresponen únicament als pacients tractats amb la tècnica de IMRT i els òrgans de risc que han estudiat altres autors per que es puguin comparar els resultats obtinguts. La informació dosimètrica que s'aporta en la tesi respecte a la resta d'òrgan de risc estudiats

S'utilitzen les següents sigles:

n: nombre de pacients de l'estudi

3DCRT/IMRT: Tècnica de tractament utilitzada

DT (Gy): dosi total, Fr: nombre de fraccions

En la taula els valors en blanc indiquen que no s'han estudiat en el treball original o bé que els resultats no són estadísticament significatius.

En les variables de volum i de dosi el signe negatiu significa disminució respecte el valor inicial de planificació l'absència de signe representa augment. Per als desplaçaments el signe positiu significa desplaçament cap a línia mitja del pacient i el signe negatiu correspon al desplaçament en sentit contrari.

D:dreta , E:esquerra, I: Ipsilateral, C: Contralateral, Dç:desplaçament, dt: dies de tractament o fraccions, FT : al final del tractament, BQ: braquiteràpia

w indica la setmana del tractament, per exemple w0-2 vol dir entre la setmana 0 i la 2.

Autors de l'estudi	n	Adquisició d'imatges/ Delimitació estructures	3DCRT /IMRT DT(Gy) Fr	Volums delimitats	Canvis de volum	Desplaçaments cap a línia mitja	Canvis dosimètrics	Observacions
Barker et al. (2003)	14	3 TC setmanals	13/1	GTV Paròtides D i E Pes	-1.8%/dt -0.8%/dt, -06%/dt -0.2%/dt	3.3 mm 3.1mm al FT (0.1mm/dt)	No s'analitza	Solament fa anàlisi de canvi geomètrics i de volum no dosimètric. Mesura contorn extern en el tall corresponen a l'alçada de C2, i el correlaciona amb la variació del pes. Correlaciona el desplaçament de la paròtida amb el pes.
Hansen et al. (2006)	13	TC a la sessió 19	IMRT 70 Gy 33fr	CTV Paròtida D Paròtida E Medul·la Tronc Mandíbula Volum contorn extern	-0.4%/dt -0.8%/dt -1%/dt -0.3%/dt		D ₉₅ :-0.3%/dt, -.2Gy(w4) D ₉₅ :-0.5%/dt, -.2Gy(w4) D _m : 0.5%/dt, 11 Gy al FT V ₂₆ : 0.6%/dt D _{màx} :0.7%/dt D _{màx} :0.7%/dt D _{màx} 0.3%/dt	Estudi retrospectiu, pacients seleccionats per pèrdua de volum o per reducció del tumor. Delimitació de CTV similar a com s'han delimitat en aquest tesi. Totes les variables de cobertura de PTV, D ₉₉ , D ₉₅ i V ₉₃ disminueixen a la TC de la sessió 19.
Robar et al. (2007)	15	Setmanals, mínim 4 TC /pacient	IMRT 54-70Gy 28-35 fr	Paròtides D Paròtida E Tronc Medul·la	-0.9%/dt -1%/dt 	0.2mm/dt, 5.6mm FT 3.7mm FT sup:2.9mm.inf:3.4mm C1:5.6mm, C6 6:6mm	E: augment de V ₂₆ i D _m No significatius Part superior no significatius. Part inferior, D _{màx} 2.2%	

Autors de l'estudi	n	Adquisició d'imatges/ Delimitació estructures	3DCRT /IMRT DT(Gy) Fr	Volums delimitats	Canvis de volum	Desplaçaments cap a línia mitja	Canvis dosimètrics	Observacions
O'Daniel et al. (2007)	11	2 TCs setmanals Imatge deformable	IMRT 66-70Gy	PTVs Paròtides	No s'analitza		No s'analitza	Analitza la dosis planificada i l'administrada utilitzant dos mètodes per fer la superposició de les imatges. Conclou que amb marges de 3-4mm són suficients per una bona cobertura del PTV.
Han et al. (2008)	5	Diari; MVCT Contorns manuals a diferent nombre de MVTC	Tomoteràpia 70Gy, 35fr	Paròtides Medul·la	-1.1%/dt		D _m : 0.6Gy FT D _{màx} : 5.3Gy FT	Pacients amb càncer de nasofaringe
Vasquez -O et al. (2008)	10	TC post IMRT Contrast Contorns manuals	46 Gy IMRT 23 fr + BQ 20-22 Gy	Paròtides I i C Glàndules submandib	I: -0.8%/d C: -0.2%/d I: 0.9%/d C: 0.5%/d		No s'analitza	Les paròtides ipsilaterals s'irradien i les contralesionals no perquè corresponen a tractament unilaterals. Troba correlació entre la reducció de volum de les paròtides i la D _m planificada.
Lee et al. (2008)	10	Plan: kvTC no contrast Diari; MVTC Deformed automatically contours	Tomoteràpia	Paròtides D i E	-1%/dt	Dç cap a línia mitja: 5.3mm al final del FT (0.3mm/dt)	3 pacients reben més del 10% de la D _m inicial. 7 Pacients reben entre 6-8% de la D _m inicial. Increment de dosi es correlaciona amb el desplaçament.	Deformable registration image proces és una bona eina per l'avaluació automàtica dels canvis geomètrics de les paròtides durant el tractament de RT. La part geomètrica es publica en un treball i la part dosimètrica en un altre.

Autors de l'estudi	n	Adquisició d'imatges/ Delimitació estructures	3DCRT /IMRT DT(Gy) Fr	Volums delimitats	Canvis de volum	Desplaçaments cap a línia mitja	Canvis dosimètrics	Observacions
Bhide et al. (2009)	20	TC no contrast W 2, 3,4,5	IMRT	PTV1(eq PTV3) ¹ PTV2(eq PTV1) Paròtides I i C Medul·la Tronc Pes	-0.3%/dt (w0-2) -1.1%/dt (w0-2) -0.5%/dt (w2-4) -1.4%/dt (w0-2) (0.2mm/dt) -9.7% al FT, -0.28%/dt	Dç:2.3mm w4	D _{min} : -2Gy (w0-2) D _m :2.5Gy(w0-2) D _m :5.1Gy(w0-2) I :2.7Gy w4, 2.8Gy w5 C: no significativa	Canvis més importants a la segona setmana de tractament. No troba correlació entre la pèrdua de pes i la reducció dels PTV. Detecta una reducció de la homogeneïtat de la D _m en els PTV a les dos setmanes de tractament. No estudia correlació amb la dosi dins la zona de tractament.
Castadot et al. (2010)	10	TC setmanals Deformable registration Delimitació semiautomàtic	IMRT	Paròtides I i C Glàndules submandib	I: -0.9%/dt , C:-1%/dt I:1.5%/dt C:1.3%/dt	I Dç:3.4mm FT	No s'analitza	Analitza delimitació dels GTV i CTV mitjançant PET- TC.

Autors de l'estudi	n	Adquisició d'imatges/ Delimitació estructures	3DCRT /IMRT DT(Gy) Fr	Volums delimitats	Canvis de volum	Desplaçaments cap a línia mitja	Canvis dosimètrics	Observacions
Ahn et al. (2010)	23	TC sessions:11, 22, 33	IMRT	GTV PTV Paròtides Medul·la Pes Contorn extern	-0.5%/dt -0.7%/dt -0.3%/dt -0.3%/dt		V ₁₀₀ :-0.4%/dt D ₉₅ :-1Gy (w3), -0.8Gy FT D ₉₅ :-1.7Gy (w3), -0.8Gy FT D _m : 5.6Gy FT D _{max} : 3.4Gy (w3), 1.3Gy FT	Correlació moderada entre les variacions de posició i anatòmiques del PTV amb la pèrdua de cobertura de dosi i l'increment de D _{max} .
Beltran et al. (2012)	16	TC sessions:15 i 25	IMRT	GTV PTV3 Paròtides Medul·la Pes Contorn extern	-0.35%/dt -0.5%/dt -1.2%/dt (w4) -1.3%/dt (w7) -0.2%/dt -0.2%/dt		D _m : 0.8Gy (w7) V ₁₀₀ : -1.6%(w4), -6%(w7) D _{max} : 0.8 Gy (w7) D _{min} : -2.6 Gy(w3) V ₁₀₀ : -6%(w4),-3.3%(w7) D ₉₅ :-2Gy (w4) D _{min} :-5.6Gy (w4) D _m : 0.2%/dt, 4.6Gy FT D _{max} : 2.8GyFT	Correlació entre el pes i el volum dins l'àrea de tractament

ANNEX 3. INTERPRETACIÓ DELS RESULTATS ESTADÍSTICS

En aquest annex s'explica com s'han interpretat les taules i gràfics que han proporcionat les proves estadístiques a partir de les quals s'han elaborat les taules de resultats d'aquest estudi.

El programa estadístic proporciona els resultats separatament per cada estructura de l'estudi i per cada una de les variables. Els gràfics no s'han adjuntat en l'apartat de resultats perquè no aporten informació addicional, s'ha preferit afegir els gràfics elaborats a partir de les dades de l'estudi estadístic per il·lustrar els resultats particulars de la tesi.

En els estudis estadístics que comparen les variables dins del mateix grup, es pren com a valor de referència el valor de la variable corresponent a la TC1. En els anàlisis que comparen els dos grup es pren com a valor de referència el valor inicial de la variable del grup de 3DCRT a la TC1.

En totes les proves es considera que $p < 0.05$ és estadísticament significativa.

A continuació es presenta una breu explicació de les proves estadístiques que s'han realitzat en aquest estudi i de com s'han interpretat els resultats de les mateixes.

Ajust model d'efectes aleatoris per a mesures repetides

És l'estudi que permet comparar l'evolució, a les tres TC, de les mesures repetides d'una variable dins d'un mateix grup tenint en compte la variabilitat individual.

A la figura A3.1 es mostra un exemple d'una taula de resultats d'aquest test. La variable estudiada en aquest cas és el volum de la paròtida contralateral per al grup de pacients de 3DCRT. La columna de la diferència aritmètica representa la variació a les tres TC, en aquest cas del volum de la paròtida, respecte l'intercepto que és el valor inicial, en aquest cas 17.92 cm^3 . Els valors -3.43 i -6.13 a les TC 2 i 3 indiquen la disminució del volum en cm^3 i el valor de p indica si la diferència és significativa respecte el valor inicial. El valor p global indica si hi ha diferències significatives entre les tres mesures.

Regresión ML de efectos mixtos para v_cm_3

Variable		Diferencia aritmètica	(95% Intevalo Conf.)	p-valor	p-valor Global
<i>Parte fija</i>					
TC	1	0	-	-	< 0.001
	2	-3.43	(-5.62; -1.23)	0.0022	
	3	-6.13	(-8.32; -3.93)	0.0000	
Intercepto		17.92	(12.86; 22.97)	-	-
<i>Parte aleatoria</i>					
Entre-ID del subjecte Desv. Típica. (Err. Estand.)		8.50 (1.80)			
Residual Desv. Típica. (Err. Estand.)		2.74 (0.40)			

P-valor global usando el test de Wald

Fig. A3.1. Exemple de la taula de resultats del test d'evolució.

A la figura A3.2 es mostren gràficament les dades corresponents al test d'evolució per la variable volum de la paròtida en el grup de pacients de 3DCRT. La figura superior esquerra mostra el valor de la variable per a cada individu a les tres TC. La figura inferior esquerra es mostra el diagrama de caixes dels valors de la figura superior. En el diagrama de caixes els extrems forma de la caixa, o bigotis, corresponen al valor màxim i mínim de la distribució, els valors extrems de la caixa representen el primer i tercer quartil de la distribució i la línia dins la caixa és la mediana o segon quartil. El primer quartils d'una

distribució és el valor superior al 25% dels valors de la distribució i el tercer quartil és el valors que sobrepassa el 75% dels valors de la distribució. En aquest cas cada caixa representa la distribució del volum de paròtida de tots els pacients a les TC1, TC2 i TC3. A les figures de la dreta es representen els valors de la mitjana i mediana de la variable volum del grup a les tres TC. En aquestes gràfiques s'aprecia la tendència dels valors promitjos del grup, en aquest cas concret es posa de manifest la disminució del volum de la paròtida en les TC posteriors.

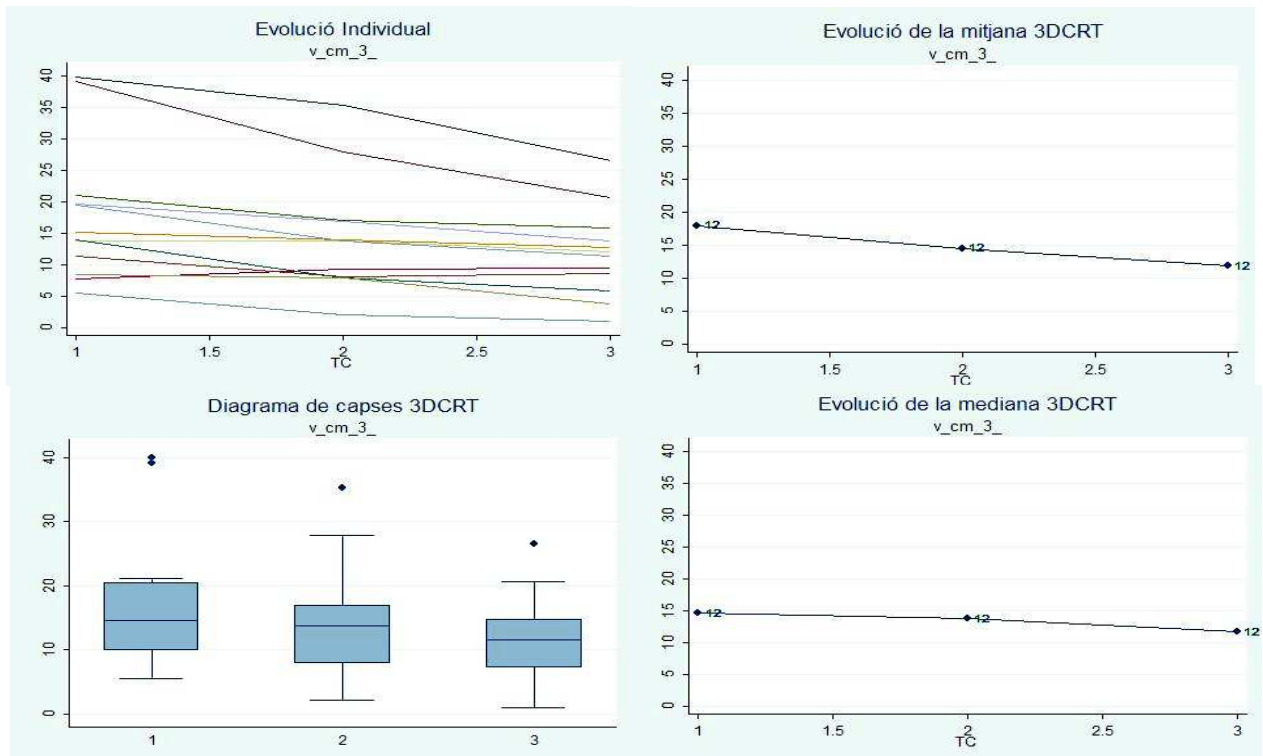


Fig A3.2 Representació gràfica dels resultats del test d'evolució

Correlació amb el pes

En aquest estudi s'ha analitzat la relació entre la variable pes i la resta de variables. Per fer això s'ha calculat la correlació, que és el paràmetre que dóna idea de la intensitat amb que la relació entre dos variables s'aproxima a la situació extrem de relació línia perfecta.

En la figura A3.3 es mostra un exemple del resultat que proporciona el test estadístic. En aquest cas el gràfic de l'esquerra representa la variació del volum, en cm^3 , de la paròtida contralateral en funció de la variació de pes per al grup de pacients de 3DCRT.

En la taula de la dreta es mostra l'increment que correspon a la variació d'una unitat de volum, en cm^3 , per cada kg de pes, per a cada una de les TC. Valors de $p < 0.05$ indiquen que hi ha correlació entre les dos variables.

En aquest exemple s'interpreta que per cada kg de pes, en el cas de la TC3 que és estadísticament significatiu, el volum de la paròtida contralateral s'incrementa en 0.75 cm^3 .

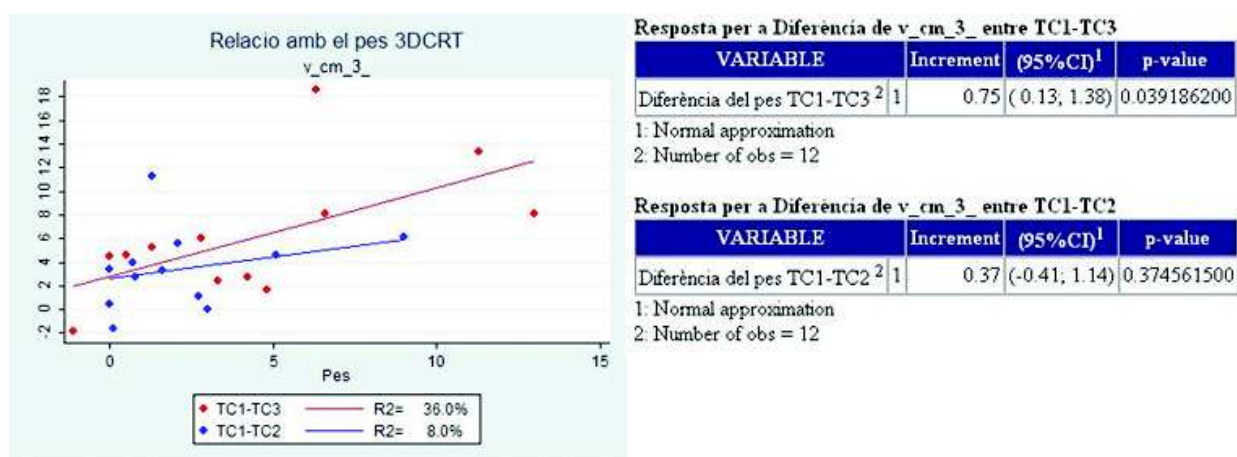


Fig.A3.3. Exemple de la representació gràfica i de la taula amb els valors numèrics corresponent als resultats del test de correlació amb el pes.

Model d'efectes aleatoris per a mesures repetides amb interacció

Amb aquest test s'analitza l'evolució de la variable d'interès dins del seu grup i a més a més s'estudia si hi ha diferències entre els valors dels dos grups. També es compara si els dos grups tenen la mateixa evolució. Donat que s'ha considerat com a referència el grup de pacients tractats amb 3DCRT, una diferència negativa vol dir que el valor mesurat al grup de pacients tractats amb IMRT és inferior al valor mesurat en el grup de pacients tractats amb 3DCRT, si la diferència és positiva el valor al grup d'IMRT és superior.

El test es realitza amb dos models diferents, els resultats de cada model es mostren en les dos taules de la Fig A3.4. El model de la taula superior assumeix que hi ha una diferència entre els dos grups, 3DCRT i IMRT i que aquesta és constant al llarg de les tres mesures. Per tant $p < 0.05$ significa que hi ha diferència entre els dos grups. Seguint amb la variable dels exemples anteriors, volum de la paròtida contralateral, s'observa que el volum de les paròtides contralaterals del grup d'IMRT és 1.98 cm^3 més gran que en el grup de 3DCRT però la diferència no és estadísticament significativa, per tant no es pot assumir un valor diferent entre el dos grups. El model també assumeix que la diferència inicial dels valors de les variables en cada una de les TC entre els dos grups es manté al llarg del temps, és a dir, que els dos grups evolucionen igual. La variació d'aquest valor inicial al llarg del temps ve donada per les diferències entre TC2-TC1 i TC3-TC1. Aquí la $p < 0.05$ significa que hi ha un canvi, augment o disminució, respecte el valor inicial. En l'exemple els dos grups parteixen d'un valor inicial semblant i l'evolució també és similar, disminuint globalment i de forma significativa uns 4.4 i 6.4 cm^3 a les TC2 i TC3 respectivament.

El model de la taula inferior considera l'existència d'una interacció, és a dir, que l'evolució entre els dos grups és diferent quan el valor de p del test d'interacció és < 0.05 . Si la p d'interacció no és significativa els dos grups evolucionen igual i s'han de considerar els valors de les files de la TC per saber si hi ha augment o disminució de la variable. Aquests valors són molt semblants als valors de la taula superior. En canvi si la p d'interacció és significativa, indica que l'evolució dels dos grups és diferent. Aleshores les diferències a les TC posteriors venen donades pel valor inicial a la TC inicial més el valor de la

interacció. Per exemple, si el valor de la p d'interacció fos significatiu - en el cas de l'exemple no ho és perquè la p d'interacció és 0.552-, aleshores, la diferència del grup d'IMRT respecte el grup de 3DCRT en la TC2 seria la suma de la variació del grup de 3DCRT, -3.43, més el valor de la interacció del grup d'IMRT $-3.43 - 2.07 = -5.5$.

En definitiva, si el valor de la p d'interacció és estadísticament significatiu, els grups es comporten de manera diferent i s'han de considerar els valors de la taula inferior, sinó el comportament dels dos grups és similar i s'han de considerar els valors de la taula superior.

A les gràfiques de la figura A3.5 es mostra l'evolució de la mitjana i mediana per grup.

Regresión ML de efectos mixtos para v_cm_3_

Variable		Diferencia aritmética	(95% Intervalo Conf.)	p-valor	p-valor Global
<i>Parte fija</i>					
grup	3DCRT	0	-	-	-
	IMRT	1.98	(-4.79; 8.74)	0.5671	
TC	1	0	-	-	< 0.001
	2	-4.41	(-6.36; -2.46)	0.0000	
	3	-6.36	(-8.31; -4.41)	0.0000	
Intercepto		18.32	(13.51; 23.14)	-	-
<i>Parte aleatoria</i>					
Entre-ID del sujeto Desv. Tipica. (Err. Estand.)		8.04 (1.26)			
Residual Desv. Tipica. (Err. Estand.)		3.38 (0.35)			

P-valor global usando el test de Wald

P-valor test interaccio 0.552

Regresión ML de efectos mixtos para v_cm_3_

Variable		Diferencia aritmética	(95% Intervalo Conf.)	p-valor	p-valor Global
<i>Parte fija</i>					
grup	3DCRT	0	-	-	-
	IMRT	2.83	(-4.29; 9.95)	0.4364	
TC	1	0	-	-	< 0.001
	2	-3.43	(-6.09; -0.76)	0.0118	
	3	-6.13	(-8.79; -3.46)	0.0000	
Interacción	No	0	-	-	0.5481
	TC=2 \$ IMRT	-2.07	(-5.92; 1.79)	0.2938	
	TC=3 \$ IMRT	-0.49	(-4.35; 3.36)	0.8021	
Intercepto		17.92	(12.99; 22.84)	-	-
<i>Parte aleatoria</i>					
Entre-ID del sujeto Desv. Tipica. (Err. Estand.)		8.04 (1.25)			
Residual Desv. Tipica. (Err. Estand.)		3.33 (0.35)			

P-valor global usando el test de Wald

Fig.A3.4. Taules amb els resultats numèrics corresponents al test realitzar amb el model d'efectes aleatoris per a mesures repetides amb interacció.

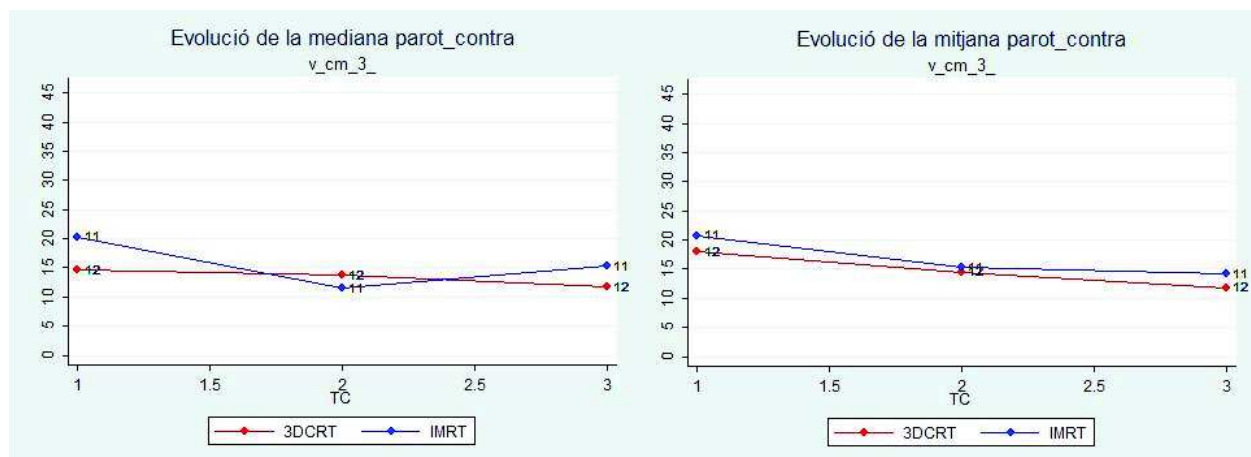


Fig. A3.5 Evolució de la mitjana i mediana per grup

En la tesi per mostrar els resultats d'aquest test s'han creat les taules de l'estudi estadístic comparatiu i d'interacció entre grups on es pot veure la comparació de valors inicials i de l'evolució temporal dels dos grups de pacients. En la primera columna es mostra la comparació dels valors inicials de les variables entre els grups de 3DCRT i el d'IMRT. Es pren com a valor de referència el valor inicial de grup de 3DCRT. Per tant una diferència negativa vol dir que el valor mesurat al grup de pacients tractats amb IMRT és inferior al valor mesurat en el grup de pacients tractats amb 3DCRT. A la columna central hi ha el valor de la p d'interacció i a la columna de la dreta es mostra l'evolució a les TC posteriors. Si la p d'interacció és significativa els dos grups tenen comportament diferent i s'escriu l'evolució de cada grup, si la p no és significativa els dos grups tenen una evolució similar, aleshores es mostra el valor d'evolució global.

ANNEX 4. UNITATS DE MONITOR

A les taules següents es mostren les unitats de monitor calculades per cada camp de tractament per a les dos tècniques utilitzades en l'estudi.

UM Tractament amb 3DCRT												
Pacient	Nombre camps	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	Total
1	8	70	40	54	44	37	86	86	21			438
2	8	72	32	43	42	31	76	119	65			480
3	8	70	42	59	50	64	64	148	92			589
4	8	83	36	38	44	40	80	152	54			527
5	9	54	26	51	52	27	51	138	39	43		438
6	9	56	29	52	52	28	55	123	62	70		457
7	8	73	37	36	36	37	72	127	51			469
8	6	49	38	58	68	38	49					300
9	9	72	49	28	42	30	75	120	19	76		435
10	10	61	47	41	49	36	66	135	118	53	93	553
11	8	91	43	38	38	43	90	142	69			554
12	9	63	30	48	70	48	23	134	62	62		478
TOTAL		Promig : 476.5					Desv Std : 75.9					

UM Tractament amb IMRT													
Pacient	Nombre camps	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	TOTAL
1	7	151	92	70	129	128	65	93					728
2	7	160	114	126	138	138	121	123					920
3	7	145	174	148	161	162	117	126					1033
4	11	111	118	111	130	117	210	166	150	114	103	151	1481
5	11	109	99	97	140	119	201	126	112	101	105	117	1326
6	7	180	152	114	191	177	142	220					1176
7	7	224	181	207	253	259	145	187					1456
8	7	199	202	252	247	217	219	182					1518
9	7	151	134	111	139	136	106	132					909
10	7	209	186	172	240	208	183	189					1387
11	7	236	157	140	209	232	132	124					1230
12	7	200	146	158	169	169	124	122					1088
13	7	154	129	88	143	161	97	114					886
14	7	173	132	170	201	175	125	133					1109
15	7	166	135	99	152	177	124	128					981
16	7	180	170	169	208	212	166	180					1285
TOTAL		Promig : 1157.1					Desv Std : 239.0						

Les UM dels tractaments amb IMRT són 2.4 vegades superiors a les UM dels tractaments amb 3DCRT.

ANNEX 5. RESULTATS DE LES VERIFICACIONS IMRT

En aquest annex es mostren els resultat de les verificacions que s'han dut a terme per a cada un dels pacients tractats amb IMRT.

En la taula A5.1 es presenten els resultats de la comparació entre les fluències calculades pel sistema de planificació i càlcul i les fluències experimentals mesurades a la unitat de tractament per cada un dels camps d'irradiació. Totes les mesures es van realitzar amb l'equip MatriXX Imrt, el criteri d'acceptabilitat que es va utilitzar va ser que un 95% dels punts de mesura superessin el criteri gamma fixat en 3 mm i 3% de dosi absorbida. A la taula es pot veure que tots els camps mesurats superen bé el criteri d'acceptabilitat fixat.

Percentatge de punts que compleixen el criteri γ 3mm,3%												
Pacient	Nombre camps	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11
1	7	99.9	100.0	100.0	99.5	100.0	100.0	100.0				
2	7	98.9	99.1	98.8	98.5	98.6	98.6	98.7				
3	7	99.5	99.9	99.9	99.8	99.7	100.0	99.9				
4	11	99.6	99.6	99.3	99.5	99.5	99.1	99.4	99.3	99.7	99.8	99.8
5	11	99.8	99.9	99.8	99.8	99.8	99.2	99.7	99.9	100.0	99.7	99.7
6	7	99.4	99.7	99.9	99.6	99.7	99.5	99.7				
7	7	99.8	99.9	99.8	99.7	99.7	99.9	99.9				
8	7	99.7	98.9	99.4	99.5	99.9	99.2	99.4				
9	7	99.98	99.99	99.99	99.93	100	99.99	100				
10	7	99.94	99.96	99.94	99.85	99.93	99.9	99.99				
11	7	99.91	99.99	99.83	99.63	99.6	99.89	99.96				
12	7	99.95	99.98	99.97	99.96	99.88	99.95	99.98				
13	7	100	100	99.77	99.98	99.89	99.94	100				
14	7	99.9	100	99.66	99.93	99.95	99.99	99.99				
15	7	99.95	100	99.95	99.96	100	99.99	99.99				
16	7	99.96	100	99.96	99.92	99.76	99.96	100				
TOTAL		Promig : 99.7					Desv Std : 0.3					

Taula A5.1. Valors del percentatge de punts que superen el criteri gamma fixat per cada un dels camps de tractament amb IMRT.

A la taula A5.2 es mostren les diferències relatives entre la dosi absorbida calculada pel sistema de planificació i càlcul en un punt concret del maniquí de verificació i les mesures experimentals realitzades, en aquest mateix punt, amb cambra ionització model Pin Point i electròmetre Unidos de PTW.

En aquest cas el criteri d'acceptabilitat que s'utilitza és que la diferència entre la dosi puntual calculada i la mesurada no superin el 5%. En els resultats que es presenten s'observa que el valor promig supera el criteri d'acceptabilitat establert però s'aprecien alguns punts que no el complirien. Per explicar això cal tenir en compte que aquesta verificació depèn fortament del punt escollit per fer la mesura, si el punt està situat en una zona d'alt gradient de dosi, la posició del detector i les seves dimensions representen un punt crític de la mesura experimental, en aquests casos la diferència entre el valor calculat i el mesurat experimentalment pot presentar diferències que superin el criteri d'acceptabilitat establert. També cal tenir en compte alhora d'avaluar els resultats d'aquestes verificacions que les diferències relatives, en els casos que la dosi absorbida en el punt de mesura sigui molt baixa, de seguida adquireixen un valor alt. Per tant els resultats d'aquestes verificacions s'han d'interpretar dins el seu context, i en els casos que es superin el criteri

d'acceptabilitat cal justificar el valor de la diferència i si això no és possible s'ha de repetir la mesura en un punt on la dosi absorbida sigui més alta i la distribució més homogènia.

Diferència relativa entre dosi abs mesurada i calculada												
Pacient	Nombre camps	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11
1	7	-3.1	0.9	-0.7	3	0.6	-0.4	0.3				
2	7	2.6	-1.2	-3.6	0	-2.8	-1	-2.8				
3	7	-0.3	4.6	2.4	0.8	-0.6	2.7	-5.3				
4	11											
5	11											
6	7	-4	-8	-3.5	5.6	0.7	-0.5	0.8				
7	7	14.5	2.3	1.3	3	0.7	0.2	-2.4				
8	7	0	3.6	5	3.3	0.4	3	1.7				
9	7											
10	7	2.4	-0.3	0	2	3.8	1.3	-1.3				
11	7											
12	7	3.3	1.8	2.8	8.3	8.7	4.8	4				
13	7	3.1	0.7	0.8	1.1	2.1	2.5	1.5				
14	7											
15	7	-0.5	-5.5	-4.3	-1.2	-1.7	-0.8	-2.0				
16	7	1.3	0.4	7.3	2.8	3.1	2.5	2.6				
TOTAL		Promig : 1.1					Desv Std : 3.4					

Taula A5.2 Diferències relatives entre la dosi absorbida mesurada en un punt del maniquí i la dosi absorbida calculada en el mateix maniquí. $(DA_{mes} - DA_{cal} * 100) / DA_{cal}$.