



Departamento de Radioterapia Oncológica

Hospital Universitario Vall d' Hebrón.

*Integración de Imágenes: Tomografía Axial Computarizada y
Tomografía por Emisión de Positrones en la planificación del
tratamiento radioterápico en pacientes pediátricos con Enfermedad de
Hodgkin.*

Tesis Doctoral.

Martha Valdés Sánchez

2009

*Integración de Imágenes: Tomografía Axial Computarizada y
Tomografía por Emisión de Positrones en la planificación del
tratamiento radioterápico en pacientes pediátricos con
Enfermedad de Hodgkin.*

Martha Valdés Sánchez

Directores de Tesis:

Dr. Jordi Giralt López de Sagredo

Dra Maria Isabel Roca Bielsa.

Consejo Nacional de Ciencia y tecnología México

Universidad Autónoma de Barcelona

Agradecimientos.

Al Dr. *Jordi Giralt López de Sagredo* por su orientación, disposición y sus extensos conocimientos sobre el tema., siempre abierto a la utilización de la nueva tecnología en el campo de la Radioterapia Oncológica, por su amor y gran dedicación al tratamiento de los niños con cáncer. Por su paciencia para corregir mis errores. Pionero en el tratamiento de la radioterapia pediátrica, reconocido por sus publicaciones internacionales. Esta tesis no se hubiera realizado sin su valioso apoyo. Gracias.

A la Dra. *María Isabel Roca Bielsa*, por su gran conocimiento de la medicina nuclear en especial de la tomografía por emisión de positrones aplicada al paciente pediátrico, por su sabia orientación, por todo el tiempo que paso trabajando para que esta tesis se llevara a acabo.

Al Radiofísico *Juan Jose Rovira* por su gran conocimiento en el campo de la física aplicada a la medicina, por su disposición, su tiempo, ayuda y amabilidad.

A la Dra. *Cristina Gámez* por su gran colaboración y ayuda al permitirnos tener acceso a los estudios de tomografía por emisión de positrones de los pacientes incluidos en este estudio.

A la Dra. *Ramona Verges Capdevila* y al Dr. *Xavier Maldonado* por su colaboración, sus extensos conocimientos en la Radioterapia Oncológica, por su gran ayuda en mi estancia en España y por ser mis amigos.

A todo el *servicio de Radioterapia Oncológica y Radiofísica* del Hospital Universitario Vall d Hebron, por su gran colaboración y generosidad al compartir sus conocimientos. En especial a *Mónica Arguis*, por su paciencia para que yo aprendiera radioterapia aplicada a niños.

Al estadístico *Eduardo Hermosilla* por su gran disposición , conocimientos y paciencia.

A las secretarias (Mayte, Manoli, Laia y Dolors) del servicio de Radioterapia Oncológica por su gran colaboración para que se llevara a cabo esta tesis.

A todos los niños con cáncer, por permitirnos acompañarlos un tiempo durante su lucha contra el cáncer y porque la finalidad de este estudio es que ellos estén mejor.

A mi país *México* y a toda nuestra gente, porque el trabajo de todos, me ha permitido estar aquí, escribiendo estos agradecimientos.

Por supuesto a toda mi *familia*, por su apoyo incondicional en la cercanía y en la lejanía. Esta tesis no es solo mía, es de toda la familia.

A mis padres: Josefina y Guadalupe.

*A mis hermanos: Olivia, Carlos, Enedina, Guadalupe, María Eugenia,
Norm, Alvaro, María de la Luz y Oscar.*

A los niños con cáncer.

Con todo mi agradecimiento y cariño.

<u>Índice</u>	Página
1. Introducción. Enfoque del problema.....	1-3
2. Fundamentos: Revisión de conocimiento.....	4
2.1. Tumores infantiles.....	5-20
2.2. Enfermedad de Hodgkin.....	21-60
2.3 Radioterapia en el tratamiento de los tumores infantiles.....	61-76
2.4. Tomografía por emisión de positrones (PET).....	77-108
3. Hipótesis y Objetivos.....	109-111
4. Material y Métodos.....	112-127
5. Resultados.....	128-158
6. Discusión.....	159-184
7. Conclusiones.....	185-186
8. Resumen.....	187-190
9. Referencias Bibliográficas.....	191-200
10. Anexos.....	201-209

Acrónimos.

- ***CM:*** *Celularidad mixta*
- ***V₂₅:*** *Volumen que recibió 25 Gy.*
- ***¹⁸FDG:*** *[¹⁸F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa.*
- ***CHL:*** *Linfoma Hodgkin Clásico.*
- ***CP:*** *Cáncer de pulmón.*
- ***CTV:*** *Volumen tumoral clínico.*
- ***CTVpet:*** *CTV delimitado en base a la integración PET/TAC.*
- ***CTVtac:*** *CTV delimitado en base a la TAC.*
- ***DL:*** *Depleción linfocitaria*
- ***DMP:*** *Dosis media pulmonar*
- ***EFRT:*** *Radioterapia a campos extensos.*
- ***EH:*** *Enfermedad de Hodgkin.*
- ***EN:*** *Esclerosis nodular.*
- ***GTV:*** *Volumen tumoral microscópico.*
- ***GTVpet:*** *GTV delimitado en base a la integración PET/TAC.*
- ***GTVtac:*** *GTV delimitado en base a la TAC.*
- ***HDV:*** *Histogramas dosis-volumen.*
- ***ICCC:*** *International Classification of Childhood Cancer.*
- ***ICRU:*** *Comisión internacional para unidades de radiación.*
- ***IFRT:*** *Radioterapia a campos afectos.*
- ***LDCHL:*** *Linfoma Hodgkin clásico depleción linfocitaria.*
- ***LLA:*** *Leucemia aguda linfoblástica*

- **LNH:** Linfoma no Hodgkin.
- **LRCHL:** Linfoma Hodgkin clásico rico en linfocitos.
- **MCHL:** Linfoma Hodgkin clásico celularidad mixta.
- **NLPHL:** Linfoma Hodgkin predominio linfocitos nodulares
- **NSCHL:** Linfoma Hodgkin clásico esclerosis nodular.
- **NSCLC:** Cáncer de pulmón de células no pequeñas
- **OR:** Órganos de riesgo.
- **OS:** Supervivencia.
- **PET:** Tomografía por emisión de positrones.
- **PL:** Predominio linfocítico.
- **PTV coincidente:** Volumen que coincide entre las delimitaciones del PTV_{pet} y PTV_{tac}.
- **PTV no coincidente:** Volumen que no coincide entre las delimitaciones del PTV_{pet} y PTV_{tac}.
- **PTV:** Volumen blanco planificado.
- **PTV_{pet}:** PTV delimitado en base a la integración PET/TAC.
- **PTV_{tac}:** PTV delimitado en base a la TAC
- **Qt:** Quimioterapia
- **Qx:** Cirugía.
- **RFS:** Sobrevida libre de recidiva.
- **RM:** Resonancia magnética.
- **RNTI-SEHOPEI:** Registro Nacional de Tumores.
- **RS:** Células malignas de Reed-Sternberg.
- **RT:** Radioterapia.
- **Rx:** Radiografía convencional.

- **SN:** *Segundas neoplasias.*
- **SNC:** *Tumores del sistema nervioso central.*
- **SUV:** *Valor estandarizado de captación*
- **TAC:** *Tomografía axial computarizada.*
- **TD5/5:** *5% de probabilidad de desarrollar un efecto secundario a radioterapia a 5 años.*
- **TD50/5:** *50% de probabilidades de desarrollar un efecto secundario a la radioterapia a 5 años.*
- **TNI:** *Radiación nodal total.*
- **US:** *Ultrasonografía.*
- **USA:** *Estados Unidos de Norteamérica.*
- **V₁₀:** *Volumen que recibió 10Gy.*
- **V₁₅:** *Volumen que recibió 15Gy.*
- **V₂₀:** *Volumen que recibió 20Gy.*
- **V₅:** *Volumen que recibió 5Gy.*
- **VEB:** *Virus Epstein-Barr.*
- **Vs:** *volúmenes que reciben diferentes dosis de radiación.*
- **WHO:** *Organización mundial de la salud.*

1. Introducción. Enfoque del problema.

El cáncer en la edad pediátrica constituye un problema de salud mundial. En las últimas décadas, los avances en el desarrollo de nuevas técnicas de tratamiento; como el desarrollo de nuevos antineoplásicos y métodos de radioterapia conformada tridimensional han logrado aumentar la sobrevida, hasta en un 95% a más de 5 años en algunos tipos de tumores y hasta 40% en otros. La radioterapia es una importante modalidad de tratamiento de los niños con cáncer. Aproximadamente un 40 a un 45 % de los niños con cáncer podrán recibir tratamiento o con radiaciones en alguna etapa de su tratamiento. Los tejidos en crecimiento y desarrollo de los niños a adolescentes son particularmente sensibles a los efectos de la radiación. Los efectos del tratamiento con radiaciones pueden ser evidentes inmediatamente después de finalizar el tratamiento con radioterapia (función cognoscitiva, pericarditis) o décadas después (segundas neoplasias). La incidencia y severidad de los efectos secundarios de la radioterapia son influidos por los órganos y tejidos incluidos en el campos de tratamiento, el tipo de radiación administrada, la dosis diaria aplicada, la dosis total acumulada y la edad al recibir el tratamiento. (70) Ante este panorama no dejan de ser preocupantes los efectos secundarios de la radioterapia; por lo que la planificación del tratamiento debe ser meticulosa y así lograr el control local del tumor con una mínima irradiación a tejidos normales. La exploración con diferentes técnicas radiológicas de imagen, la planificación tridimensional y las técnicas conformadas permiten una mejor definición de la extensión del tumor y por lo tanto precisar con mayor exactitud los volúmenes blancos a radiar. Los beneficios de utilizar PET para la definición y delimitación del GTV en la radioterapia conformada tridimensional, han sido demostrados principalmente en el cáncer pulmonar de células pequeñas. Muchas instituciones han iniciado a utilizar el PET para la planificación del tratamiento con radioterapia ya que provee datos basados en el metabolismo del tumor que proveen datos extra acerca del volumen a radiar que lo que aporta la TAC. Estudios en pacientes adultos señalan que la

integración de imágenes PET/TAC para la planificación del tratamiento con radiaciones ionizantes, podría modificar los volúmenes blanco. En pacientes pediátricos se requieren estudios que comparen las diferencias entre los volúmenes blanco con la utilización de TAC vs. Integración PET/TAC.

2. Fundamentos. Revisión de conocimientos.

2.1. Tumores Infantiles.

2.1.1. Aspectos generales.

El cáncer es una enfermedad mortal que se puede controlar y en muchos casos curar. Mientras que en el adulto más del 85% de las neoplasias son carcinomas, en la edad pediátrica esta histología es rara. La biología de las neoplasias en la edad pediátrica, es clínica, histológica y biológicamente distinta de las neoplasias de la edad adulta. Las neoplasias infantiles generalmente tienen periodos de latencia cortos, frecuentemente presentan crecimiento rápido y son agresivamente invasivos. En los adultos los factores ambientales juegan un rol importante en el desarrollo de las neoplasias; pero la asociación es diferente en los niños. Algunas neoplasias pediátricas están asociadas al desarrollo de anomalías, defectos citogenéticos o aberraciones moleculares y pueden ser anticipadas al conocer deficiencias inmunológicas preexistentes, desordenes genéticos y/o cromosómicos y anomalías congénitas. (Tabla 1). La mayor incidencia del cáncer infantil es atribuible a herencia o a predisposición congénita. El estudio del cáncer en pediatría y los síndromes hereditarios asociados a neoplasias ha llevado a la identificación de numerosos oncogenes, genes reparadores de ADN y genes supresores. Estos genes son importantes no solo por la predisposición hereditaria, si no también por el crecimiento normal, diferenciación y vías de proliferación celular. Cuando son identificados pacientes con alguna de estas alteraciones, han de requerir una observación cuidadosa y evaluaciones periódicas capaces de una detección precoz y un manejo oportuno y optimo (1-3)

Tabla 1. Alteraciones genéticas asociadas al desarrollo de cáncer infantil.

Inestabilidad genética y alteraciones en la reparación del ADN.	
Alteraciones	Cáncer
Xeroderma pigmentosum	Melanoma, carcinoma de células escamosas
Síndrome de Bloom	Leucemia, linfoma, cáncer gastrointestinal
Anemia de Falconi	Leucemia, hematoma, carcinoma de células escamosas
Ataxia-Telangiectasia	Leucemia, linfoma, Enf. De Hodgkin, cáncer epitelial
Desordenes cromosómicos.	
Síndrome de Down	Leucemia, retinoblastoma, cáncer testicular
Síndrome de Turner	Cáncer gonadal, endometrial y neurogénico
Trisomía 13	Teratoma, leucemia
Trisomía 18	Cáncer neurogénico, tumor de Wilms
Malformaciones congénitas.	
Aniridia	Tumor de Wilms
Hemihipertrofia	Tumor de Wilms
Criptorquidia	Tumores testiculares
Disgenesia gonadal	Gonadoblastoma

2.1.2. Epidemiología.

El cáncer infantil es relativamente poco frecuente; en Estados Unidos de Norte America (USA) se diagnostican aproximadamente 1 caso por cada 7 000 niños menores de 14 años/ año. Cerca de 12 400 niños y adolescentes menores de 20 años serán diagnosticados de cáncer cada año en USA (aproximadamente 8,700 casos entre el grupo de edad de 0-14 años y 3,800 casos en el grupo de edad de 15-19 años). Estos números

corresponden a una tasa de incidencia anual de 14,9 casos por 100,000 menores de 20 años. A pesar de ser poco frecuente; el cáncer en la edad pediátrica continua siendo la principal causa de mortalidad relacionada a enfermedad entre el grupo de edad de 0-14años. (Figura 1)

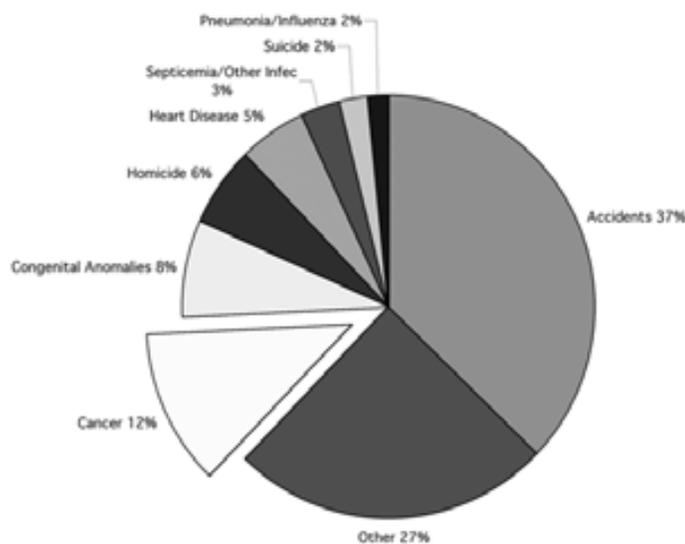


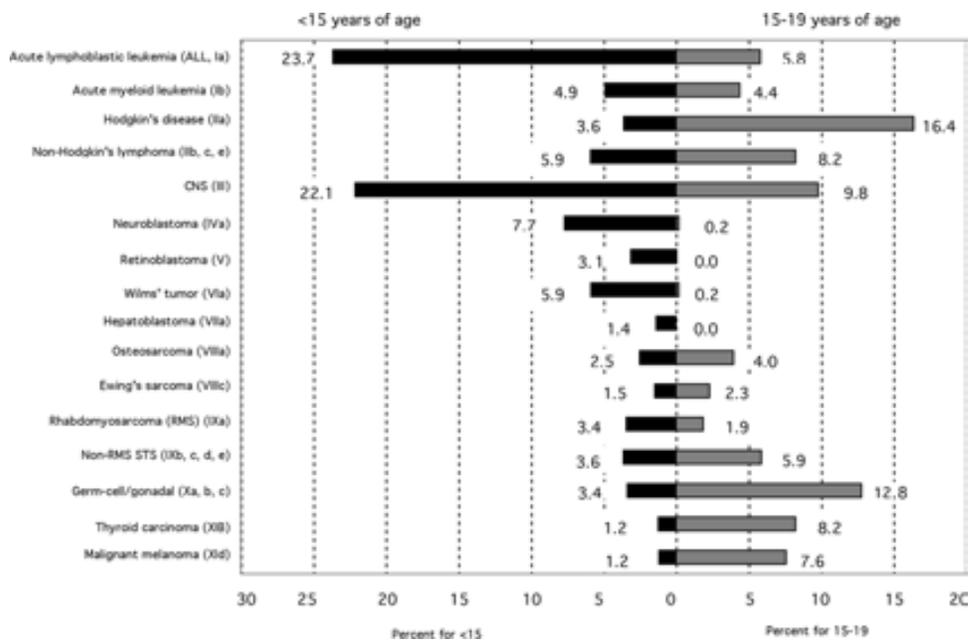
Figura 1. Principales causas de muerte en la edad pediátrica en USA (2001).

2.1.2.1 Tipo de cáncer.

En relación al tipo de cáncer; para el grupo de 0-14 años la leucemia aguda linfoblástica (LLA) es la neoplasia más común (23.6%) de todas las neoplasias, seguida por los tumores del sistema nervioso central (SNC) con 22.1%, los cuales en conjunto representan casi la mitad de las neoplasias que se presentan en este grupo de edad. Los tumores sólidos más comunes después del SNC en este grupo fueron: Neuroblastoma (7.7%), Tumor de Wilms (5.9%) y Linfoma no Hodgkin (LNH) (5.9%). Otros diagnósticos

que representan del 2-4% son: enfermedad de Hodgkin (EH), Rabdomiosarcoma, sarcomas de tejidos blandos, tumores de células germinales, Retinoblastoma y Osteosarcoma. (Figura 2)

Figura 2. Distribución del tipo de cáncer para niños (0-14 años) y adolescentes (15-19 años) de 1992-2001 (SEER)



2.1.2.2 Género.

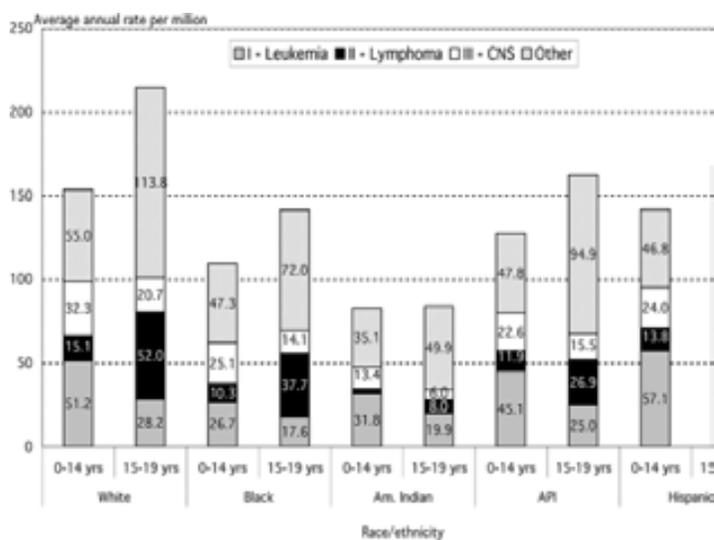
La incidencia de cáncer por género para los grupos de edad de 0-14 y de 15-19 años fue de predominio en el sexo masculino. Para niños menores de 15 años algunos tipos de cáncer que muestran predominio en el grupo masculino 1,2: 1 o más son: LLA, LNH, tumores del SNC, Neuroblastoma, Hepatoblastoma, sarcoma de Ewing y Rabdomiosarcoma. Para el grupo de 15-19 años los patrones de incidencia por género son similares al grupo de 0-14 años pero con algunas excepciones: a) EH y tumores germinales

en donde la presentación es mayor en el sexo femenino, b) Osteosarcoma con una tasa similar en ambos sexos en el grupo de 0-14 años, pero con una tasa 2.2 veces más alta en hombres en el grupo de 15-19 años, c) sarcoma de Ewing con una tasa 2 veces mayor en los varones de este grupo de edad y d) en carcinoma de tiroides donde se reporta un predominio hasta 8 veces mayor en el sexo femenino.

2.1.2.3. Grupos étnicos.

Para algunos tipos de cáncer en los pacientes adultos, las tasas de incidencia son mayores entre los negros americanos que en los blancos americanos, sin embargo en el grupo de edad de 0-19 años la incidencia de cáncer entre niños blancos es aproximadamente 30% más alta que en niños negros. La LLA es más frecuente en niños blancos que en negros (30,6 vs. 15,9 x millón), mientras que la incidencia de Sarcoma de Ewing es 9 veces más alta en niños negros. Para melanoma la tasa de incidencia es 60 veces más alta en los niños blancos que en los negros. En contraste a los niños negros los niños hispanos tienen mayores tasas de LLA que los niños blancos (49,9 por millón vs. 42,6 x millón), pero en general la incidencia de cáncer es menor en los niños hispanos en comparación a los blancos (Figura 3)

Figura 3. Tasas de incidencia ajustada a raza y grupo étnicos (1992-2001)



2.1.2.4. Grupos de edad.

La sobrevida para el grupo de 0-14 años ha mejorado dramáticamente desde los 60s cuando la tasa de sobrevida estimada a 5 años posterior al diagnóstico de cáncer fue del 28%. Actualmente en USA se ha logrado alcanzar una sobrevida a 3 años mayor al 80% y a 5 años del 75%. El incremento en la sobrevida para menores de 15 años con LLA ha sido aun más importante, con una enfermedad virtualmente incurable en los 60s hasta lograr tasas de sobrevida a 5 años del 80% o más entre los años de 1989 al 2001. En el mismo período de tiempo las tasas de sobrevida para LNH se incrementaron a cerca del 80% desde un 20-25% en los 60s. Para tumor de Wilms la sobrevida se reportaba de 33% a 5 años en los 60s, aumentando a más del 90% en la actualidad. En cuanto a las tasas de sobrevida a 5 años para EH, retinoblastoma y cáncer de tiroides, estas aumentaron a cerca del 90%. En el grupo de 15-19 años las tasas de sobrevida para tumores del SNC, Osteosarcoma, EH, sarcoma de Ewing y tumores germinales fue similar al grupo de 0-14 años. En LLA, Rbdomiosarcoma y sarcomas de partes blandas; la tasa de sobrevida para

adolescentes fue menor que en los niños pequeños, lo cual puede ser debido a una alta proporción de casos con biología desfavorable. (Figura 4,5) (2)

Figura 4. Distribución de causas de muerte por cáncer en el grupo de 0-19 años.

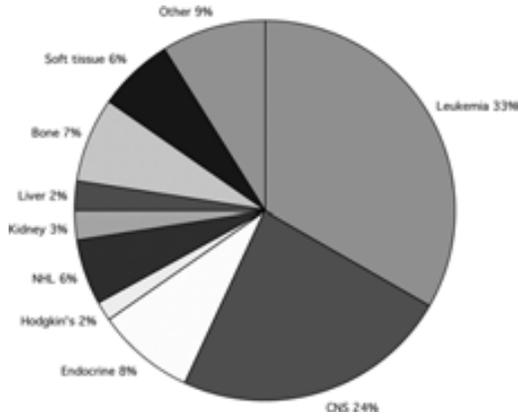
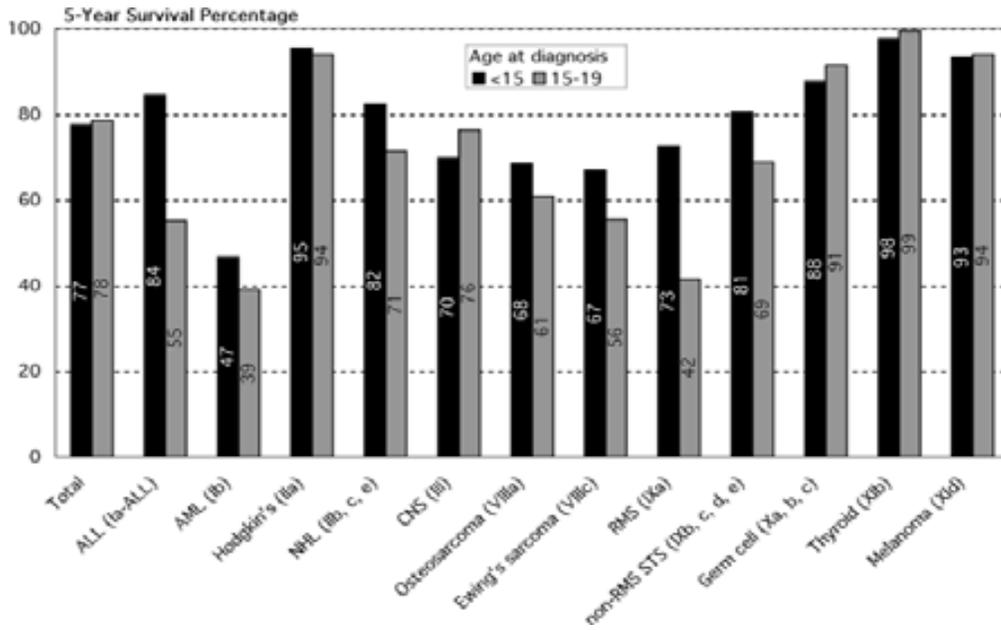


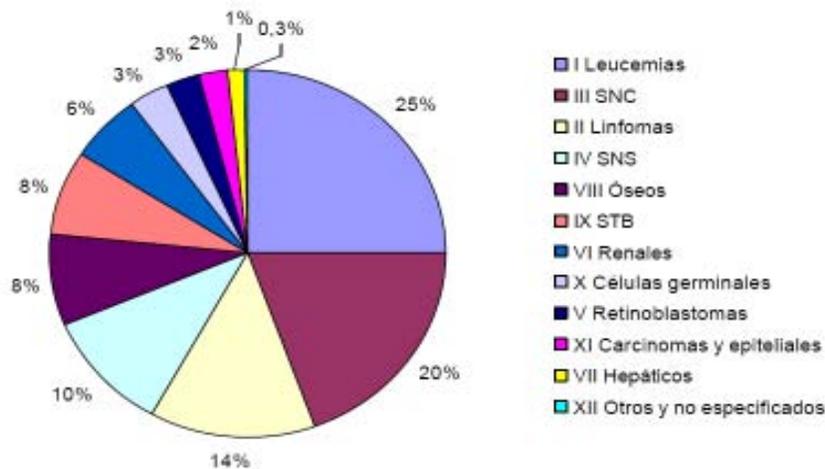
Figura 5. Sobrevida para los grupos de 0-14 años y 15-19 años (SEER 1973-2001)



2.1.2.5. Situación en España. (Registro Nacional de Tumores)

El Registro Nacional de Tumores (RNTI-SEHOP) que recoge los datos en España de la mayoría de los pacientes pediátricos con cáncer en cualquier localización clasifica los tumores de acuerdo a la International Classification of Childhood Cancer (ICCC). Reporta que las neoplasias con mayor incidencia en la edad pediátrica (0-19 años) fueron las leucemias (25.1%), seguida por los tumores del SNC (19.3%) y los linfomas (13.8%). (Figura 6)

Figura 6. Casos registrados por grupo diagnóstico (1980-2007)



En relación al género hay mayor incidencia en el sexo masculino en todos los grupos de edad. En el grupo de edad de 0-14 años de acuerdo a sexo y tipo de neoplasia se encontró que en leucemias, linfomas, tumores del SNC, tumores hepáticos, tumores óseos, sarcomas

de partes blandas hay mayor incidencia en el sexo masculino. Para Retinoblastoma y tumores renales no hay diferencias importantes entre los dos sexos. En tumores gonadales y carcinoma de células epiteliales se reporta un claro predominio del sexo femenino. (Tabla 2).

En el grupo de edad de 15-19 años se han reportado de manera general los casos registrados por centro informante y grupo diagnóstico. Al analizar, estos datos se encuentra que la tendencia epidemiológica del cáncer en la infancia es similar a lo reportado en la literatura por otros países. (4)

Tabla 2. Casos por grupo diagnóstico y sexo.

Grupos diagnósticos		Sexo		Total
		Niños	Niñas	
I Leucemias	N casos	2.464	1.845	4.309
	(%) del total	14,7	11,0	25,7
II Linfomas	N casos	1.599	677	2.276
	(%) del total	9,5	4,0	13,6
III SNC	N casos	1.852	1.418	3.270
	(%) del total	11,0	8,5	19,5
IV SNS	N casos	1.001	804	1.805
	(%) del total	6,0	4,8	10,8
V Retinoblastomas	N casos	252	251	503
	(%) del total	1,5	1,5	3,0
VI Renales	N casos	517	504	1.021
	(%) del total	3,1	3,0	6,1
VII Hepáticos	N casos	151	75	226
	(%) del total	0,9	0,4	1,3
VIII Óseos	N casos	633	553	1.186
	(%) del total	3,8	3,3	7,1
IX STB	N casos	727	519	1.246
	(%) del total	4,3	3,1	7,4
X Células germinales	N casos	235	287	522
	(%) del total	1,4	1,7	3,1
XI Carcinomas y epiteliales	N casos	164	192	356
	(%) del total	1,0	1,1	2,1
XII Otros y no especificados	N casos	32	24	56
	(%) del total	0,2	0,1	0,3
Total	N casos	9.627	7.149	16.776
	(%) del total	57,4	42,6	100,0

2.1.3. Diagnóstico.

2.1.3.1. Cuadro clínico

El tiempo en que se realiza el diagnóstico es extremadamente importante en los pacientes pediátricos. Muchas neoplasias pediátricas son potencialmente curables, y en algunas de ellas el diagnóstico temprano es asociado con mejor pronóstico aun con un tratamiento no intenso. El cáncer pediátrico inicialmente puede presentarse con signos y síntomas comunes a otras enfermedades lo que complica el diagnóstico clínico. Solo 1 de 650 niños será diagnosticado de cáncer, por lo que un médico con múltiples consultas podrá detectar un caso cada 7 años. El diagnóstico clínico se dificulta más, ya que la sintomatología de los pacientes pediátricos con cáncer varía de manera importante de un caso a otro; por lo tanto es importante que los médicos que atienden niños y adolescentes tengan una “bandera roja” para pensar en esta posibilidad diagnóstica y realizar los estudios para un diagnóstico oportuno. Algunos de los signos y síntomas más comunes en un apropiado contexto ofrecen los indicios para establecer el diagnóstico de malignidad. Ciertos niños tienen un riesgo mayor de padecer cáncer, incluyendo pacientes con predisposición genética, ciertos agentes infecciosos como el virus del Epstein-Barr que ha sido relacionado a linfomas B, enfermedad de Hodgkin y carcinoma nasofaríngeo, o el virus del HIV que también ha sido relacionado a ciertos tipos de cáncer. Otro grupo de pacientes con riesgo elevado de presentar cáncer son aquellos que han sobrevivido a otro cáncer. Estos pacientes necesitan un seguimiento y una evaluación meticulosa y periódica.

(1,2)

2.1.3.2. Estudios de imagen.

Cuando se inicia la evaluación de un niño por sospecha de cáncer las técnicas de imagen no invasivas tales como: Tomografía axial computarizada (TAC), ultrasonografía (US) y resonancia magnética (RM) son de vital importancia para el diagnóstico y extensión de la enfermedad. Los marcadores tumorales como catecolaminas y alfafetoproteína también son de utilidad en el diagnóstico de cáncer, sin embargo establecer el diagnóstico de cáncer requiere de manera absoluta la confirmación patológica. Las imágenes como se ha mencionado juegan un rol importante en el manejo del niño con cáncer incluyendo condiciones que requieren tratamiento urgente; diagnóstico, estadificación y evaluación del volumen tumoral con el objetivo de ofrecer un tratamiento óptimo y valorar la respuesta al tratamiento antineoplásico.

En esta era de sofisticadas técnicas de imagen, la radiografía convencional (Rx) continúa siendo importante en la evaluación de los niños con enfermedades malignas, las radiografías convencionales son rápidas, técnicamente fáciles de realizar, no son invasivas, no requieren anestesia o sedación y libera menos radiación que una TAC. Aunque la Rx es menos sensible que la TAC, una Rx es una forma rápida para identificar tumores intratorácicos y metástasis pulmonares, masas abdominales y calcificaciones. A nivel óseo las Rx son en general menos sensibles que la gammagrafía ósea o la RM para detectar afectación de hueso aunque una excepción es en la Histiocitos de células de Langer-Hans.

El diagnóstico por US es un excelente método para la evaluación de: abdomen, pelvis, tiroides, mama y escroto, es de utilidad para examinar otras áreas del cuerpo como tórax y cerebro. El diagnóstico por US es relativamente rápido, no invasivo, no utiliza radiaciones ionizantes y no se le conocen efectos adversos.

La TAC no es solo el método primario de diagnóstico, estadificación evaluación de respuesta en muchas neoplasias pediátricas, sino también es método de rutina para evaluar condiciones no oncológicas así como complicaciones.

Desde la introducción clínica de la RM, el rol de esta en la evaluación de las neoplasias pediátricas se ha extendido rápidamente por lo que en la actualidad es el estudio de imagen de elección para: tumores cerebrales y espinales, tumores músculo esqueléticos y tumores de la pared del cuerpo. La RM es complementaria con el US para la evaluación del tracto genitourinario en la mujer y tiene gran utilidad en la evaluación de ciertos tumores abdominales, torácicos y pélvicos. La evaluación de imágenes de RM tiene mayor precisión en la localización de neoplasias axiales o extra-axiales. Es el principal método de evaluación en una posible compresión del cordón medular o invasión intraespinal por masas tumorales y también tiene un valor importante en la evaluación de la médula ósea en los pacientes pediátricos. Cuando los resultados de los estudios clínicos, de laboratorio y de imagen señalan la probabilidad de neoplasia, la próxima decisión es seleccionar el método más rápido y confiable para establecer el diagnóstico patológico. En cuanto al diagnóstico histopatológico el hecho de que la mayoría de los tumores pediátricos son de origen neuroectodermico o mesenquimatoso, mientras que las neoplasias en adultos en su mayoría son de origen epitelial, ocasiona que los tumores pediátricos formen un apartado diferente.

Las neoplasias pediátricas han sido consideradas como tumores de células pequeñas, redondas y azules, muchos de estos son tumores son indiferenciados o pobremente diferenciados y pueden ser clasificados en una apropiada categoría con estudios de inmunohistoquímica, hibridación in situ, procedimientos diagnósticos moleculares o estructurales. Algunos de estos procedimientos de diagnóstico especializados no son familiares para los patólogos generales, quienes tienen mayor contacto con las neoplasias

del adulto por lo que aspectos importante pueden ser pasadas por alto en el diagnóstico de las neoplasias pediátricas. (1,2)

2.1.4. Tratamiento.

Los progresos obtenidos en la segunda mitad del siglo XX en el diagnóstico, tratamiento y curación de las enfermedades malignas del niño y del adolescente constituyen uno de los logros más significativos en el campo de la oncología. El tratamiento del cáncer pediátrico requiere de un equipo multidisciplinario ya que frecuentemente son requeridas diferentes modalidades de tratamiento tales como: cirugía (Qx), radioterapia (RT), y quimioterapia (Qt). (1, 2 ,5)

2.1.4.1. Cirugía.

Antes de la aplicación de la radioterapia y la quimioterapia, la cirugía constituía el único tratamiento posible de los tumores sólidos, no obstante, sólo un pequeño porcentaje de pacientes con tumores localizados se curaban. Actualmente, la cirugía en el cáncer infantil sigue siendo imprescindible para el diagnóstico y tratamiento de los tumores. El papel de la cirugía en el diagnóstico de los tumores infantiles tiene un doble rol. Por un lado el diagnóstico de las distintas neoplasias precisa en la mayoría de los casos realizar una biopsia. La biopsia permite obtener material para realizar un diagnóstico histopatológico del tumor, y también para llevar a cabo estudios genéticos, bioquímicos o inmunológicos con los que se ha podido conocer mejor la biología de los tumores infantiles. La segunda aplicación de la cirugía en el diagnóstico consiste en realizar un

correcto estadiaje del tumor. A diferencia de los tumores en adultos que se rigen por el sistema general TNM, cada tumor pediátrico tiene un estadiaje diferente. El papel de la cirugía en el tratamiento del cáncer ha sido el de la resección tumoral. Sin embargo, las indicaciones quirúrgicas varían de unos tumores a otros. Finalmente la cirugía también tiene un papel importante en la terapia de soporte, como la colocación de accesos vasculares. (2, 3, 5,6)

2.1.4.2. *Quimioterapia.*

Desde la introducción de la quimioterapia en el tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas en la década de los 40s, el pronóstico de los pacientes pediátricos con cáncer ha mejorado de forma significativa. Los protocolos de tratamiento en la mayoría de los tumores pediátricos se basan en la administración simultánea de múltiples citostáticos con distintos mecanismos de acción a la máxima dosis tolerada lo que se conoce como quimioterapia combinada. Aun así la toxicidad asociada a estos fármacos es considerable, por lo que las terapias de soporte como la administración de los factores de crecimiento, las transfusiones de hemoderivados o el rescate con progenitores hematopoyéticos, constituyen un pilar fundamental en el manejo del cáncer infantil. Con la quimioterapia combinada se administran, de forma simultánea y secuencial, asociaciones de agentes citotóxicos con diferentes mecanismos de acción con intervalos de tiempo adecuados. El objetivo de la aplicación secuencial de varios quimioterápicos es vencer la resistencia de las células tumorales a los fármacos aislados, resistencia que se ha observado hasta en el 50% de los tumores recién diagnosticados. Resulta imposible predecir si un determinado tumor responderá a un citostático específico; por ello la asociación de varios fármacos

aumenta la probabilidad de respuesta tumoral, retrasando la aparición de resistencias adquiridas a quimioterápicos. De acuerdo al momento de administración de la quimioterapia en el conjunto del tratamiento se le denomina: 1) adyuvante: que consiste en la administración de quimioterapia sistémica tras el control local del tumor primario mediante cirugía y/o radioterapia en pacientes con alto riesgo de recaída. Y cuya finalidad es eliminar la enfermedad microscópica presente al diagnóstico que no elimina con el tratamiento convencional previo. 2) neoadyuvante: Se refiere a la administración de quimioterapia como tratamiento inicial en tumores localmente avanzados. Favorece el control local de la enfermedad, ya que reduce el tamaño del tumor y facilita el tratamiento quirúrgico/radioterápico posterior; también, disminuye las posibilidades de complicaciones derivadas de estos procedimientos, como hemorragias o diseminación tumoral intraoperatoria. Además permite valorar la respuesta histológica del tumor al tratamiento inicial y proporciona tratamiento precoz de la enfermedad metastásica microscópica residual. 3) De rescate: El fracaso de los protocolos de terapia combinada reduce las posibilidades de éxito en el tratamiento del tumor. En caso de recidiva de la enfermedad, se debe de emplear una segunda línea de tratamiento, compuesta por fármacos con diferente mecanismo de acción a los empleados con anterioridad. Este tipo de tratamiento tiene como objetivo obtener una nueva remisión completa de la enfermedad. Los esquemas de quimioterapia encaminados a erradicar de nuevo la enfermedad, se denominan quimioterapia de rescate. (2, 5,6)

2.1.4.3. Radioterapia.

La radioterapia constituye un procedimiento terapéutico de gran eficacia en el tratamiento del cáncer en todos los grupos de edad. No obstante, su aplicación en la infancia requiere una especial atención debido a sus potenciales efectos sobre el crecimiento y desarrollo y el riesgo de segundos tumores a largo plazo. En los últimos años se han producido importantes avances que permiten radiar de forma precisa el tumor, disminuyendo los daños a los tejidos periféricos. Las dosis de radiación empleadas y la forma de administración dependen de la edad del paciente, la localización, el tipo y la radiosensibilidad del tumor. La existencia de enfermedades asociadas y el uso de otras modalidades de tratamiento también tienen importancia para la planificación de la radioterapia. La dosis de radiación se administra de forma fraccionada en distintas sesiones durante un período de tiempo variable. Este fraccionamiento permite a las células normales reparar los daños subletales ocasionados por la radiación sin permitir que lo hagan las células tumorales, el acumulo de lesiones subletales en la células neoplásica provoca un daño letal en ésta. El radioterapeuta determina la dosis de radiación por fracción, la dosis total y la duración del tratamiento. La radioterapia también se utiliza con fines paliativos en los tumores infantiles. Se ha demostrado la eficacia de la radioterapia en el tratamiento del dolor que no responde a analgésicos, narcóticos u otros procedimientos. Las pautas de tratamiento son variables en función de la expectativa de vida del paciente, desde una sola sesión hasta tratamientos más prolongados. Por último la aplicación de la RT es posible en casos de emergencias oncológicas; como los síndromes de compresión medular o el síndrome de vena cava superior entre otros. (1-3, 5,6)

2.2. Enfermedad de Hodgkin.

Es un linfoma maligno de linaje celular B caracterizado por un pequeño número de células tumorales clónales presentes en un “fondo” de células inflamatorias. (1-3)

2.2.1 Historia.

Fue en 1828 cuando se realizó el primer dibujo a color de la EH por Robert Carswell, en donde el punto importante era que la enfermedad se diseminaba ordenadamente por contigüidad de los ganglios linfáticos de manera que el bazo era el último en afectarse. Posteriormente en 1832 fue descrita por Thomas Hodgkin, un joven patólogo británico. (Figura 7) Samuel Wilks anatomista, médico general y biógrafo de los médicos jóvenes del hospital recuperó en 1856 los manuscritos de Thomas Hodgkin y decidió por primera vez llamar a esta enfermedad de Hodgkin en su manuscrito el crecimiento de los ganglios linfáticos y el bazo. En 1898 Carl Sternberg médico austriaco describió microscópicamente a la EH como un cuadro de pseudoleucemia y tuberculosis. En 1901 Dorothy Reed describió por primera vez las características definitivas de la célula de la EH (célula de Reed- Stenberg). (7)

Figura 7 Primera foto de la EH y Thomas Hodgkin



2.2.2. Epidemiología.

La EH es considerada un linfoma maligno que se presenta con menor frecuencia que el Linfoma no Hodgkin. (Tabla 3)(8). En los países occidentales (Unión Europea, USA) las tasas son bajas en la infancia temprana aumentando con la edad, con un pico de incidencia entre los 20 y 29 años y un segundo pico después de los 50 años. En los países en vías de desarrollo la incidencia que se reporta en la infancia es similar a la incidencia entre jóvenes adultos. En los países occidentales es raro detectar EH en menores de 5 años. En menores de 10 años existe un franco predominio en el sexo masculino con una relación hombre: mujer de 4:1, aunque al aumentar la edad se empieza a igualar la frecuencia. En la adolescencia la relación es 1:1. La EH subtipo esclerosis nodular muestra una incidencia bimodal siendo de predominio en adultos jóvenes. La EH variedad celularidad mixta es más común en los niños de países en vías de desarrollo. La variedad esclerosis nodular es relacionada a alto status socioeconómico y celularidad mixta a bajo status socioeconómico. La incidencia ha permanecido estable en las pasadas 2-3 décadas, pero las tasas relativas de supervivencia han mejorado importantemente del 71% en 1974-1976 a 85% en 1995-2001. Esto es probablemente debido al incremento en las estrategias exitosas del tratamiento de EH. (9,10)

Tabla 3. Porcentaje relativo respecto al total de cáncer pediátrico de LH y LNH desglosado en grupos de 5 años durante las dos primeras décadas de vida.

Edad	EH	LNH
<5años	0,4	3
5-9años	3	8
10-14años	9	9
15-19años	16	8

2.2.3. Etiología.

La mayoría de las causas de EH son desconocidas, pero los resultados de estudios epidemiológicos, inmunológicos, virológicos y de biología molecular han permitido identificar diversos factores de riesgo. (Tabla 4) entre los cuales se han destacado: 1) la teoría infecciosa la cual surgió con la identificación del virus Epstein-Barr (VEB) y su asociación con EH. Existen suficientes estudios epidemiológicos, serológicos y de biología molecular para apoyar la hipótesis de una asociación directa entre el VEB y EH. En adultos jóvenes existe un riesgo significativamente mayor al esperado de desarrollar EH en los 5 años siguientes a la mononucleosis infecciosa. Se desconoce si es el resultado directo de la infección por el VEB o es secundario a la inmunosupresión transitoria, pero es evidente que después de los 5 años el riesgo de desarrollar EH retorna a lo normal. La infección por VEB en los primeros años de vida generalmente es asintomática. La primoinfección en edades posteriores produce manifestaciones más floridas y graves. La mononucleosis es una enfermedad de grupos socioeconómicos elevados que escapan de la infección precoz. 2) las inmunodeficiencias; encontrándose que el mayor o menor riesgo de desarrollar EH está afectado por sobre-estimulación inmunitaria y por estados de inmunosupresión. Entre los supervivientes de trasplante alogénico de médula ósea existe un riesgo de 5-6 veces mayor al esperado a desarrollar EH relacionándolo con la sobre-estimulación de la inmunidad celular y la exposición al VEB. Existen evidencias de mayor riesgo de desarrollar EH en pacientes con inmunodeficiencias primarias como en la Ataxia-telangiectasia, Síndrome de Wiskott-Aldrich y la inmunodeficiencia común variable. En donde la incidencia de EH constituye el 10% de todas las neoplasias. Entre los síndromes de inmunodeficiencias adquiridas y el mayor riesgo de presentar EH, destaca la infección

por el virus de la inmunodeficiencia humana, cuyos pacientes representan riesgos de 18-22 veces mayor al esperado de presentar EH. (2, 8,10)

Tabla 4. Principales factores de riesgo asociados a Enfermedad de Hodgkin.

Genético-Familiares Grupos étnicos. Variaciones genéticas de la clase II HLA Hermanos gemelos y no gemelos.	Infecciosos Virus de Epstein-Barr	Inmunodeficiencias Congénitas. Adquiridas: postransplante, sida.	Ambiente familiar y clase social.	Condiciones médicas. Exposiciones ocupacionales. Industria de la madera y derivados
--	--	---	--	--

2.2.4. Patología.

Inicialmente EH fue descrita como una enfermedad inflamatoria, de allí el término de “enfermedad”. Actualmente es claramente reconocido como un linfoma maligno. Los tres rasgos morfológicos principales de EH incluyen destrucción de la arquitectura normal de los ganglios linfáticos afectados, un infiltrado celular inflamatorio que consiste en linfocitos, histiocitos, fibroblastos, células plasmáticas y la presencia de células malignas de Reed-Sternberg (RS), en muchos casos este rasgo es patognomónico y puede establecer el diagnóstico de EH con alta precisión aun sin estudios de inmunofenotipo. También se han realizado estudios para demostrar el origen de las células de RS encontrando; que derivan del centro germinal (preapoptico) de las células B, por lo que han perdido su identidad como células B y presentan expansión clonal así como activación de aberraciones que pueden tomar múltiples caminos.

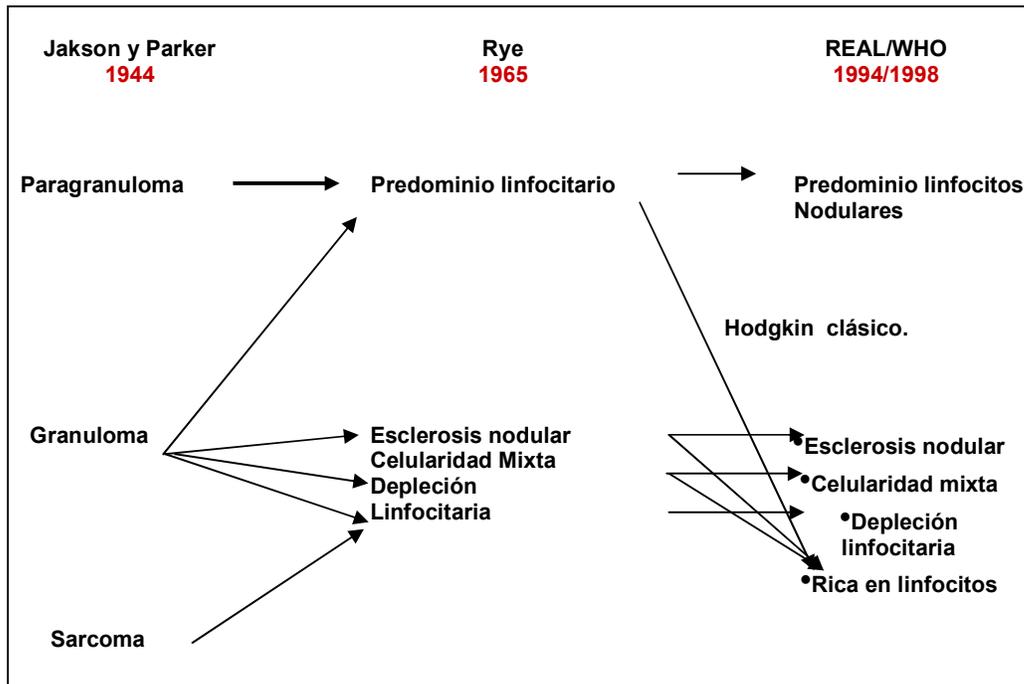
La primera clasificación de EH fue realizada en 1944 por Jakson y Parker quienes la dividieron en paragranuloma, granuloma y sarcoma. En 1965 en la conferencia de Rye; se propuso la clasificación propuesta por Lukes y Butter basada en rasgos morfológicos visibles en cortes histológicos y con un análisis más cuidadoso, esta clasificación incluía 4 subtipos histológicos: Predominio linfocítico (PL), esclerosis nodular (EN), celularidad mixta (CM) y depleción linfocitaria (DL). En 1994 y 1998 se realizaron clasificaciones de la Real y la WHO (figura 8). La clasificación de Rye fue utilizada por muchos años hasta que fue reemplazada por la clasificación de la organización mundial de la salud (WHO) que actualmente esta en uso. (tabla5)

Tabla 5. Clasificación (2001) Organización Mundial de la Salud Para Linfoma Hodgkin.

Linfoma Hodgkin predominio linfocitos nodulares.	(NLPHL)
Linfoma Hodgkin Clásico.	(CHL)
Linfoma Hodgkin clásico esclerosis nodular.	(NSCHL)
Linfoma Hodgkin clásico celularidad mixta.	(MCHL)
Linfoma Hodgkin clásico rico en linfocitos.	(LRCHL)
Linfoma Hodgkin clásico depleción linfocitaria.	(LDCHL)

En la clasificación de la WHO los linfocitos e histiocitos que son equivalentes a las células de Redd-Sternberg en la variedad NLPHL expresa varios marcadores de superficie asociados a linaje B como: CD19, CD20, CD22 y CD79a (tabla 6). Esto ha permitido diferenciar EH clásica de EH predominio de linfocitos nodulares. Algunos autores han demostrado el origen clonal de EH del centro germinal de las células B, consecuentemente NLPHL es considerada por algunos como linfoma de células B. (11). (Tabla 6)

Figura 8. Clasificaciones a través de los años de Enfermedad de Hodgkin.



Los subtipos histológicos NLPHL y MCHL son los más comunes en los pacientes prepúberes, representando el 10-20% y 30-35% de los casos de EH respectivamente. La esclerosis nodular se presenta en el 45-50% de los casos con EH en contraste con 70-80% en adolescentes y jóvenes adultos. MCHL es frecuentemente asociado con la presencia del Virus Epstein-Barr en las células tumorales. En pequeño estudio realizado en Estados Unidos (USA) y Honduras se encontró que en USA el 57% de niños menores de 9 años y 28% en el grupo de edad de 10-14 años presentaban EH asociada a VEB, mientras que en Honduras todos los niños tuvieron VEB positivo. Aunque la proporción de MCHL varía en los dos países, MCHL fue positivo a VEB en la mayoría (92%) de los casos. En contraste con los adolescentes y jóvenes adultos en donde la asociación con VEB fue de 15-25. Glaser et al, encontraron una odd ratio para la asociación de VEB/EH en MCHL vs. NSCHL de 7.3, 13.4 y 4.9 para la edades de 0-4 años, 15-49 años y mas de 50 años

respectivamente. Por otra parte también se ha demostrado que la asociación de EH con VEB es más frecuente en hispanos que en blancos (OR = 4.1).

La variedad NLPHL es el subtipo que se presenta con más frecuencia en niños con una relación hombre mujer de 5:1. La mayoría de los pacientes (aproximadamente 90%) se diagnostican en etapas tempranas de la enfermedad. (12)

Tabla 6. Expresión de anticuerpos por HD.

	NLPHL Linfocitos e histiocitos e células “popcorn”	CHL Células de Reed-Sternberg
CD 20	Usualmente +	Negativa (80%)
CD 45	Positiva +	Negativa
CD 15	Negativa -	Usualmente +
CD30	--	++
BCL6 expresada	Presente	Ausente
EBV	Rara (<1%)	En 80% de celularidad mixta.

2.2.5. Cuadro clínico.

La forma más común de presentación de EH es el crecimiento ganglionar asintomático las localizaciones más frecuentes son las áreas supradiafragmáticas (tabla 7, figura 9), típicamente en el cuello con consistencia ahulada y que puede crecer en pocos meses, aproximadamente el 70% de los pacientes se presentan con estadios I-II, cuando la enfermedad es bulky puede causar síntomas como: dolor torácico, tos y disnea. Los síntomas sistémicos como la pérdida de peso inexplicable de por lo menos el 10% en un

lapso de 6 meses, sudoración nocturna o fiebre de 38 grados de origen desconocido por mas de 3 días son llamados síntomas B y son considerados como factor pronóstico. Los síntomas B son reportados en aproximadamente 30% de los pacientes. Prurito generalizado y dolor en los ganglios afectados inducido por alcohol son también característicos pero poco frecuentes.

Tabla 7. Principales regiones ganglionares afectas por EH

Cuello (cervical, supraclavicular, occipital, preauricular).	76%
Mediastino.	60%
Bazo.	26%
Axilar-pectoral	24%
Hiliar	24%
Para-aórtico, celiaco, hiliar.	22%
Pulmón.	15%
Médula ósea.	...5%

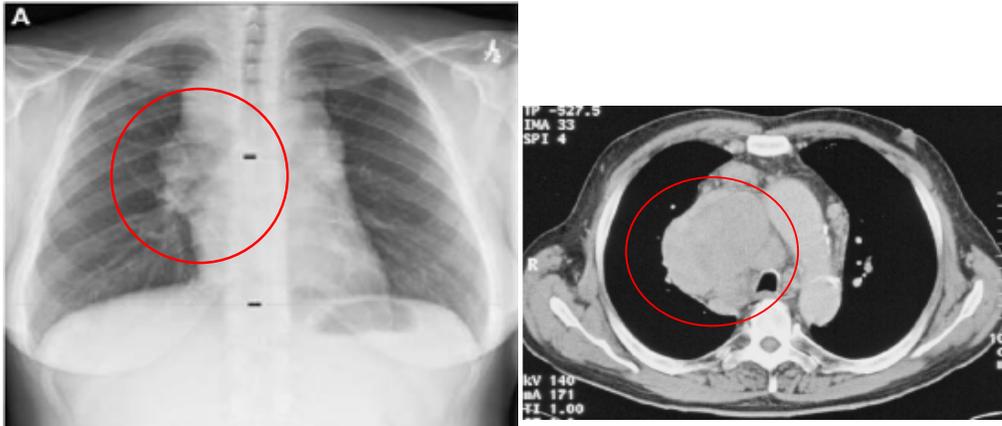
Figura 9. Cuadro clínico de EH



2.2.6. Evaluación diagnóstica.

La parte más importante de la evaluación diagnóstica es la historia clínica, la cual nos aportara información acerca de síntomas sistémicos, así como de adenomegalias y organomegalias. Se tendrá especial atención en el sistema linfático, la exploración deberá siempre incluir las estructuras del anillo de Waldeyer, ya que las amígdalas pueden ser afectas por la enfermedad. La localización y tamaño de las masas tumorales y ganglios afectos deben de ser documentadas esto es espacialmente importante para la delimitación del volumen blanco en la planificación del tratamiento con RT. Estudios de laboratorio tales como: Analítica, reactantes de fase aguda, pruebas de función renal y hepática así como fosfatasa alcalina deben de ser realizados. Todos los pacientes además deberán contar con Rx de tórax la cual es útil para valorar la existencia de masas en mediastino, valorar las estructuras mediastinales y el compromiso o no de las vías respiratorias. (Figura 10) La TAC/RM nos asesorara acerca de las regiones ganglionares afectas y enfermedad o no a nivel pulmonar, pericárdico, pulmonar, abdominal y pélvico además de la homogeneidad del hígado y bazo para descartar infiltración metastásica. Para evaluar la actividad tumoral además solicitaremos una gammagrafía ósea y un ^{18}F -FDG-PET. La confirmación histológica es necesaria y en pacientes con enfermedad avanzada se debe de realizar aspirado y biopsia de médula ósea deben de ser realizadas. Laparotomía para establecer el estadio patológico es actualmente innecesaria. La estadificación clínica y los factores pronósticos nos conducirán a aplicar un tratamiento estándar adaptado al riesgo. (1, 2,11).

Figura 10. R x y TAC de tórax en un paciente con EH.



2.2.7. Estadificación.

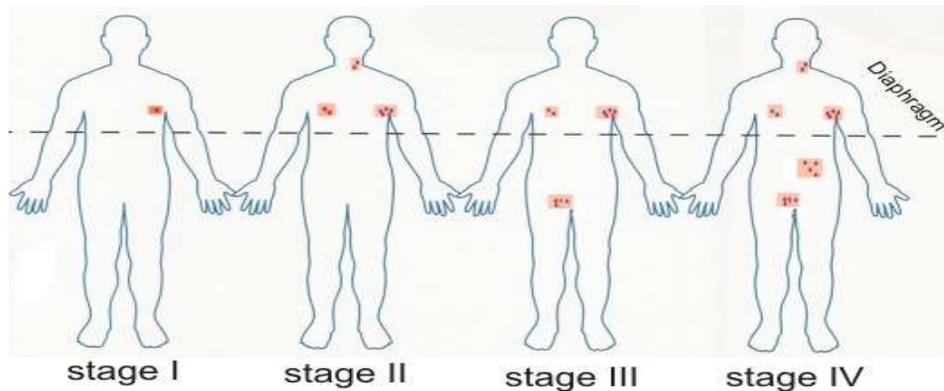
La primera estadificación fue llevada a cabo por Dorothy Reed en 1902; estadificación en la cual solo existían dos estadios: Estadio I: agrandamiento de ganglios linfáticos y EII: caquexia progresiva. En 1920 Langcope propone una nueva estadificación la cual abarca 7 grupos: 1) localizada, 2) mediastinal, 3) generalizada 4) Aguda, 5) subdiafragmática, 6) esplenomegalia y 7) Osteoperiosteal. Otras estadificaciones fueron realizadas por Craver en 1944, Peters en 1950, Kaplan en 1962, Rye en 1965. Pero no es hasta 1971 en que la American Cancer Society y el National Cancer Institute celebran en Ann Arbor una reunión de investigadores para actualizar la estadificación de EH. La clasificación de Ann Arbor es el primer sistema de estadificación utilizado a nivel mundial para EH. (Tabla 8). La estadificación de Ann Arbor clasificaba a la EH en dos categorías A y B. La categoría A se trataba de pacientes asintomáticos y la categoría B incluía pacientes con alguno o todos los síntomas B. El estadio E representaba la afectación de un solo o

mas sitios extranodales contiguos o proximales a regiones ganglionares conocidas. Cabe mencionar que en esta clasificación el estadio III la afectación esplénica se representaba con una S. Actualmente la enfermedad bulky en mediastino es también es un parámetro a tomar en cuenta y es definida como el diámetro transverso mediastinal igual o mayor a un tercio del diámetro intratorácico máximo sobre una radiografía de tórax antero-posterior. (Figura 11y 12 A y B).

Tabla 8. Clasificación de Ann Arbor

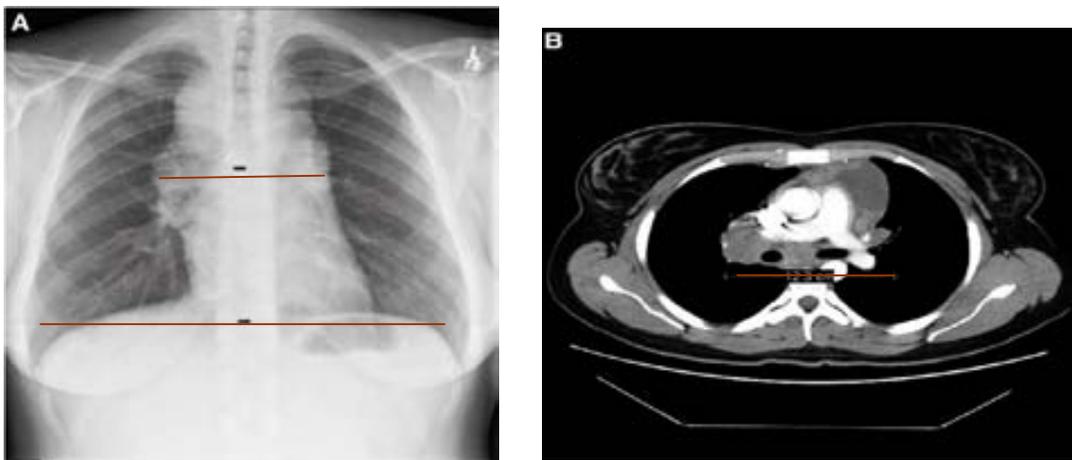
Estadio I	Afectación de una sola región ganglionar.
Estadio I_E	Afectación localizada a un órgano o sitio extralinfático.
Estadio II	Afectación a dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma.
Estadio II_E	Afectación localizada a un órgano o sitio extralinfático u otras regiones ganglionares del mismo lado del diafragma.
Estadio III	Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma.
Estadio III_E	Afectación ganglionar con un sitio u órgano extralinfático
Estadio III_S	afectación del Bazo
Estadio III_{E+S}	Afectación de Bazo y sitio u órgano extralinfático.
E IV	Afectación (multifocal) de uno o más órganos extralinfáticos. Con o sin afectación ganglionar o afectación aislada de un órgano extralinfático con afectación ganglionar a distancia.
A	Sin síntomas B
B	Con pérdida de peso/ fiebre/ diaforesis nocturna.

Figura 11. Estadificación Ann Arbor



La modificación de Cotswold a la clasificación de Ann-Arbor, usa el diámetro torácico, definido por T5/6, adicionalmente estos criterios consideran la definición de bulky para ganglios linfáticos mayores de 10 cm. o más en la dimensión mayor sobre la imagen de TAC (Actualmente la definición de bulky puede variar de acuerdo al protocolo clínico) , esta modificación también divide al estadio III en III1 es decir con o sin afectación esplénica, hiliar celiaca o portal y el III2 con afectación de ganglios para-aórticos , mesentéricos o ilíacos . Actualmente existen otras clasificaciones como la de la: AJCC (6ta edición) y UICC TNM que engloban a la clasificación de Ann Arbor. (2, 9,10)

Figura 12. EH, forma en que se mide la enfermedad bulky.



2.2.8. Factores pronósticos.

Cuando la mayoría de los pacientes con un neoplasia son curados aplicar un tratamiento intensivo a todos los pacientes es innecesario ya que agregan morbilidad a los sobrevivientes. Para minimizar la morbilidad se definen grupos riesgo y se reservan los esquemas de tratamiento más tóxicos y presumiblemente más activos a los pacientes de mal pronóstico y los menos tóxicos para pacientes de mejor pronóstico y/o favorable. Actualmente en la edad pediátrica el tratamiento de la EH ha mejorado de manera importante siendo pocos los pacientes que recaen, esto ha causado que factores clínicos reportados en años previos como importantes hayan perdido actualmente relevancia. Sin embargo algunos factores continúan siendo de importancia para el éxito en la selección del tratamiento. La designación de riesgo “favorable” ha variado entre los diferentes estudios, pero es típicamente caracterizada por enfermedad ganglionar localizada, ausencia de síntomas B y ausencia de enfermedad “bulky”. Las presentaciones clínicas designadas como desfavorables o de mal pronóstico son asociadas a la presencia de síntomas B, enfermedad bulky en mediastino o linfadenopatía periférica, afectación extranodal de la enfermedad, y enfermedad avanzada (estadios III y IV). (1,2)

2.2.9. Tratamiento.

Hasta los 60s el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin tuvo una orientación principalmente paliativa, aunque una tasa alta de respuesta a rayos-X (radiación con ortovoltaje) fue conocida desde principios del siglo pasado. A finales de los 60s y principios de los 70s con el mayor entendimiento de la historia natural de la enfermedad,

de los patrones de diseminación a las regiones linfáticas adyacentes y el inicio sistemático de la radioterapia con ortovoltaje, se inicio en pacientes adultos con EH en estadios localizados el tratamiento con RT con megavoltaje (acelerador lineal y cobalto 60) con un objetivo curativo. Se aplicaba radioterapia a campos extensos (EFRT) a dosis de 40 a 45 Gy en 4-5 semanas. En los 70s también se hizo evidente la alta tasa de respuesta de EH a ciertas drogas citotóxicas (mechloretramina, ciclofosfamida, chlorambucil, procarbazona, dacarbazina, vincristina, vinblastina, prednisona, antraciclina, bleomicina). Esquemas de quimioterapia (QT) como MOPP/COPP y ABVD lograron tasas de remisión de aproximadamente 50% en enfermedad de Hodgkin en estadios IIIB/IV.

Como la historia natural y biología de la EH en el paciente pediátrico es similar a la del adulto, los conceptos de tratamiento de los adultos fueron trasladados a los niños aplicando EFRT a dosis de 40-45 Gy en pacientes con enfermedad localizada y tratamiento intensivo con quimioterapia (tabla 9) y radioterapia adicional en enfermedad avanzada. Nunca antes la morbilidad relacionada a radiaciones fue tan rápidamente reconocida en particular en inhibición del crecimiento músculo esquelético posterior a la aplicación de 40-44 Gy. De los años 70 a los 80s se llevaron a cabo una amplia variedad de estrategias específicas para evitar la morbilidad relacionada a radioterapia en pacientes pediátricos. Estas incluyeron:

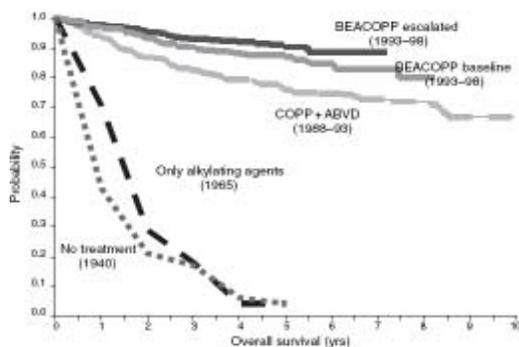
- Combinación de quimioterapia y EFRT a dosis bajas con 15-25 Gy o dosis medias de 30-36 Gy.
- Combinación de quimioterapia y dosis bajas o medias de radioterapia a campos afectos (IFRT).
- Quimioterapia sola.
- IFRT sola.

Tabla 9. Esquemas de quimioterapia para EH

Regimen [reference]	Dose (mg/m ²)	Days
MOOP [2]		
Mechlorethamine	6	1, 8
Vincristine	1.4	1, 8
Procarbazine	100	1-15
Prednisone	40	1-15
MVPP [3]		
Mechlorethamine	6	1, 8
Vinblastine	100	1, 8
Procarbazine	100	1-15
Prednisone	40	1-15
ChIVPP [4]		
Chlorambucil	6 (total) p.o.	1-14
Vinblastine	6 (max. 10)	1, 8
Procarbazine	100	1-15
Prednisone	40	1-15

De los 80s a la 90s se han realizado los cambios más importantes para evitar los tratamientos con alta morbi-mortalidad y disminuir de manera significativa los efectos tardíos. (1, 2, 9,13)

Actualmente con la combinación de tratamiento con radio/quimioterapia se han alcanzado tasas de sobrevida libre de enfermedad (SLE) de 90-95% en enfermedad localizada y hasta 80-85% aun en pacientes con enfermedad avanzada (figura 13). Estos excelentes resultados han sido parcialmente oscurecidos por los efectos agudos y tardíos secundarios al tratamiento que han llevado anualmente a una tasa de mortalidad del 1% por causas no relacionadas a enfermedad de Hodgkin. (14-16))

Figura 13. progresos en el tratamiento de la EH en estadios avanzados, durante la última centuria

Muchos pacientes con enfermedad localizada pueden ser curados; por lo que en la actualidad se debe de optimizar el tratamiento disminuyendo el riesgo de recidivas y minimizar las toxicidades y complicaciones a largo plazo.

Para observar la evolución en el tratamiento de la EH se comentaran los estudios realizados por el Grupo Alemán-Austriaco.

2.2.9.1 Enfermedad localizada.

HD1 (1978-1988) en pacientes con estadios clínicos/ patológicos IA/B, IIA/B y IIIA con factores de riesgo incluyendo: gran tumor mediastinal, afectación extraganglionar y afectación masiva a bazo; se comparo el tratamiento de 2 ciclos de QT: COPP/ABVD + EFRT 40 Gy (brazo A) vs. 20 Gy EFRT + sobreimpresión de 20 Gy al bulky inicial (brazo B). Los pacientes con estadio IIIA fueron tratados adicionalmente con radiación nodal total (TNI).

A una media de seguimiento de 11 años la supervivencia (OS) fue del 79%, la sobrevida tras falla al tratamiento (FFTF), sobrevida libre de recidiva (RFS) y la sobrevida posterior a recidiva fueron de 67%, 83% y 38% respectivamente. De acuerdo al último análisis realizado en el año 2000 no hubo diferencias significativas entre los dos brazos de tratamiento en la sobrevida y la FFTF en los estadios I y II sin factores de riesgo que recibieron solo RT y los que recibieron QT. (15-21)

HD4 (1988-1994) estudio aleatorizado realizado en pacientes entre 15 y 75 años con EH estadios I- II sin factores de riesgo. El tratamiento estándar consintió en EFRT a 40Gy (brazo A) vs. EFRT a 30 Gy + un boost de 10 Gy a sitios afectos (brazo B). 376 pacientes se incluyeron en este estudio. Encontrando que a una media de seguimiento de

86 meses la RFS fue de 78% en el brazo (A) vs. 83% en el brazo (B). La OS fue de 91% para el grupo (A) vs. 96 %para el grupo (B). No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la RFS y la OS y se demostró que EFRT a 30 Gy fue tratamiento suficiente para las regiones ganglionares no afectas. (2,15-21)

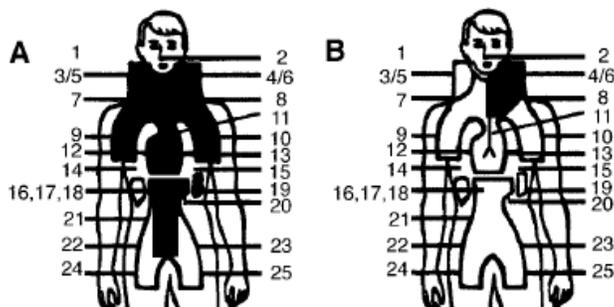
HD5 (1988-1993). Estudio realizado en pacientes de 15-75 años con estadios I o II con factores de riesgo; incluyendo, gran masa mediastinal, afectación extraganglionar, afectación masiva a bazo, velocidad de sedimentación globular (VSG) o más de 2 regiones ganglionares afectas y pacientes con estadios IIIA. Todos los pacientes fueron aleatorizados para recibir dos ciclos de COPP/ABVD brazo (A) o dos ciclos de COPP/AVB/IMEP brazo (B) seguido por EFRT 30 Gy y sobreimpresión al bulky inicial de 10 Gy (total 40 Gy) en ambos brazos. A 7 años se reporto una FFTF de 80% para el brazo A vs. 79% para el brazo B. La OS fue de 88% para el brazo A vs. 88% del brazo B. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a supervivencia pero si se reportó toxicidad aguda importante (leucopenia grado3/4 de acuerdo a la WHO) en el brazo de QT con COPP/ABV/IMEP (brazo B). (2,15-21)

HD7 (1994-1998) realizado en pacientes con estadios I, II sin factores de de riesgo, quienes fueron aleatorizados para recibir EFRT 30 Gy + 10 Gy a sitios afectos (A) o 2 ciclos de ABVD seguida de EFRT (B) El objetivo de este estudio fue observar si dos ciclos de QT antes de la RT disminuían la tasa recidivas sin incrementar la toxicidad a largo plazo. Al final del análisis 617 pacientes (brazo A: 305, brazo B: 312) fueron evaluados. A una media de seguimiento de 5 años la sobrevida en ambos brazos fue similar (94%), encontrando también ventajas en la FFTF para pacientes que recibieron QT (91 vs. 75%)

esto fue probablemente secundario a la baja tasa de recidivas observadas en el brazo B (9 pacientes en el brazo B vs. 61 pacientes en el brazo A) (2, 15-23)

HD8 (1993-1998) Realizado en pacientes con estadios IA/B o IIA con por lo menos un factor de riesgo (incluyendo gran masa mediastinal, afectación esplénica masiva, enfermedad extraganglionar, VSG elevada y afectación de dos o mas regiones ganglionares), estadio IIB con VSG elevada y/o mas de dos regiones ganglionares afectas o estadio IIIA sin factores de riesgo. El tratamiento consistió en dos ciclos de QT con COPP/ABVD en los dos brazos más EFRT 30 Gy + 10 Gy al bulky inicial (A) vs. IFRT 30 Gy + 10 Gy al bulky inicial (B). El objetivo de este estudio fue investigar si la RT podía ser reducida de EFRT a IFRT sin perder eficacia en el tratamiento. Los resultados no demostraron diferencias entre ambos brazos en términos de remisión completa con 98,5 para el brazo A vs. 97.2 para el brazo B. Tampoco hubo diferencias en la de OS con 90.8% para el brazo A vs. 92.4% para el brazo B. ni en la FFTF con 85% para el brazo A vs. 84.2% para el brazo B. Las toxicidades agudas fueron mayores en el brazo de EFRT incluyendo: nausea, toxicidad faríngea, leucopenia, trombocitopenia y toxicidad gastrointestinal. Llegando a la conclusión de que IFRT presenta respuesta similar minimizando los efectos tóxicos. (figura14) (15-24)

Figura 14 A). Radioterapia a campos extensos. B) Radioterapia a campos afectos.



HD10 (1998-2002) estudio realizado en pacientes con estadios I o II sin factores de riesgo quienes fueron aleatorizados para recibir 4 ciclos (brazos A y B) o dos ciclos (brazos C y D) de ABVD más IFRT 30 Gy (brazos A y C) o IFRT 20 Gy (brazos B y D). El Objetivo de este estudio fue investigar la intensidad óptima de QT y RT en el tratamiento de estadios tempranos de EH. Para la comparación en los brazos de QT se incluyeron 847 y para radioterapia 823. La OS y FTF posterior a una media de observación de 28 meses fueron de 98.5 y 96.6% respectivamente, sin encontrar diferencias significativas entre 2 ciclos de QT vs. 4 ciclos de QT en los dos brazos de radioterapia (30 Gy. y 20 Gy). (15-22)

NLPLH (Abierto desde el 2000) realizado estrictamente en pacientes con EH subtipo predominio linfocitario y enfermedad localizada (IA sin factores de riesgo), a quienes se le trata solo con IFRT a 30 Gy. Los primeros análisis interinos en Marzo del 2003 han incluido a 131 pacientes. A una media de observación de 38 meses la OS y FTF fueron de 99% y 95% respectivamente. Estos resultados sugieren que en EH predominio linfocitario sin factores de riesgo se puede tratar solo con IF RT a 30 Gy. (15-22). Aunque estudios de otras escuelas recomiendan RT en combinación con QT (28)

HD11 (1998-2002). Pacientes en estadios I o II con por lo menos un factor de riesgo (gran masa mediastinal, enfermedad extraganglionar, VSG elevada, afectación de dos o más regiones ganglionares y estación IIB con VSG elevada y/o enfermedad en dos o más regiones ganglionares) fueron aleatorizados para recibir 4 ciclos de ABVD (brazos A y B) o cuatro ciclos de BEACOPP (brazos C y D) seguida de IFRT con 30 Gy (brazos A y C) o IF RT 20 Gy (brazos B y D). A una media de observación de 24 meses las tasas de FTF fueron 89% (ABVD) y 91% (BEACOPP) y las tasas de OS fueron 98% (ABVD) y

97% (BEACOPP) respectivamente. Por lo que hasta ahora no se han encontrado diferencias significativas entre los brazos que se compararon con QT y tampoco se encontraron diferencias significativas entre los brazos comparados con radioterapia a 30 vs. 20 Gy. (15-22)

2.2.9.2 Enfermedad avanzada.

HD3 (1978-1988) estudio realizado en pacientes con EH estadios IIIB o IV que recibieron 3 ciclos de COPP/ABVD como tratamiento de inducción. Posterior a alcanzar la remisión completa, los pacientes fueron aleatorizados para recibir RT adicional (IF RT 20 Gy) o 4 ciclos de COPP/ABVD. Reportando en el último análisis en el 2003 con una media de seguimiento de 14.8 años una FFTF de 48% y una OS de 63%, sin encontrar diferencias significativas entre las dos brazos del tratamiento. (2, 15, 17,25-27)

HD6 (1988-1993). En pacientes con estadio IIIB o IV entre 15 y 75 años. El tratamiento consistió en cuatro ciclos de COPP/ABVD (A) o cuatro ciclos de COPP/ABV/IMEP (B) y RT de consolidación con 30 Gy a pacientes con enfermedad bulky (más de 5 cm) al diagnóstico, pacientes con baja respuesta a nivel de ganglios afectados (más de dos cm) posterior a dos ciclos de quimioterapia y 40 Gy en pacientes con enfermedad residual mayor de 2 cm posterior a 4 ciclos de quimioterapia. El análisis a una media de seguimiento de 7 años fue: para FFTF de 56% (A) y 54% (B) y una OS de 73% en ambos grupos. Concluyendo que no hubo superioridad del régimen híbrido (COPP/ABV/IMEP) al compararlo con el régimen estándar (COPP/AVB). (2, 15, 17,25-27)

HD9 (1993-1998). Pacientes con estadios IIB/IIIA con factores de riesgo más afectación esplénica y IIIB y IV. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 8 ciclos de COPP/ABVD (A), 8 ciclos de BEACOPP (B), o 8 ciclos de BEACOPP a dosis altas (C). La Radioterapia se aplicó posterior a los 8 ciclos de quimioterapia a los sitios de bulky inicial (30 Gy) o enfermedad residual posterior a quimioterapia (40 Gy). En el primer análisis interino (1996) se demostró la superioridad de ambos regímenes de BEACOPP comparadas con el estándar COPP/ABVD en términos de FTF, por lo que el brazo A (COPP/ABVD) fue cerrado prematuramente. El análisis en Agosto del 2001 reportó que 1195 pacientes fueron elegidos. 260 pacientes en el brazo A, 469 pacientes en el brazo B y 466 en el brazo C a 5 años las tasas de FTF fueron 69% para COPP/ABVD, 76% para BEACOPP estándar y 87% para BEACOPP a altas dosis. Para COPP/ABVD vs. BEACOPP estándar se obtuvo una $p < 0.04$ y para COPP/ABVD vs. BEACOPP a dosis altas una $p < 0.001$. La OS a 5 años fue de 83%, 88% y 91% respectivamente. La tasa de progresión temprana fue significativamente menor con BEACOPP a altas dosis en comparación a COPP/ABVD o BEACOPP estándar (10%, 8% y 2% respectivamente). La toxicidad como se esperaba fue mayor en el grupo de BEACOPP a altas dosis. (2, 15, 17,25-27)

HD12 (1988-2002). Estudio realizado en pacientes con estadios IIB con por lo menos un factor de riesgo y estadios III y IV a quienes de manera aleatorizada se les aplicaron 8 ciclos de BEACOPP a altas dosis (brazos A y B) con 4 ciclos de BEACOPP estándar más 4 ciclos de BEACOPP a dosis altas (brazos C y D) con radioterapia de consolidación (A y C) o sin radioterapia de consolidación (B y D) al bulky inicial o tumor residual mayor de 1.5 cm. El análisis interino realizado en Marzo del 2003 incluyó 904 pacientes para la evaluación de los brazos de QT y 869 para los brazos de RT. A una media

de observación de de 24 meses la FFTF para todo el grupo fue de 89.2% y la OS de 94.6%. No se encontraron diferencias en los brazos con o sin radioterapia para FFTF y OS. (2, 15, 17,25-27)

HD90 (1990-1995) Con el objetivo de reducir la toxicidad se realizó este estudio en pacientes pediátricos con EH. Ingresaron a este estudio 319 pacientes varones y 259 niñas menores de 18 años, con EH sin tratamiento previo. Los pacientes fueron clasificados en estadios tempranos (TG1), estadios intermedios (TG2) y estadios avanzados (TG3). Todos los grupos recibieron 2 ciclos de OEPA (hombres) u OPPA (mujeres) como QT de inducción. Los grupos TG2 y TG3 adicionalmente recibieron 2 o 4 ciclos respectivamente de COPP. RT a dosis bajas fue aplicada a los sitios de afectación inicial con reducción de los campos afectos. La respuesta inicial con OPPA u OEPA fue virtualmente idéntica; ocho de los 578 pacientes presentaron progresión temprana de la enfermedad. La FFTF y la OS a 5 años fue de 91 y 98% respectivamente en todo el grupo. 94%/97% con OPPA y 89%/98% con OEPA. Concluyendo que OEPA es una alternativa satisfactoria a OPPA y que la RT puede ser aplicada a sitios afectos cuando se combina con una apropiada QT. (2,26)

2.2.9.3. Tratamiento Molecular

Hoy en día el precio que tienen que pagar los pacientes con EH por las altas tasas de curación con tratamientos combinados en todos los estadios de esta enfermedad, son las toxicidades agudas y crónicas, que mitigan substancialmente la sobrevida a largo plazo. Por lo tanto muchos grupos han iniciado a acercarse a la aplicación de la moderna terapia

molecular para encontrar formas de atacar a las células tumorales directamente sin afectar a las células huésped, para evitar la no buscada toxicidad. El objetivo de estos esfuerzos es atacar la célula tumoral por varios mecanismos:

- (i) atacar a las proteínas asociadas al tumor, expresadas en la superficie de la membrana, utilizando anticuerpos o citoquinas nativas monoclonales o radiactivamente marcadas. Acercarse al campo del blanco extracelular de las proteínas asociadas al tumor que consiste principalmente en anticuerpos directamente contra CD20 o CD30 para NLPHL o CHL, respectivamente. Estos anticuerpos matan células in vivo probablemente dependiente de mecanismos vía receptor-Fc, incluyendo anticuerpos dependientes de citotoxinas celulares. (ADCC). El anticuerpo anti-CD20 – Rituximab (Roche, Basel, Switzerland) ha sido probado en pacientes con NLPHL o en pacientes con CD20 positivo a CHL mostrando tasas de remisión hasta de 86% y 100%. No obstante, los pacientes frecuentemente recaen poco tiempo después indicando que estos anticuerpos pudieran ser incluidos en un futuro en un régimen de quimioterapia, mas que su aplicación como agentes únicos. Anticuerpos monoclonales radiactivamente marcados como el ibritumomab tiuxetan (IDEC Pharmaceuticals Corporation, Osaka Japan) puede ser un agente promisorio para el tratamiento de EH en sus distintas variantes pero CD20 positivo. Para la EH clásica positiva a CD30, el anticuerpo nativo MDX-060 (Medarex, Princenton, NJ, USA) y el anticuerpo quimérico SGN-30 (Seattle Genetics, Bothell, WA, USA) han mostrado una eficacia clínica modesta (RR aprox.10%) en paciente con EH en recaída cuando se han aplicado como agente único. Sin embargo estos agentes pueden servir como un sensibilizador para optimizar el efecto antitumor de drogas experimentales como Bortezomib. Nuevas y promisorias investigaciones en terapias experimentales para EH pueden incluir anticuerpos anti-IL13 o anticuerpos anti-CD40.

- (ii) blancos tumorales intracelulares con el uso de pequeñas moléculas o moléculas dirigidas a vencer el crecimiento celular autónomo o la resistencia a la apoptosis: El fenotipo antiapoptótico es uno de los sellos de las células de Reed Stenberg (RS) en CHL, y podría ser promisorio para los blancos moleculares que median la resistencia a la apoptosis. El cFLIP ha mostrado inhibir al receptor que induce la muerte en las células RS (vía extrínseca), mientras XIAP ha mostrado inhibir a la mitocondria asociada a apoptosis (vía intrínseca). Compuestos que se ha visto son útiles con respecto a pequeñas moléculas CDDO y 1396-11 respectivamente, pero esto son solo datos preclínicos. Además el fenotipo antiapoptico; otro atractivo blanco para atacar en las células HRS es la vía de señalización NFκB. La liberación de NFκB es uno de los rasgos característico de las células RS y se sabe que esta vía es necesaria para la supervivencia in vitro de las células RS. La inhibición de la cascada IKK-IκBα-NFκB utilizando inhibidores de IKK, inhibidores de proteasas o inhibidores directos de NFκB, respectivamente, podría ser utilizada clínicamente. Inhibidores selectivos de IKK han sido utilizados en fases preclínicas pero solo han mostrado su efectividad en el linfoma B de células grandes. Sin embargo es muy probable que la inefectividad de bloqueo de IKK en EH sea contrarrestado por la supresión de la mutación IκBα que se reproduce en estas moléculas en cerca de un tercio de los casos de CHL. (2,3,14)

2.2.9.4. Que es lo que sigue.

Los excelentes resultados con la modalidad de tratamiento combinado pero que inducen toxicidad a corto y largo plazo que pueden afectar en forma severa la calidad de vida o bien causar la muerte de los sobrevivientes, es el siguiente paso a vencer,

manteniendo las altas tasas de curación, en todos los estadios de enfermedad de Hodgkin y en todos los grupos de edad.

Los objetivos en los grandes estudios cooperativos son:

- i) Optimización del tratamiento:
 - a) disminución de dosis de quimioterapia.
 - b) reducción de radioterapia (dosis y tamaño de campo)
- ii) Selección de pacientes:
 - a) Definiendo grupos de riesgo:
 - 1) PET (adaptación a la respuesta)
 - 2) Factores de riesgo biológicos (adaptación al riesgo).
 - b) Tratamiento al blanco molecular. (14)

2.2.10. Efectos secundarios al tratamiento con RT.

El diagnóstico de cáncer no es necesariamente una sentencia de muerte, cuando 2/3 de los adultos y > 70% de los niños sobreviven más de 5 años. Y hay que aceptar que estas toxicidades son el precio que se pagar para curar esta enfermedad mortal. Por lo que actualmente reducir la morbi-mortalidad de las complicaciones del tratamiento en los sobrevivientes de cáncer ha iniciado a tener una implicación importante en salud pública. (28)

Las altas tasas de curación en EH han demandado la evaluación de la calidad de vida de los sobrevivientes y de las toxicidades tardías que causan morbilidad y mortalidad. La sobrevida en pacientes pediátricos es aproximadamente del 90%, con riesgo de muerte por

la enfermedad casi igual a los 20 años de sobrevivida por otras causas, particularmente por las secuelas a largo plazo del tratamiento.

Los efectos de la RT sobre los tejidos normales pueden observarse durante el tratamiento o años después. En general, los tejidos normales con una elevada actividad proliferativa, como los epitelios y los precursores hematopoyéticos, manifiestan toxicidades tempranas, mientras que los órganos con bajo índice de proliferación desarrollan efectos secundarios a largo plazo. Según su momento de aparición, la toxicidad se clasifica en grupos.

- Toxicidad aguda: se produce durante o inmediatamente después de la radiación. En la mayoría de los casos, esta toxicidad aguda se limita a la zona del organismo irradiada, manifestándose en forma de eritema, descamación, alopecia, mucositas/ toxicidad medular o bien con síntomas inesperados como astenia, náuseas o anorexia. (12)
- Toxicidad tardía: se manifiesta después de 3 meses de la radiación. Los efectos a largo plazo pueden aparecer hasta años después del tratamiento. Estos efectos tardíos son irreversibles y progresivos y se deben principalmente a la lesión del endotelio vascular y de las células parenquimatosas del tejido irradiado. Incluyen cuadros de fibrosis pulmonar intersticial, pericarditis, disfunción tiroidea e hipofisaria, nefritis y obstrucción intestinal entre otros.

El reconocimiento de hipotiroidismo, enfermedad cardíaca por aterosclerosis, cáncer de mama y otros tumores sólidos posterior a la aplicación de dosis altas de RT, propicio el uso del tratamiento combinado aun en pacientes pospúberes. La enfermedad cardíaca por aterosclerosis se presenta de 15 a 20 años posterior a RT con > 40 Gy. El riesgo de segundas neoplasias se incremento 18.5 veces en la cohorte de LESG de niños menores de 16 años diagnosticados con EH, con una incidencia que se incremento de 10.6% a 10 años y 26.3% a 30 años. El cáncer de mama fue la segunda neoplasia más común, seguido por neoplasias de tiroides, pulmón hueso, colorrectal y gástrico. El cáncer de piel se presentó

dentro de los campos irradiados. El riesgo de segundas neoplasias secundarias a RT a dosis bajas aun no ha sido bien descrito ya que este tratamiento inició en niños a mediados de los años 80s y en los adolescentes en los 90s. Un estudio de casos- controles reporto un riesgo relativo de cáncer de mama de 2.2, 3.3 y 5.2 en mujeres diagnosticadas antes de los 21 años de edad y tratadas con RT a 4-23Gy, 23.1-37.1 Gy, y > 37.1 Gy respectivamente. Con raras excepciones, la quimioterapia es hoy recomendada en todos los niños y adolescentes. La Esterilidad, infertilidad y leucemia son los riesgos más importantes de el tratamiento con QT basado en agentes alquilantes (MOPP/COPP). Pacientes pediátricos tratados con ABVD tienen el riesgo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina y de disfunción cardiaca que se ha reportado en niños con enfermedad de bajo riesgo que reciben doxorubicina (150- 200 mg/m²) y dosis bajas de radiación. Aunque actualmente no ha sido bien estudiado el riesgo de cardiopatía en niños con EH que reciben altas dosis de antraciclina, la extrapolación con otros estudios pediátricos puede predecir un riesgo significativo de disfunción cardiaca de 10-20 años posterior al tratamiento con > 300 mg/m² de doxorubicina y RT en manto.(2,3,30)

2.2.10.1. Alteraciones en crecimiento y desarrollo.

Uno de los principales inconvenientes de la radioterapia en la infancia es su efecto sobre el crecimiento y desarrollo. Se han objetivado secuelas neurológicas y cognitivas en niños con tumores del sistema nervioso central irradiados a edades tempranas; también se han comprobado efectos sobre el crecimiento óseo por alteración de los cartílagos epifisarios. La magnitud de este retraso dependerá de la edad, en el momento de la radiación y de las dosis administradas; en general dosis superiores a 20 Gy tienen un efecto

significativo en el crecimiento óseo y dosis mayores a 30 Gy en pacientes prepuberes pueden causar hipoplasia. La aplicación de RT en manto llevo a la forma en “pera “del cuerpo, manifestada con un acortamiento clavicular e hipoplasia de tejidos blandos del cuello, con apropiado crecimiento en las zonas del torso no irradiados. Estos efectos llevaron al uso de tratamiento con quimioterapia y bajas dosis de radiación aun en enfermedades con estadios tempranos. Quimioterapia con IFRT a dosis de 15-25 Gy ofreció excelente control de la enfermedad sin causar hipoplasia cosmeticamente significativa, aunque estudios recientes reportan disminución del crecimiento clavicular aun con dosis de RT de 15 Gy en niños pequeños. (12) Otros estudios reportan que las alteraciones en el esqueleto pueden incluir escoliosis, además de la hipoplasia de los tejidos blandos y que estos son los principales efectos tardíos. También se reporta que inclusive con dosis de 10-20 Gy se puede causar detención parcial en la osificación endondral, pero que con dosis de de 20-30 Gy la detención de la osificación es completa. (30)

2.2.10.2. Alteraciones en glándula tiroides.

La glándula tiroides es muy sensible a los efectos carcinogénicos de la radiación ionizante, especialmente en niños. Ron y cols basados en un análisis de casi 120 000 gentes y 3 millones año/persona (PY) estimaron la influencia de varios modificadores sobre el riesgo de desarrollar cáncer de tiroides (CT) después de exposición a radiaciones ionizantes y reporta que el RR por gray fue de 7.7 para personas expuestas antes de los 15 años de edad, estimando que el riesgo fue fuertemente afectado por la edad al tiempo de la

exposición, que el riesgo fue mayor para mujeres que para hombres ($p=0.07$), que se el CT se puede presentar hasta 40 años después de la exposición.

Sadetzki y cols examinaron los efectos de bajas dosis de radiación ionizante (4.5 a 49.5 cGy) y el riesgo de desarrollar CT. La población de estudio incluyó 10.834 individuos irradiados contra tinea capitis en los 50s y dos grupos controles no irradiados. El exceso de riesgo relativo por gray (ERR/Gy) y el exceso de riesgo absoluto (EAR) fueron estimados. Durante el período de estudio 159 casos fueron diagnosticados de CT. El ERR/Gy y el EAR por Gray por 10^4 personas/año para desarrollar CT fue de 20.2 (95% de intervalo de confianza 11.8-32.3) y 9.9% (895% de intervalo de confianza 5.7- 14.7) respectivamente. El riesgo fue asociado positivamente a la dosis y negativamente a la edad de exposición.

(31)

2.2.10.3. Toxicidad pulmonar

El pulmón es una de las estructuras más sensibles a la radiación en el cuerpo. El daño relacionado al tratamiento con RT dependerá del volumen del tejido pulmonar irradiado, de la dosis total que recibe y el esquema de fraccionamiento. Un reporte de la American Cancer Survivor Study presento datos a cerca de las complicaciones pulmonares en niños y adolescentes sobrevivientes de cáncer, basados sobre cuestionarios de más de 12 000 niños sobrevivientes de cáncer y 3500 hermanos, se analizo el riesgo relativo de las condiciones pulmonares por la exposición a RT y diferentes agentes de QT. Los autores encontraron asociación estadísticamente significativa para la RT en tórax y fibrosis pulmonar, oxígeno suplementario, tos crónica y pleuritis. Concluyendo que la RT tórax fue asociada a 3.5% de fibrosis pulmonar 20 años posterior al diagnóstico. Una revisión de la

literatura sobre alteraciones de la función pulmonar posterior a RT se presenta en la tabla 10 donde se cita literatura de RT a tórax por Enfermedad de Hodgkin, como ejemplo de una irradiación parcial a pulmón. Puesto que estos datos se presentaron principalmente a partir de la pre-era de planificación 3-D, información detallada acerca de la distribución dosis-volumen no existe. Las dosis de radiación deben de ser consideradas con precaución, debido a inhomogeneidades posiblemente mayores resultantes de viejas técnicas de tratamiento.

Tabla 10. Revisión de efectos tardíos a pulmón en EH

Autor(es)	Paciente (es)	Edad	QT	RT	RT dosis	Efecto Tardío
Hunger et al. 1994	40	4-17 (media 12)	ABVD/MOPP	Manto	15 Gy, boost a 25 Gy en 32 pacientes	32% (13 pacientes, 11 media) PFT anormales, todos asintomáticos
Bossi et al. 1997	19	2-16 (media 11)	ABVD/MOPP	Manto/Med AP/PA	5pacientes 20 Gy. 14 pacientes de 20.8 - 44 Gy	40% con puntaje de DLCO anormal. 18% con FVC patológica. 16 % (3 pacientes) sintomático (disnea o síntomas respiratorios crónicos). correlación de la dosis / efecto
Hudson et al. 1993	79	4-20 (media 14)	COP/ABVD	Manto	20 Gy	46% (39 pacientes) con PFT anormal, 12% con neumonitis (10 pac) 1 (1%) paciente con de neumotórax

La tabla 11 muestra los resultados de varios reportes de secuelas tardías en irradiación total pulmonar. Aunque se pueda asumir que los campos de radiación son comparables a las técnicas modernas de RT, la diferencia entre los grupos puede ser de diferentes metodologías de cálculos de dosis (calculo de rayo central con o sin factor corrector).

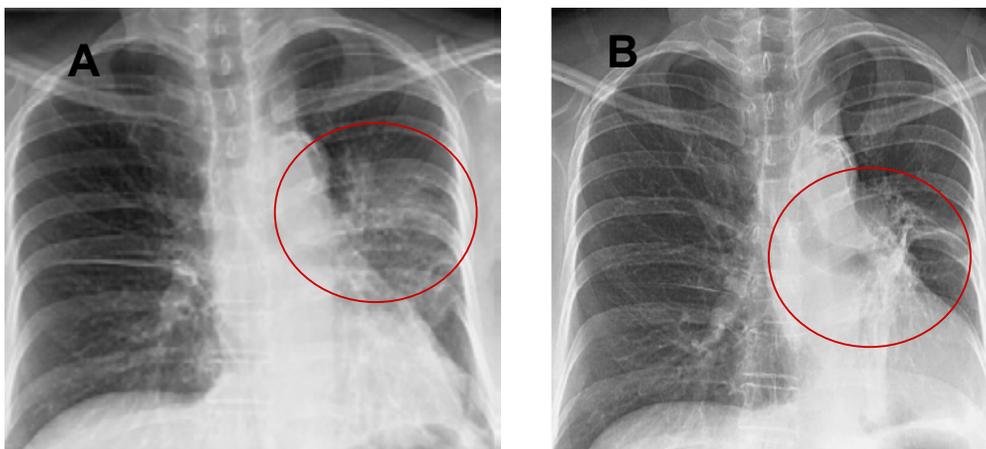
Tabla 11: Efectos tardíos en radiación pulmonar total.

Autor	Pacientes	Edad	Diagnostico	QT	RT	Efecto Tardío
Ellis et al. 1992	28	10-60 (media19)	Sarcoma Osteogénico	ADR	16 Gy	0 % (0 pacientes) con síntomas clínicos, disminuyen la PFT en el 1er año después de RT regeneración posterior
Thomas et al. 1988	49	S/D	Tumor de Wilms	ActD	14-18 Gy	8% (4 pacientes) con toxicidad pulmonar, 3 pacientes murieron,
Tefft 1977	24	S/D	Tumor de Wilms	ActD	14 Gy, boost 30Gy (29% (7 pacientes) con toxicidad pulmonar, 1 paciente murió por infección pulmonar
Benoist et al. 1982	48	1-12 (media3)	Tumor de Wilms	ActD	20Gy en 15 Fx	4% (2 pacientes) neumonitis; 90% con alteraciones en la función pulmonar 5 años después de RT; Hipoplasia torácica, y reducción alveolar.
Weiner et al. 2006 [46]	30	1.8-18 (media7.6)	Diferente	24 pacientes ADR, 3 pacientes Bleo	10-18Gy media 12Gy	50% (15 pacientes) con PFT anormal. Anormalidades medias, moderadas y severas en s en 30 %, 10 %, y 10 % de pacientes. 33 % (10 pacientes) clínicamente sintomáticos
Bölling et al. 2008 [7]	37	4.3 – 34.8 (media 15)	Tumor de Ewing's	VCR, ADR, CFA, ActD, ETO	12-21 Gy, media 17.5Gy (1.5 Gy o 1.25 Gy dos veces al día)	57% (21 pacientes) con PFT anormal. Complicaciones pulmonares medias moderadas y severas en 29 %, 21 %, y 7%
Littman et al. 1976	15	0.5- 10	Tumor de Wilms	ActD	11-13 Gy ortovotaje	66% (10 pacientes) con reducción del 20 - 25 % en la función pulmonar. 13 % (2 pacientes) con los síntomas
Attard-Montalto et al. 1992	8	1.8-11.6	Tumor de Wilms Estadio IV	ActD, CFA ±OP	12-18.4 Gy)	100% (8 pacientes) con anormal VC, 75 % (6 pacientes) don FEV1anormal anormal; 37.5 % (3 pacientes) clínicamente sintomáticos., 50 % (4 pacientes) manifiestan la disnea después del esfuerzo

En conclusión las tablas 10 y 11 muestran que las alteraciones en la función pulmonar posterior a irradiación a mediastino se presento en un tercio de todos los pacientes, aun cuando el tratamiento fuera normofraccionado y con dosis tan bajas como 15-25Gy.

Clínicamente la sintomatología por alteración de la función pulmonar fue menos frecuente. La irradiación total pulmonar fue seguida regularmente por alguna clase de alteración en la función pulmonar. Cuando la RT es seguida de QT el daño subclínico por RT puede ser enmascarado, produciendo una reacción inflamatoria llamada radiación de memoria. (33) Las manifestaciones radiológicas del daño pulmonar radio-inducido incluyen opacidades en vidrio despulido o consolidación en la fase aguda y tracción por bronquiectasias, pérdida de volumen y consolidación en las fases tardías. Las nuevas técnicas de irradiación pueden producir signos radiológicos que no son típicos. El conocimiento de las manifestaciones atípicas del daño pulmonar radioinducido, son de utilidad para prevenir confusión con otras causas de daño pulmonar como infección y malignidad recurrente. Estos hallazgos atípicos incluyen: aspecto de agrandamiento de un derrame pleural, desarrollo de zonas de consolidación, una masa o cavitación; y oclusión bronquial dentro del área de fibrosis radioinducida (fig 17) (32, 33)

Figura 17 A: Neumonitis por radiación. B Fibrosis secundaria a RT. (Yo Won Choi y cols)



1.2.10.4. Cardiotoxicidad.

En la irradiación mediastinal en el tratamiento de neoplasias, se han reportado un amplio rango de complicaciones cardíacas; desde pericarditis, anormalidades valvulares, cardiomiopatía restrictiva y estenosis de arterias coronarias. Muchos de estos reportes son por estudios basados en autopsias y solo en pocos estudios que incluyen series clínicas de pacientes (37) En adultos el riesgo de toxicidad cardíaca asociada a radioterapia mediastinal es bien conocido. Múltiples estudios han reportado la prevalencia de enfermedad valvular, cambios miocárdicos, enfermedad arterial coronaria, dando como resultado el riesgo de infarto al miocardio o muerte por enfermedad cardíaca después de radioterapia a tórax y en particular posterior a RT en manto en EH. Se dispone de alguna información sobre el umbral de la dosis de radiación, llevando a una dosis crítica estimada en el rango de 30-40 Gy. Aunque existen algunos reportes de que el incremento de la mortalidad cardíaca es dosis dependiente; en adultos se reporta que posterior a dosis menores de 10 Gy (tan bajas como 1-2 Gy) requieren consideración. El efecto de la RT en niños y adolescentes no ha sido bien caracterizado. La tabla 12 muestra datos de algunos estudios que reportan daño cardíaco posterior a RT mediastinal. En estos reportes poca o nula toxicidad fue reportada posterior a RT normo fraccionada con dosis hasta de 25Gy (dosis únicas de ≤ 2 Gy; con una media de seguimiento de 1.3- 14.3 años). Para irradiación que excede los 25 Gy (dosis de $\leq 2-3.3$ Gy) (30, 34)

Tabla 12. Cardiotoxicidad por RT

Autor(es)	Paciente (es)	Edad	Diagnostico	QT	RT	RT dosis	Efectos Tardíos
Hunger et al. 1994	29	4-17 (media 12)	EH	ABVD / MOPP	Manto	15 Gy, boost a 25 Gy en 32 pacientes	0 pacientes con anomalías, no síntomas clínicos
Hudson et al. 1993	79	4- 20 (media 14)	EH	COP / ABVD	Manto	20 Gy	2.5% (2 pacientes) con anormal LV.
Mefferd et al. 1989	14	5-17	EH	ABVD / MOPP	Manto/ Med.	15 Gy, boost a 25 Gy en	14% (2 pacientes) con angiograma anormal
Poutanen et al. 2003	39(30 sin RT, 9 con RT)	Media 14	EH, leucemia y otros	Dosis acumulada de antraciclina de 22 mg / m ²	4 Pacientes TBI, y Rt med.	TBI: Gy de 10 - 12, Med.: 12 - 40Gy	Sin diferencias entre los pacientes tratados con y sin RT
Pihkala et al. 1995	30	2- 16 (media 9)	LLA, LNH, sarcomas, EH, tumor de Wilms, etcétera.	28 pacientes con CFA: dosis media de antraciclina de 250 mg / m ² (0 - 480 mg / m ²)	med., TBI	10- 51Gy (mediana 25.5 Gy)	63% (19 pacientes) con Ecografía y sintomatología clínica.

En la actualidad existen múltiples estudios que han evaluado el estatus cardiovascular de los pacientes sobrevivientes a largo plazo a cáncer tratados con RT a tórax; estos estudios generalmente evalúan poblaciones diversas en términos de edad, diagnóstico y/o otros tipos de tratamiento que se conoce causan disfunción cardiovascular. Antraciclinas como la doxorubicina causan efectos sobre la función sistólica del ventrículo izquierdo. Esto dificulta separar los efectos de la RT y antraciclinas en estudios en los cuales los pacientes reciben ambos. La carencia de una evaluación comprensiva es problemática ya que la radiación causa daño al tejido normal a través de procesos inflamatorios que llevarán a

fibrosis. Por lo que la cardiomiopatía restrictiva es la alteración predominante esperada en quienes son tratados con RT mediastinal. En estadios tempranos de progresión de disfunción es más probable que las alteraciones se asocien a disfunción diastólica del ventrículo izquierdo que a disfunción sistólica. Estudios enfocados solo a la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo pueden no caracterizar adecuadamente el grado de las anormalidades cardiovasculares. La fibrosis también puede causar efectos sobre la vía de conducción eléctrica, causando retraso en la conducción intracardiaca, arritmias, y disfunción autonómica. Estas posibilidades no han sido lo suficientemente estudiadas en quienes se han tratado con RT mediastinal sin otros agentes cardiotóxicos conocidos. Adams y cols realizaron un estudio en pacientes sobrevivientes de)H, que fueron diagnosticados antes de los 25 años de edad (edad media 16.5 años) y que fuesen tratados con RT en manto en el Harvard Joint Center for Radiation Therapy (JCRT). Todos los pacientes fueron tratados con una técnica AP/PA con una fuente de radiación de 4-6MV, menos de 2Gy/día con una dosis media de 40 Gy (27-51.7Gy) y similar protección a pulmones y corazón. Ingresaron a este estudio 48 pacientes. 4 pacientes recibieron antraciclinas la dosis acumulativa no fue registrada. 38 pacientes (68%) demostraron por ecocardiografía anormalidades valvulares. La cardiomiopatía restrictiva fue sugerida por el promedio de la reducción de la dimensión ventricular izquierda ($p < .001$), sin incremento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo. Defectos valvulares significativos fueron presentes en el 42% de los pacientes, 75% tuvieron defectos de conducción. Un sobreviviente desarrollo bloqueo completo. La disfunción autonómica fue sugerida por una monótona tasa cardiaca en 57%, taquicardia persistente en 31% y sobrecarga hemodinámica en respuesta a el ejercicio en 27%. Concluyendo que una variedad insospechada de anormalidades cardiovasculares son comunes en los sobrevivientes a largo plazo de EH que fueron tratados en la juventud con RT mediastinal. (35-37)

2.2.10.5. Cáncer de mama.

La edad al diagnóstico de EH parece ser el factor de riesgo para el desarrollo o subsecuente de cáncer de mama. Con pacientes que recibieron tratamiento antes de los 14 años de edad el riesgo es alto, por ejemplo una mujer quien fue tratada a la edad de 25 años con RT a tórax con por lo menos 40 Gy sin agentes alquilantes puede tener un riesgo de 1.4% de desarrollar cáncer de mama (CM) alrededor de los 35 años, un riesgo de 11.1% alrededor de los 45 años, y un riesgo de 29% a los 50 años. El riesgo declinara al incrementar la edad al diagnóstico de EH. Otros estudios reportan que el riesgo de CM posterior a EH es limitado en pacientes irradiados antes de los 30 años. También se ha descrito que el riesgo de CM inicia a ser significativamente elevado de 5 a 10 años posterior a la irradiación para EH y que el riesgo es más pronunciado mientras más aumente el intervalo de tiempo posterior a la irradiación, con un pico importante a los 15 años o más. Este patrón de incremento es absolutamente diferente de otras neoplasias hematológicas. Para CM y otros tumores sólidos hay evidencia de una dosis- respuesta lineal a la radiación cuando se aplican dosis bajas (hasta 5 0 10 Gy). No es claro si el riesgo continua aumentando al aumentar la dosis, ya que los datos sugieren una baja probabilidad de neoplasias radioinducidas con dosis terapéuticas. Zellmer y cols sugirieron que hay un gradiente de dosis que cruza la mama (3-42Gy) posterior al típico tratamiento tipo manto con una dosis a línea media de 40Gy.

Algunos estudios con resultados conflictivos han reportado los efectos de la quimioterapia sobre el riesgo de CM posterior a irradiación por EH. Se reporta que pacientes tratados con QT, particularmente agentes alquilantes junto con RT en EH presentan un bajo riesgo de CM. El efecto de los agentes alquilantes sobre la función ovárica con la posible inducción de menopausia precoz así como la reducción de los campos de radiación asociados a

quimioterapia puede explicar la disminución del riesgo. El efecto de la esplenectomía sobre el riesgo de CM en pacientes con EH irradiadas no es claro. Dietrich y cols concluyeron que la esplenectomía incrementa significativamente el riesgo. Wahner-Roedler y cols sugieren incremento del riesgo de CM para pacientes esplenectomizadas que recibieron tratamiento para EH antes de los 30 años. Sin embargo muchos autores reportan que la esplenectomía no tiene ningún impacto para riesgo de CM posterior a irradiación por EH. (38, 39)

Algunos otros estudios también han evaluado el riesgo de CM después de RT por EH (tabla 13) reportan que el riesgo relativo de desarrollar CM tiene un rango de 1.4-75. Pero la interpretación de los estudios reportan que el riesgo alto es limitado debido a un incompleto seguimiento. Los grandes estudios con una alta calidad de seguimiento fueron reportados por Sankila y cols en los países nórdicos y Van Leeuwen y cols en los países bajos, ellos sugirieron un riesgos más modesto de desarrollar CM secundario al tratamiento por EH (riesgo acumulativo 12% a los 30 años y 16% a los 25 años respectivamente) (38, 39)

Institución / Autor	Muestra de población	Tratamiento / fechas de estudio	No. De casos CM	Edad media de detección de CM	Tiempo para detección de CM	Media de seguimiento en años.	Riesgo relativo
Guibout et al.	1258 mujeres de ≥ 17 años	RT \pm QT 1954-1985	4	32 años (30 - 34 años)	21 años (16 - 28 años)	16 (3 - 46)	SIR= 7.01 (95 % CI, 22 - 164)
Travis et al. [62]	3817 Mujer ≤ 30 años	RT \pm QT 1965-1994	105	41 años (27 - 57 años)	18 años (7 - 30 años)	-	RR = 3.2 (95 % CI 1.4 - 8.2)
Metayer et al.	2725 Mujeres ≤ 21 años	RT \pm QT (1935-1994)	52	-	-	10.5	RR = 4.9

Tabla 14. Estudios que evalúan cáncer de mama post-radioterapia

2.2.10.6. Segundas neoplasias.

Reportes de grandes cohortes han demostrado un riesgo mayor de 7-18 veces de presentar segundas neoplasias (SN) para pacientes sobrevivientes de EH en comparación con la población general. Los niños pueden ser más propensos que los adultos a padecer SN a causa de potencial de crecimiento y factores hormonales endógenos. En contraste a los adultos en quienes el riesgo para SN es neutral. Las niñas con EH son más propensas a desarrollar segundas neoplasias que los niños, lo cual se piensa puede ser causado por la frecuencia de CM secundario. Constine y cols realizaron un estudio multi-institucional con una cohorte de adolescentes menores de 19 años al diagnóstico de EH quienes recibieron tratamiento primario entre 1960 y 1990. El seguimiento se realizó hasta el año 2002. Cada paciente recibió una calificación que reflejaba el volumen del cuerpo que fue tratado. La dosis absoluta y por metro cuadrado para cada alquilante y antraciclina fueron determinados. Se incluyeron en este estudio 930 niños tratados por EH. De los cuales 532 fueron del sexo masculino y 398 sexo femenino (relación 1.3:1). La edad media al diagnóstico fue de 13.6 años y una media de seguimiento de 16.8 años (tabla 14), el tratamiento primario fue RT como tratamiento único para 401 pacientes (43%), quimioterapia sola 82 pacientes (9%), y tratamiento combinado 477 pacientes (48%). Posterior al tratamiento primario 227 recayeron y 120 de este grupo murieron (67 por EH, 14 de SN, 19 de otros efectos tóxicos y 20 de causa desconocida). (39, 40)

Tabla 14. Características de la población de pacientes.

Characteristic	All patients n (%)	Patients with secondary malignancy n (%)	Patients without secondary malignancy n (%)	p Value
Total patients	930	102 (11.0)*	828 (89.0)	
Gender				<0.0001
Male	532 (57.2)	30 (29.4)	502 (60.6)	
Female	398 (42.8)	72 (70.6)	326 (39.4)	
Stage of Hodgkin's disease				NS
I to II	571 (61.4)	70 (68.6)	501 (60.5)	
III to IV	358 (38.5) [†]	32 (31.4)	326 (39.4)	
Histology				NS
NS	586 (63.0)	66 (11.3)	520 (88.7)	
MC	226 (24.3)	26 (11.5)	200 (88.5)	
LP	70 (7.5)	5 (7.1)	65 (92.9)	
other	48 (5.0)	5 (10.4)	43 (89.6)	
Treatment				NS
RT alone	401 (43.1)	47 (46.1)	354 (42.8)	
CT alone	82 (8.8)	6 (5.9)	76 (9.2)	
RT + CT	447 (48.1)	49 (48.0)	398 (48.1)	
Splenectomy [‡]				NS
Yes	624 (67.1)	72 (70.6)	552 (66.7)	
No	305 (32.8)	29 (28.4)	276 (33.3)	
Relapse				NS
Yes	227 (24.4)	30 (27.4)	197 (13.8)	
No	703 (75.6)	72 (70.6)	631 (76.2)	
Vital status				<0.0001
Alive	730 (78.5)	61 (59.8)	669 (80.8)	
Deceased	200 (21.5)	41 (40.2)	159 (19.2)	
Age (y), mean				NS
Age at Hodgkin's disease diagnosis	13.6	14.1	13.5	
Range	0.3–18.9	0.3–18.9	0.8–18.9	
At SMN diagnosis			29.5	
Range			14.5–54.5	
Follow-up (y), mean	16.8	19.5	16.4	0.0003
Range	1 mo to 39.4 y	2.9–36.2	0.6–39.4	

De los 703 pacientes quienes no recayeron, 80 murieron (10 de EH, 23 de SN, 39 por otros eventos y de 8 se desconoce la causa). A 25 años de seguimiento la tasa de supervivencia fue de 74%. Segundas neoplasias se desarrollaron en 102 pacientes (tabla 15), con 15154 pacientes año/seguimiento el número de segundas neoplasias esperado fue de 7.18, la tasa de incidencia estandarizada fue de 14.2, el exceso de riesgo absoluto fue de 63 casos/10 000 años. Sobre un análisis univariado el incremento en el riesgo fue asociado a sexo femenino y utilizando regresión logística la radiación en manto incremento el riesgo de CM y fue 2.5 veces mayor en las mujeres tratadas con más de 35Gy Concluyendo que el riesgo de segundas neoplasias se incrementa con la RT. (40)

Tabla 15. Riesgo de segundas neoplasias.

Characteristic	No. of patients	Patient-years	Expected	Observed	SIR (95% CI)	AER
Entire cohort	930	15154	7.18	102	14.21 (11.62–17.33)	62.57
Gender						
Male	532	8804	3.81	30	8.41 (5.68–12.03)	30.02
Female	398	6349	3.61	72	19.93 (15.65–25.32)	107.71
Age (y)						
<12	271	5010	1.61	23	14.30 (9.06–21.45)	42.70
12–16	354	5827	2.94	47	16.00 (11.66–21.44)	75.61
>16	305	4316	2.63	32	12.16 (8.21–17.38)	68.04
Treatment						
RT alone	401	6884	3.31	47	14.20 (10.35–19.03)	63.46
CT alone	82	1057	0.46	6	13.16 (4.83–28.47)	52.47
RT + CT	447	7212	3.41	49	14.36 (10.47–19.24)	63.21
Relapse						
Yes	227	2776	1.22	30	24.68 (16.66–35.30)	103.68
No	703	12377	5.96	72	12.07 (9.48–15.33)	53.35

Abbreviations: AER = absolute excess risk; CI = confidence interval; CT = chemotherapy; RT = radiation therapy; SIR = standardized incidence ratio; SMN = subsequent malignant neoplasm.

2.2.11.7. Calidad de vida.

Existe evidencia de que algunos sobrevivientes de EH posterior al tratamiento tienen un detrimento significativo de la calidad de vida. Es más probable que los sobrevivientes de EH tengan fatiga, alteraciones respiratorias, disfunción sexual y deterioro en la salud de manera global en comparación con otras poblaciones control (sobrevivientes de leucemia y sobrevivientes de cáncer testicular). En particular los sobrevivientes de EH presentan comúnmente eventos de fatiga aun muchos años posteriores a la finalización del tratamiento. La causa de la fatiga no es clara, aunque la persistencia de anemia e hipotiroidismo son efectos que pueden ser secundarios al tratamiento, aunque esto no explica la presencia de fatiga en algunos pacientes. (10).

2.3 Radioterapia en el tratamiento de los tumores infantiles.

El tratamiento con RT en los pacientes pediátrico ha incrementado. La radioterapia es una importante modalidad de tratamiento para el 40-50% de los niños con cáncer, pero existe una gran preocupación por los efectos colaterales que se pueden presentar, por lo tanto es necesario administrar la radioterapia con los más altos estándares de calidad con el objetivo de llevar a cabo el control local de la enfermedad con una mínima irradiación a los tejidos normales, con el objetivo de minimizar los efectos colaterales. (1-3)

2.3.1. Generalidades.

La RT se basa en la radiaciones con energía suficiente para causar la eyección de los electrones de su orbita, dando como resultado la ionización de los átomos o moléculas. Los tipos de radiación más comúnmente utilizados son: Fotones, rayos de electrones y otras partículas como iones pesados, protones y neutrones. Las radiaciones ionizantes en medios con agua abundante pueden formar radicales libres e impactar a macromoléculas como al ADN, dañando los enlaces químicos (acción indirecta). Alternativamente los enlaces químicos pueden ser dañados por la misma energía de la radiación (acción directa). La evidencia sugiere que el ADN es el principal blanco en las células radiadas. Pero la célula también responde, ya que se han identificado algunos mecanismos en respuesta al daño por radiación, estos comprenden un intricado plexo de vías de señales de transducción que llevan a que la célula muera o sobreviva. El pronóstico final de la célula será el resultado de una compleja cadena de eventos dictados no solo por la interacción

biofísica entre las partículas de radiación y el ADN sino también por determinantes genéticos y moleculares, tales como los oncogenes, genes supresores de tumor y regulación del ciclo celular. Condiciones extras de la célula y el tejido como la hipoxia celular, la interacción célula-célula y matriz extracelular; pueden ser modificadas como una respuesta final de los efectos de las células y tejidos a la radiación. (41)

2.3.2. Respuesta celular a la radiación.

2.3.2.1. Tolerancia de los tejidos normales a radiación.

La tolerancia de los tejidos normales continúa siendo el factor limitante de dosis en el tratamiento de las enfermedades malignas con radioterapia. Los avances tecnológicos en la aplicación del tratamiento, han permitido al radioterapeuta definir mejor el blanco tumoral y al mismo tiempo una mejor definición de la distribución de dosis en los tejidos normales; como resultado los clínicos han redefinido las dosis de tolerancia de los tejidos normales. Hasta hace poco la principal opción disponible para los radio-oncólogos en la protección de los tejidos sanos fue reducir el tamaño de campo y limitar la dosis. A pesar de los avances tecnológicos es raro desear eliminar toda la dosis liberada al tejido normal a causa de las incertidumbres en la extensión de la diseminación del tumor. Un número de drogas como amifostina han entrado en pruebas clínicas para proteger a los tejidos normales de los efectos que se presentan durante o poco tiempo después de la aplicación de la RT. Los efectos a largo plazo, aunque son menos comunes, a causa de su naturaleza “crónica” frecuentemente tienen mayor impacto en la calidad de vida que los efectos agudos. Sin embargo el tratamiento de los efectos a largo plazo es más problemático a

causa de una concepción errónea de los procesos responsables de estas complicaciones.
(29)

2.3.2.2. Respuesta de las células normales a la radiación ionizante.

El daño agudo y a largo plazo en los tejidos normales puede presentarse días, semanas, meses o años posteriores a la exposición. Las complicaciones en el tejido normal inducido por las radiaciones ionizantes, difieren dependiendo del órgano blanco y los tipos celulares. Las reacciones tempranas o agudas son caracterizadas por cambios que pueden ocurrir rápidamente como: hinchazón de la célula endotelial, permeabilidad vascular, edema y adhesión e infiltración de linfocitos. La apoptosis de las células endoteliales es un importante rasgo en las alteraciones agudas inducidas por las radiaciones en el sistema vascular de los órganos irradiados. La respuesta del sistema vascular es reflejada por el índice de muerte celular y regeneración de las células tallo sobrevivientes. (42)

2.3.2.3. Respuesta de las células normales a la radiación ionizante.

Las reacciones que se presentan meses o años después de la exposición a RT son el resultado de una depleción radiación-dependiente de células tallo o de progenitores celulares de tejidos específicos que lleva a producir fibrosis, disfunción orgánica y necrosis. Aunque la iniciación de los procesos moleculares (inducción de vías específicas moleculares por señales intra e intercelulares) que dan como resultado las manifestaciones tardías, ocurren poco tiempo después de la exposición a radiación los eventos celulares y tisulares del proceso de remodelación que se lleva a cabo por la estimulación de estos

mecanismos evoluciona lentamente en el tiempo. Esto indica que los procesos agudos, como muerte celular y apoptosis inducidos por radiación no son los eventos críticos principales en las reacciones tisulares tardías. Por lo menos en el desarrollo de fibrosis inducida por radiación en piel y pulmón, se ha visto que el principal proceso que se presenta es la diferenciación acelerada de las células progenitoras de fibroblastos.(42)

2.3.2.4. Cambios vasculares.

La respuesta a la radiación de los tejidos vasculares se presenta en dos caminos. Los cambios agudos vasculares que se presentan las primeras 24 horas son dominados por la muerte celular de las células endoteliales, inducida por la apoptosis. Los efectos vasculares tardíos se presentan meses posteriores a la exposición e incluyen colapso capilar, engrosamiento de la membrana basal, telangectasia y pérdida de la clonicidad. La radiación induce daño vascular tardío que también podría contribuir a una respuesta tardía de algunos tejidos normales. Los capilares son los componentes vasculares mas radiosensibles por lo que la lesión capilar puede ser el tejido esencial mas afectado. Los capilares endoteliales responden a la radiación con aumento de leucocitos, edema de las células endoteliales e incremento de la permeabilidad capilar. Los cambios histológicos posteriores a la irradiación incluyen disminución de las células endoteliales de la lámina basal, pinocitosis celular, trombosis y pérdida de segmentos capilares completos, que dan como resultado isquemia y recrecimiento de los vasos perdidos en algunos órganos. En respuesta a la radiación ionizante los capilares presentan cambios morfológicos más considerables que los grandes vasos y un marcado cambio en el tamaño de la distribución

de la micro-vasculatura aparentemente por la obliteración capilar con dilatación de los vasos permanentes.(42)

2.3.2.5. Respuesta del endotelio.

La respuesta celular y molecular de las células del endotelio a las radiaciones ionizantes ha sido bien caracterizada en los estudios in vitro. Dentro de las primeras horas de la radiación se presentan cambios específicos en la estructura de las proteínas, lo cual afecta el

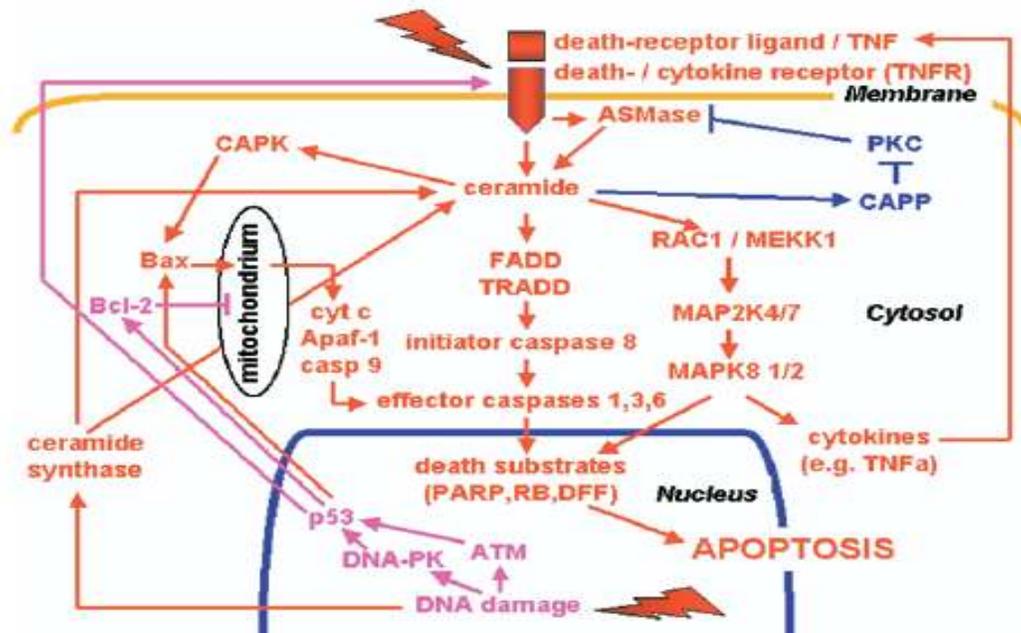
aspecto fisiológico de estas células. Entre estos cambios estructurales, predominan: las alteraciones en la distribución de la actina-F celular, la retracción celular y el incremento en el flujo transendotelial de solutos - moléculas -de bajo peso. Las células endoteliales irradiadas también muestran alteraciones en la síntesis y secreción de una gran variedad de biomoléculas; tales como factores de crecimiento, quimiotaxis y marcadores específicos de lesión; como la trombomodulina, el factor de Von-Willebrand, heparinasa y adhesión de molécula 1 a leucocitos. Las células endoteliales pueden sobrevivir a la exposición a radiación con hipertrofia citoplasmática compensatoria, produciendo células gigantes que permanecen en la fase G-1 o G-0 del ciclo celular.

La causa de la muerte de las células endoteliales por radiación parece ser secundaria a una alta radiosensibilidad del sistema vascular. El proceso apoptótico es por daño al ADN y el cual es independiente del daño a la membrana. Estos procesos son mediados a través de la activación de la esfingomielinasa (ASMase) y la generación de ceramida. La ceramida es generada de la acción e la esfingomielina por una acción neutral, por una ASMase o por la síntesis in novo coordinada a través de la enzima ceramida sintetasa. Una vez generada la

ceramida puede servir como un mensajero molecular secundario en la respuesta al estímulo fisiológico o ambiental, o puede ser convertida a una variedad de moléculas efectoras estructurales. La elevación de la ceramida en las células endoteliales es atribuida a la activación directa o indirecta de ASMase por daño a la membrana. La ceramida liberada de la membrana a la que se unió la esfingosina además de la activación de la ASMase, la unión a ligandos con receptores mortales o el daño a la membrana, son los mecanismos que mediaran la activación de tres cascadas: la vía de MAPK8, la vía mitocondrial y la vía del receptor de la muerte.

Los blancos específicos de la ceramida son en la activación de la ceramida-proteína-cinasa (CAPK) y la ceramida-fosfatasa activada. La CAPK activa directamente RAC1, un componente de las tres vías y también puede estimular a RAF1 un componente de la vía citoprotectora de la proteína-cinasa C (PKC)/RAF1/MAPK. La ceramida fosfatasa activada, a través de la función de la fosfatasa puede inactivar directamente a la proteína-cinasa C, una enzima involucrada en la señal antiapoptótica. Para mantener la acción clave de la ceramida en la apoptosis, la inactivación de la PKC antiapoptótica parecer ser esencial, ya que esta cinasa puede bloquear la hidrólisis de la esfingomielina y además prevenir la liberación de la ceramida de la membrana celular (30). (Figura 15) Es un conocimiento estándar que la radiación induce daño al ADN que puede llevar a la apoptosis a través de los procesos dependientes de la proteína p53, el daño al ADN es principalmente a nivel de la ruptura de la doble cadena, esto puede ser activado por la proteína-cinasa ATM y ADN-PK, ambas localizadas en el núcleo y que pueden fosforilar al p53 y residuos específicos de serina, lo cual resulta en la estabilización y activación de la p53. Una vez activada la p53 ejercerá diferentes funciones con respecto a la regulación de la progresión del ciclo celular y transactivación de genes involucrados en cascadas pro y antiapoptóticas. (Figura 15) (42)

Figura 15 vía de la muerte de las células endotelial. (Rodemann y cols)

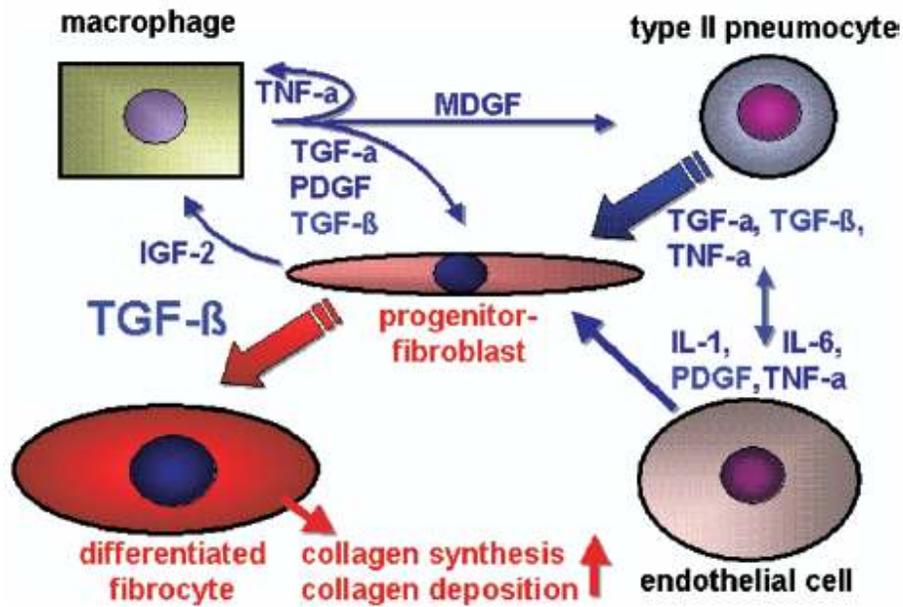


2.3.2.6 Parénquima y tejido conectivo.

La progresión patológica de la radio-toxicidad en muchos tejidos normales parece ser consecuencia de una fase inflamatoria temprana seguida por alteraciones estromales tardías. En el pulmón la neumonitis radio-inducida es seguida de fibrosis, igualmente sucede en el riñón y posterior a la nefritis por radiación seguirá esclerosis renal. Dado que los vasos sanguíneos de los tejidos normales son irradiados, estos cambios frecuentemente precederán al desarrollo de fibrosis. Especialmente en el pulmón, la lesión a los capilares de las células endoteliales y a los neumocitos tipo II los cuales tendrán una mayor tasa de mitosis por lo que más células serán susceptibles a la radiación, y con el tiempo podrán iniciar edema alveolar, exudación y congestión vascular.

Como cualquier otra respuesta del tejido fibrótico, la remodelación del tejido conectivo radio-inducido es un proceso multicelular manejado por comunicación intracelular vía citosina y factores de crecimiento, los cuales son inducidos durante la respuesta a la radiación de cada célula participante. Estos cambios bioquímicos fibrosis-específicos como la acumulación de colágeno y otras proteínas extracelulares son predominante basados en la reactivación del sistema celular de los fibroblastos. Las radiaciones ionizantes producen diferenciación terminal prematura de los fibroblastos progenitores potencialmente mitóticos a fibrositos post mitóticos irreversibles. Los fibrositos diferenciados son bioquímicamente funcionales y activan células del sistema de los fibroblastos que son responsables de la producción de colágeno tejido específico, moléculas así como de factores de crecimiento y citocinas. Basados en las propiedades funcionales de los diferentes tipos celulares de los fibroblastos; se puede concluir que la radiación induce acumulación de fibrositos post mitóticos, dando como resultado una pronunciada elevación de la síntesis y depósito de colágeno. La radiación induce remodelación fibrosa de los tejidos conectivos presentes en un proceso multicelular con iniciación y mantenimiento de procesos fibrogénicos a través de una intercomunicación entre los diferentes tipos de células, con fibroblastos funcionando como la célula bioquímicamente responsable. Horas después de la exposición a la radiación, hay un incremento en la expresión de genes que codifican para factores de crecimiento, como el PDGF, interleucina.1, TNF- α , y especialmente factor transformante de crecimiento β (TGF- β). Esta modulación temprana de la expresión de genes tiene un profundo efecto sobre la fisiopatología de los efectos tardíos por radiación (42). (Figura 16)

Figura 16 citocinas mediadoras de la remodelación del tejido conectivo (Rodemann y cols).



2.3.2.7. Respuesta tardía del tejido a radioterapia.

Se ha reconocido que el daño por exposición a radiación es a través de múltiples sensores moleculares y estructuras; incluyendo al ADN, receptores-tirosina-cinasa, lípidos, mitocondrias y proteasas. Los sensores que alimentan estas vías no solo reprograman a las células a realizar una adecuada respuesta interna, también producen factores extracelulares que producen señales acerca del daño al tejido y el cuerpo e inician cascadas moleculares con el objetivo de reparar los procesos. Esta respuesta a reparar el daño al tejido tiene características altamente conservadas que pueden reflejar el papel esencial en el rol de la evolución de los organismos multicelulares y multi-tisulares. No es sorpresa que la quimiocinas y las citocinas proinflamatorias sean prominentes entre las moléculas expresadas después de la irradiación a los tejidos. Quizás es menos obvio el hecho de que

las citocinas anti-inflamatorias también pueden incrementarse, algunas de las cuales pueden participar en la angiogénesis. Este yin-yang en el balance de las citocinas es una característica común de la respuesta inflamatoria, y se piensa que este es reflejo regulado por el mecanismo de retroalimentación. Las citocinas, en turno se amplifican y coordinarán cambios en citocinas adicionales, adhesión molecular, especies de prostaglandinas y leucotrienos, regulación de enzimas y pro-y antioxidantes, activadores e inhibidores de plasminógeno. Todos estos componentes frecuentemente tienen aspectos mutuamente antagónicos que permiten un control estricto en las respuestas inflamatorias y de reparación de los tejidos. En muchos aspectos, la respuesta del tejido a la irradiación es similar a la tormenta de citocinas generada por otros tipos de daños a tejidos, aunque clínicamente puede decirse que más que una tormenta es una brisa. Las dosis acumulativas de RT que son utilizadas en el tratamiento del cáncer son proinflamatorias pero cada dosis individual genera una inflamación mínima. Un aspecto inherente a dualismo en la respuesta inflamatoria es la coexistencia de componentes de tejido destructivo con tejido de reparación. En otras palabras algunas citocinas pueden jugar un rol en la patogénesis del daño por radiación así como también tener un rol en la reparación. Mantener el balance entre estas fuerzas antagonistas durante los cambios del microambiente es crítico y es una diferencia importante entre el daño a los tejidos por radiación y otros tipos de daño tisular. Lo óptimo sería un proceso de reparación con regeneración del tejido original y restauración de todas las funciones. La radiación induce muerte celular o alteración funcional en algún compartimento afectando la comunicación y el pronóstico. La respuesta aguda de los tejidos tiene un gran potencial proliferativo compartamental y después de dosis de radiación clínicamente relevantes, la regeneración es temprana y en muchas ocasiones casi completa. Pero esto no es el caso de la respuesta tardía de los tejidos que frecuentemente tienen un pequeño componente de células tallo de variable significancia y

células funcionales con potencial proliferativo. Una de las consecuencias de la falla en la regeneración tardía en algunos tejidos es la fibrosis que es una complicación común de la RT. Donde el tejido ha sido “borrado”, la radiación inducirá fibrosis como una vía defectuosa programada para ocupar el espacio, con una consecuente pérdida de la función, pero manteniendo la estructura. La fibrogénesis por si misma puede ser un proceso complejo con interacciones bidireccionales de las células epiteliales con las células no epiteliales mesenquimatosas o intersticiales. Aunque la fibrosis es frecuentemente asumida como una complicación indeseable de la RT, no siempre es negativa. Las consecuencias de prevenir la fibrosis inducida por radiación, en algunas circunstancias pueden ser muy severa y llevar al colapso estructural del tejido. Es inherente el hecho de que la repuesta tisular molecular a la irradiación inicia a los pocos minutos de la exposición y se repite una y otra vez durante el llamado periodo de latencia, cuando los síntomas clínicos no son obvios. Hasta el periodo en que se presentan los síntomas, es el concepto de que en cada dosis o fracción de radiación aplicada se da un cambio el microambiente y que el impacto de cada fracción aplicada puede variar con el tiempo. (43)

2.3.3. Preparación del Tratamiento.

Cuando un medico ha propuesto un tratamiento de RT a un paciente, 5 preguntas fundamentales deben de realizarse. 1) ¿Cuál es la indicación de la RT? 2) ¿cual es el objetivo del tratamiento con RT?, 3) ¿cual es el volumen de tratamiento?, 4) ¿Que técnica de tratamiento es la adecuada? y 5) ¿que dosis de RT debe de recibir el paciente?

La indicación de la RT y su eficacia deben de ser valoradas de acuerdo a la condición específica de cada paciente, al finalizar esta valoración se habrá llegado a el objetivo de la

aplicación de la RT, es decir curativa o paliativa. Una vez decidido que tratamiento recibirá el paciente, el médico radio-oncólogo considerará el volumen, la dosis y la técnica de irradiación para lograr el objetivo propuesto. El paciente es citado a la simulación del tratamiento de donde se obtendrá la información necesaria para delimitar los volúmenes a tratar. Una vez que se realice la delimitación de los volúmenes se iniciara la planificación del tratamiento que engloba la elección de la técnica, calculo, distribución de dosis, optimización e informe dosimétrico. (2, 41)

2.3.3.1. Simulación.

La simulación consiste en definir y localizar el volumen del tejido a irradiar para cada paciente. Existen dos modalidades de simulación utilizadas actualmente.

- Simulación convencional: que en la actualidad tiende a desaparecer. Consiste en la delimitación de los campos de tratamiento en una maquina, que reproduce con exactitud la geometría de las maquinas de tratamiento, que emiten rayos x de diagnóstico. En este caso la información es obtenida a través de imágenes fluoroscópicas realizadas con unas maquinas de rayos con movimientos y geometrías similares a los del equipo de terapia. Así se obtiene información 2D. Para facilitar la dosimetría se pueden hacer 3 cortes de TAC marcando límites y el centro del campo. Es necesaria la utilización de 3 láseres para alinear al paciente y conseguir un origen que ayudará a encontrar el isocentro del tratamiento. Este origen se señala utilizando marcas radió-opacas para que puedan ser vistas en las imágenes de TAC, posteriormente pueden ser pintadas o tatuadas para la colocación diaria del paciente en la mesa del tratamiento. Durante la simulación el paciente es colocado en posición de

tratamiento con la inmovilización adecuada y se realizan las medidas adecuadas para que la posición pueda ser reproducible, con una aceptable precisión en los días de tratamiento.

- Simulación virtual: La simulación virtual es un proceso crítico a la hora de asegurar la precisión y eficacia de los tratamientos de RT. Este tipo de simulación está sustituyendo a la convencional. Está basada, en imágenes de TAC y proporciona mucha mayor información acerca del tamaño y localización del tumor (el tejido tumoral se puede identificar en las imágenes gracias a la información tridimensional, además de poder visualizar mejor los tejidos blandos). Lo más importante es conseguir la reproducción del posicionamiento del paciente diariamente y con exactitud en la maquina de tratamiento, por lo que se utilizan distintos inmovilizadores. Posterior a inmovilizar al paciente correctamente se alinea con un sistema de láseres, igualmente a la simulación convencional se utilizan marcas radió-pacas que se colocan en las intersecciones de los láseres con la piel del paciente como referencia visual. Se marca así un origen de coordenadas para definir el isocentro de los haces (a partir de desplazamientos respecto de este origen de coordenadas). (2, 41,44) (Figura 18)

Figura 18. Realización de la TAC de planificación en un paciente pediátrico.



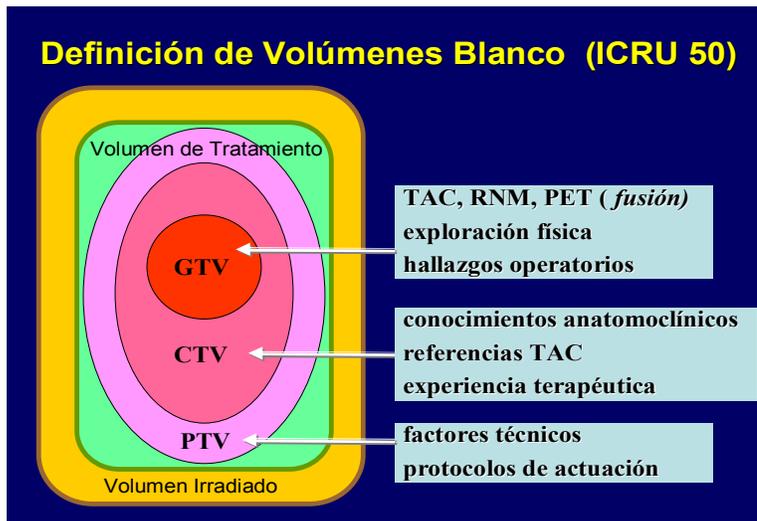
2.3.3.2. Planificación.

La planificación se basa en la dosimetría clínica, que estudia la distribución de la dosis en los tejidos. Para determinar como se distribuye la dosis, se utilizan curvas de isodosis, éstas varían de acuerdo al tipo de radiación y la energía elegida. La dosimetría clínica variará según la planificación sea convencional o virtual, la virtual es más precisa ya que se pueden tomar en cuenta todos los órganos riesgo gracias a las imágenes de TAC. Una vez que llegan las imágenes de la TAC, el médico radio-oncólogo siguiendo las recomendaciones actuales de la comisión internacional para unidades de radiación (ICRU) ICRU-50, en donde los volúmenes blanco son definidos de la siguiente manera.

- GTV: volumen tumoral microscópico, que denota tumor demostrable. Incluyendo todas las formas conocidas de la enfermedad, como los ganglios linfáticos aumentados de tamaño. En la determinación de este volumen es importante el uso apropiado de los estudios de imagen de (TAC, RM o PET/TAC) para obtener la dimensión máxima, que se considere enfermedad demostrable.
- CTV: volumen tumoral clínico refiriéndose al GTV más un margen por enfermedad subclínica.
- PTV: Volumen blanco planificado: es el CTV más un margen por incertidumbres geométricas, movimientos anatómicos durante el tratamiento o variaciones en la reproductibilidad del tratamiento diario. (figura 19). Al delimitar el PTV hay que tener en cuenta la presencia de órganos cercanos a dicho volumen, que son tejido sano

y sensible a la radiación, pudiendo influenciar de manera significativa en la planificación del tratamiento y en la dosis prescrita. (45)

Figura 19. Volúmenes ICRU-50



Una vez delimitados los volúmenes y prescrito la dosis, se comienza a planificar la dosimetría que consiste en poner haces dirigidos hacia el PTV teniendo en cuenta su forma, extensión y los órganos riesgo, que se pueden interponer en el haz, ya que si el haz incide en un órgano riesgo, la dosis recibida por estos impedirá el tratamiento. Cuando se pone un haz se define el giro de gantry, colimador, el tamaño de campo y compensadores de dosis. El tamaño de campo será de forma irregular en los aceleradores lineales que cuentan con multilaminas a la salida del haz. Una vez definidos los haces se debe de comprobar que el PTV este cubierto por la isodosis deseada. Según el ICRU report 50 el volumen tiene que recibir una dosis comprendida entre la máxima del 107% y la mínima del 95% de la prescrita por el especialista. A su vez, se tiene que comprobar que ningún órgano riesgo reciba una dosis excesiva y que los puntos calientes (aquellos que reciben

una dosis excesivamente mayor a la del resto del volumen tratado), no comprometan el tratamiento por los efectos secundarios. Es necesario comprobar también los histogramas dosis-volumen (HDV) para observar si todo el PTV recibe la dosis necesaria y que los órganos de riesgo no se vean comprometidos. Con estos datos se decidirá si la dosimetría puede o no ser válida.

2.3.3. Tratamiento.

Una vez realizada la simulación y planificación se iniciara el tratamiento. El primer día de tratamiento suele ser una sesión más larga de lo que será habitualmente. Porque hay que verificar: la reproductibilidad de tratamiento diario según las indicaciones de la simulación, la verificación de los datos dosimétricos y campos de tratamiento mediante la captura de imágenes. En los nuevos aceleradores de imagen se realizan con el sistema de imagen portal que se encuentra incorporado en la propia maquina y utiliza el mismo haz de radiación que el tratamiento. (41, 44) (Figura 20)

Figura 20. Tratamiento de Radioterapia en un paciente pediátrico.



2.4. Tomografía por emisión de positrones.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de diagnóstico por imagen de medicina nuclear en la cual se inyecta al paciente un trazador llamado radiofármaco. Debido a que la PET carece de una referencia anatómica que determine la localización exacta de estas anomalías, se empezó a trabajar en la fusión con la TAC, este nuevo concepto de diagnóstico fue llamado PET/TAC y fusiona los dos sistemas en un equipo; los estudios se realizan de manera casi simultánea. Las imágenes fusionadas PET/TAC proporcionan información metabólica (PET) y su localización anatómica. (46-48)

2.4.1 Historia.

La historia de la tomografía por emisión de positrones (PET), se remonta a la década de los 50s, cuando en 1953 Gordon Brownell y H.H Sweet construyeron el primer detector de positrones que se basaba en la detección de fotones de aniquilación por medio de la cuenta de coincidencia. En 1961 Allis-Chalmers instaló el primer ciclotrón en un centro médico de la facultad de medicina de la universidad de Washington. El ciclotrón fue diseñado por M.M. Ter -Pogossian. Pero fue David Kuhl en 1962 quien introdujo la tomografía reconstruida por emisión. Este método fue posteriormente conocido como SPECT y PET y su uso se extendió en radiología en la transmisión de rayos-X conociéndose con el nombre de TAC. Louis Sokoloff, un bioquímico del Instituto Nacional de salud en Bethesda (USA) está considerado como el padre de la “PET”, porque fue el

primero en demostrar la posibilidad de obtener imágenes del metabolismo de la glucosa en un cerebro de ratón. Su trabajo permitió el desarrollo de la técnica para el estudio in vivo del metabolismo de los glúcidos en humanos (49)

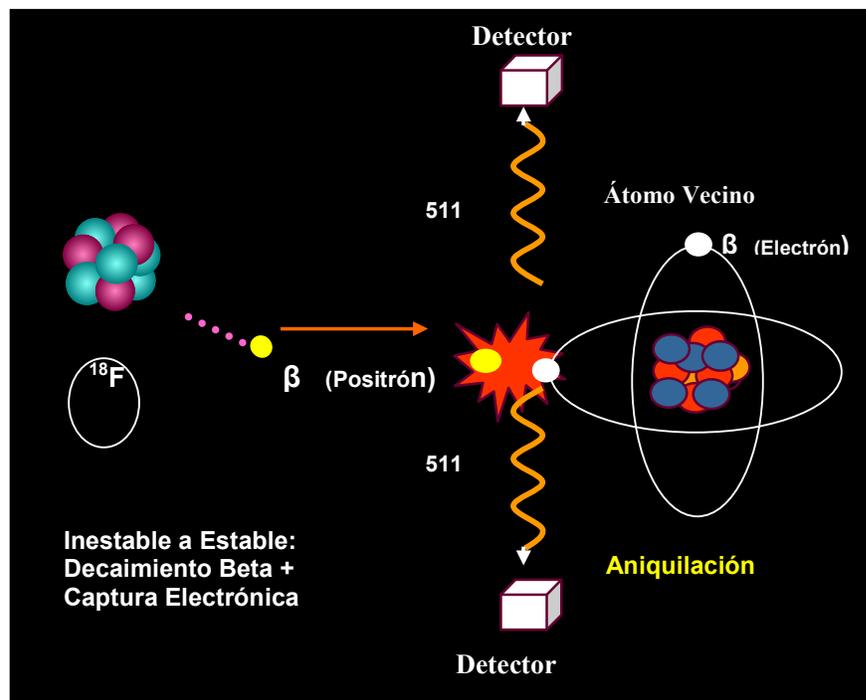
2.4.2 Fundamentos Físicos.

La tomografía por emisión de positrones (PET) se basa en las detecciones simultáneas de los dos fotones de 0,511 MeV provenientes de una aniquilación entre un electrón y un positrón. El positrón es la antipartícula del electrón, tiene su misma masa pero carga opuesta. Los positrones no forman parte de la materia que nos rodea. Una forma de producir positrones es utilizando átomos radiactivos β^+ que a su vez se pueden producir en ciclotrones. Los fotones frutos de la aniquilación llevan la misma dirección y sentidos opuestos. En el proceso de medida se introduce al paciente un radiofármaco que contiene radioisótopos β^+ , los cuales emiten positrones que finalmente se aniquilan con electrones circundantes dando lugar a los pares de fotones que se miden. (Figura 19) Un positrón es emitido en un decaimiento radiactivo con alta energía cinética. El positrón colisiona inelásticamente con electrones atómicos de modo que va perdiendo energía hasta que se termaliza, momento en el que se une con un electrón formando un positrón. El positrón puede haber viajado en su proceso de termalización una distancia del orden de los milímetros desde el punto en que fue emitido. Este positrón rápidamente se aniquila produciendo dos fotones de energía 0,511 MeV antiparalelos, de modo que se conserva el momento y la energía. Esto nos permite detectar a los dos fotones en coincidencia. Disponiendo de una cantidad suficiente de detectores, cuando detectemos simultáneamente

fotones en dos de ellos, podemos suponer, en buena aproximación, que el positrón proviene de la línea que une ambos detectores. (Figura 21). Para formar una imagen son necesarios millones de pares de fotones (o eventos coincidentes).

Estos eventos de centelleo provienen de diferentes ángulos del cuerpo donde se encuentra el isótopo, al sumar estos eventos y reconstruirlos en tres dimensiones de cortes tomográficos (axial, coronal y sagital) se obtiene la imagen, por tanto la PET es de utilidad para estudiar la distribución del trazador en la región a examinar. (50)

Figura 21. Emisión de positrones.



El uso más común de la PET/TAC es en la detección de tumores cancerígeno. Podemos así introducir el radioisótopo ^{18}F en moléculas de glucosa e inyectarla al paciente. La glucosa marcada, una vez dentro de una célula, no puede ser asimilada, por lo que se produce una

acumulación de ésta en interior de las células. Las células cancerosas, al tener un metabolismo más rápido, acumulan mayor cantidad de glucosa marcada. Al hacer un PET detectaremos por tanto mayor emisión γ en las regiones tumorales, obteniendo imágenes metabólicas de alta sensibilidad, con capacidad para detectar pequeñas lesiones tumorales. (Figura 22) (50)

Figura 22. Captación de ^{18}F FDG-PET en un paciente pediátrico con EH



2.4.2.1. Vida media de radiofarmacos

Los requerimientos principales para la elección de radioisótopos en el trabajo con PET son su corta vida media y ser emisores β^+ puros. La vida media ha de ser corta para que el paciente no sea expuesto a una alta dosis de radiación, pero por otro lado debe ser lo suficientemente larga como para poder detectar imágenes. Existen isótopos radiactivos que tienen una vida media tan corta que solo pueden ser usados en el mismo lugar de producción; como la NH_3 amonio (Cardiología, vida media 9 minutos), o el C^{11} -acetato (Oncológico, vida media 20 minutos.), o ^{18}F FDG-PET (Oncología vida media de 110 min.). (Tabla 16)). (47)

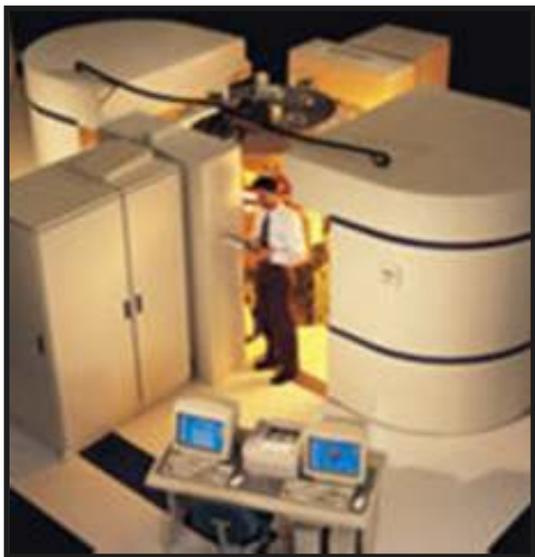
Tabla 16. Vida media de los radiofármacos PET.

ISOTOPO	T _{1/2} (min)
¹⁸ F	107.7
⁶⁸ Ga	67.8
¹¹ C	20.4
¹³ N	9.96
⁶² Cu	9.8
¹⁵ O	2.07
⁸² Rb	1.2

2.4.2.2. Ciclotrón

Los isótopos radiactivos emisores de positrones para uso médico son producidos en el ciclotrón (figura 23) que tiene anexa una unidad de radiofarmacia donde se producen los radiofármacos. El ciclotrón es un acelerador de partículas cargadas, que mediante la aplicación combinada de un campo eléctrico oscilante y otro magnético consigue acelerar los iones haciéndolos girar en órbitas de radio y energía creciente sin el empleo de grandes voltajes. El fin es dotar a ciertas partículas de una energía suficiente que permita desencadenar una transformación nuclear en un elemento estable que actúa como blanco y que se convierte en otro elemento distinto e inestable. Como ningún elemento puede mantener esta situación de inestabilidad indefinidamente busca la estabilidad con la emisión de partículas (positrones) o radiación electromagnética. (46, 51)

Figura 23. Ciclotrón.



2.4.3. Fundamentos Biológicos

2.4.3.1. Radiofármacos PET en oncología.

El estudio de PET se basa en la obtención de imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de radiofármacos los cuales son sustancias químicas, que son utilizadas naturalmente un órgano o tejido. Existen una gran variedad de radio fármacos disponibles, que basan su utilidad en las propiedades biológicas de los tumores. Los radionúclidos emisores que se utilizan son: Fluor¹⁸, Carbono¹¹, Nitrogeno¹³ y oxígeno¹⁵ que tienen un periodo de semidesintegración corto, (Fluor 18, 120 minutos) o ultracorto (Carbono 11, 2 minutos) Estos elementos son muy frecuentes en las moléculas orgánicas, y el marcaje por substitución en moléculas como la glucosa es relativamente fácil, sin que se

modifique el comportamiento metabólico de las mismas. Los radiofármacos actualmente disponibles permiten obtener imágenes y cuantificar parámetros fisiológicos en el tejido tumoral como son el metabolismo glícido y proteico, la perfusión y la hipoxia tumoral, la expresión antigénica, génica y de receptores hormonales de membrana, la cinética de los citostáticos y la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica en los tumores cerebrales.

El radio fármaco mas utilizado en la PET para las aplicaciones oncológicas es un análogo de la glucosa en la que se ha substituido el grupo del carbono 2 por un átomo de F-¹⁸ denominado 2-[¹⁸F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (¹⁸FDG). El enorme incremento de la utilización clínica de ¹⁸ FDG-PET se debe en parte a su levada aplicabilidad para el estudio de un gran número de tumores y a su mayor disponibilidad, ya que su periodo de semidesintegración (110 min.) permite su transporte a instalaciones alejadas del lugar de su producción (ciclotrón), mientras que esto no es posible con otros radio fármacos cuyos periodos de semidesintegración son mucho más cortos, por lo que las exploraciones requieren ser realizadas en centros de PET que dispongan de un ciclotrón.

Además de la ¹⁸FDG-PET otros radio fármacos oncotrópicos están siendo aplicados con éxito en el estudio de los tumores. (47-48) (Tabla 17)

Tabla 17. Fisiopatología subyacente en los tumores y radiofármacos utilizados en PET.

Alteración:	Radiofármacos
Utilización de Glucosa	¹⁸ FDG-PET 11C-glucosa
Transporte de aminoácidos, síntesis de proteínas	11C-metionina, 11C-ACBC, 11C-tirosina, 18F-tirosina 11C-glutamato, 13N-glutamato, 11C-Glutamina, 11C-aspartato, 18F-dopa, 18F-fluoroprolina
Síntesis de ADN	11C-timidina, 18F-fluorodesoxiuridina
Flujo sanguíneo	15O-H ₂ O, 62Cu-PTSM, 15O-CO ₂ , 13NH ₃
Hipoxia de las células tumorales	18F-fluoromisonidazol
Permeabilidad de la Barrera H-Encefálica	11C- ácido aminoisobutírico, 68Ga-EDTA, 82Rb
Retención de agentes quimioterápicos	5-18F-fluorouracilo, 13N-cisplatino, 11C-tezolomida
Metabolismo de poliaminas	11C-putrescina
Receptores de membrana Hormonales	18F-fluoroestradiol
Densidad de Antígenos	18F- anticuerpos monoclonales antitumorales

F: flúor; FDG: flúordesoxiglucosa; C: carbono; ACBC: 1-aminocyclobutanecarboxylic acid; O: oxígeno; Cu: cobre; PTSM: pyruvaldehyde-bisN4-methylthiosemicarbazone; Ga: galio; Rb: rubidio; N: nitrógeno; EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid.

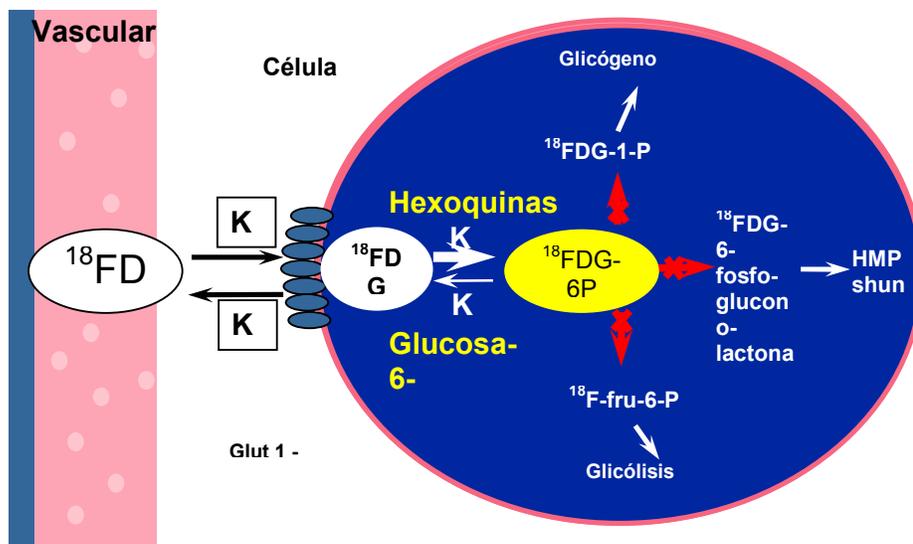
2.4.3.2. Mecanismos de obtención de imagen

En la detección tumoral, el radiofármaco más utilizado es la ¹⁸FDG-PET. El mecanismo de obtención de imagen se basa en el mayor consumo glicolítico de las células neoplásicas. Se considera que una característica fundamental de la célula tumoral consiste en su rápida proliferación con respecto a la célula normal. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que las células neoplásicas no solo se dividen a un ritmo acelerado; las células malignas se dividen también siguiendo los mismos mecanismos que las células normales y por tanto, el cáncer debe ser considerado no sólo como un crecimiento anormal, sino como una anomalía en la regulación de dicho crecimiento. Por otra parte, el

metabolismo tumoral requiere en general mayor aporte de nutrientes que el que requieren las células normales, así como mayor incorporación de los sustratos que son fundamentales para conservar el elevado consumo energético (glucosa), que asegurará la síntesis proteica necesaria para el funcionamiento celular y para permitir la replicación del DNA durante la multiplicación celular en los tumores. La tomografía por emisión de positrones con ^{18}F FDG-PET mide la actividad metabólica de las células de los tejidos del cuerpo y ayuda a visualizar los cambios bioquímicos que tienen lugar en el cuerpo. Mediante el aumento del metabolismo glicolítico de la célula tumoral tras su administración por vía intravenosa, el ^{18}F FDG-PET se distribuye por el sistema circulatorio y se incorpora a las células tumorales por los mismos mecanismos de transporte que la glucosa no-marcada: transportes de sodio-glucosa a través de un gradiente de concentración y los transportadores específicos de membrana, que permiten el paso de glucosa mediante transferencia pasiva y difusión facilitada. En el interior de la célula mediante la acción de la hexoquinasa el radiofármaco ^{18}F FDG se fosforila a ^{18}F FDG-6- fosfato, que a diferencia de su análogo no marcado, no puede ser metabolizado por las vías de la glicólisis o de la síntesis facilitada glucógeno. Además la enzima que cataliza el paso inverso a la hexoquinasa, la glucosa-6 fosfatasa, se encuentra en muy baja concentración en la mayoría de los tejidos, en especial en los neoplásicos. Por estas razones se puede afirmar que la ^{18}F FDG sufre un “atrapamiento metabólico en la célula” y éste es el fundamento que posibilita su detección. La PET permite una semicuantificación de la concentración del radiofármaco en unidades del valor de captación estandarizado de valor (SUV) en el tejido a estudiar. Mediante esta cuantificación es posible determinar la cantidad de la concentración del fármaco por gramo de tejido del órgano en relación con el peso del paciente y la cantidad de radiofármaco administrado. La captación de ^{18}F FDG varía mucho, según la histología de cada tumor. Una captación elevada se asocia generalmente a una mayor expresión de GLUT-1 (transportador

de membrana de glucosa), a una mayor actividad de las hexoquinas y a la existencia de una gran número de células viables, factores propios de un alto grado histológico. La expresión de GLUT-1 es mayor en las células tumorales que en las células normales, lo que facilita su detección. La hexoquinasa es una enzima limitante que cataliza el primer paso en la degradación de glucosa mediante su fosforilación en el carbono 6, en modelos experimentales se ha demostrado una sobre expresión de hasta 5 veces cuando la célula sufre la transformación neoplásica. Existen numerosas publicaciones sobre la utilidad de la ^{18}F FDG-PET para el diagnóstico de diferentes tumores, y se ha descrito una clara correlación entre el grado histológico de malignidad y la captación de ^{18}F FDG. Así en general los tumores de alto grado presentan una elevada captación de ^{18}F FDG y en los de bajo grado existe una pobre captación. (Figura 24)

Figura 24. Metabolismo celular de la glucosa.

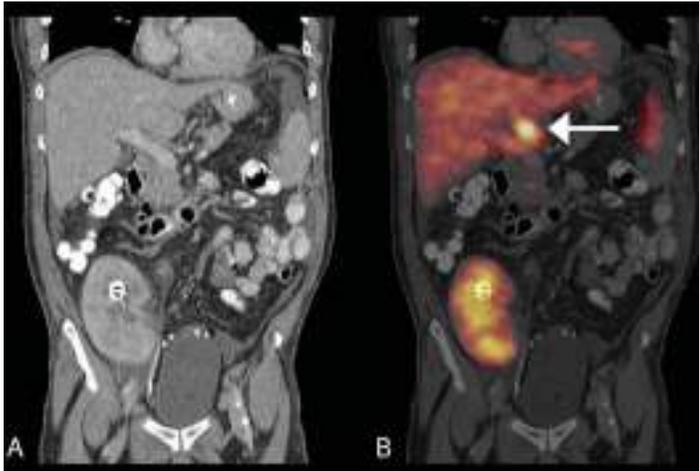


También hay que tener en cuenta que no todos los focos hipercaptantes son de origen canceroso y que puede haber lesiones tumorales que no capten ^{18}F FDG. La hipercaptación de ^{18}F FDG no es específica de los tejidos tumorales. Cualquier proceso inflamatorio o infeccioso puede ser hipermetabólico probablemente con relación al acumulo del trazador en los macrófagos y en el tejido de granulación. (47, 48,50)

2.4.4. Fusión PET/TAC

En 1991 Pisani y colaboradores describieron el primer sistema para sobreponer imágenes gammagráficas con imágenes de TAC. Se usaron marcas físicas externas para alinear una imagen con otra. Se obtuvo así una mejor idea de la morfología de los estudios gammagráficos y de PET. Esta sobreposición de imágenes se llevaba a cabo con estudios adquiridos en tiempos, procedimientos, matrices, personal y equipos diferentes, que producía los errores diagnósticos por errores de co-registro. Con la creación del primer equipo SPET/TAC, se abren las bases para el desarrollo de la PET/TAC. En el estudio PET/TAC se realiza primero el topógrafo (determinación del área rastreada), después se adquiere la TAC y enseguida se realiza el rastreo PET. Una vez terminados los dos rastreos, la computadora de la PET/TAC los fusionará, obteniendo imágenes sobrepuestas que pueden reconstruirse en forma multiplanar. Las ventajas de esta fusión es permitir la realización de dos estudios en un mismo tiempo limitando el error por movimiento se obtiene una verdadera fusión intrínseca de imágenes, con verdadera integración de imágenes morfológicas y metabólicas. (46) (figura 25)

Figura 25. Imagen de la integración PET/TAC.



Numerosos trabajos demuestran que la PET tiene mayor sensibilidad y mejor especificidad que la TAC para detectar la enfermedad tumoral. Sin embargo la PET no ofrece información exacta sobre la localización de las lesiones detectadas. La TAC en cambio ofrece una extraordinaria resolución anatómica, que hace que se pueda definir exactamente la localización anatómica de la enfermedad tumoral y delimitar su extensión local. Pero sus puntos débiles son: primero que la evaluación se basa exclusivamente en parámetros morfométricos (sobre todo tamaño, forma y densidad de las estructuras anatómicas alteradas) y segundo la baja sensibilidad en la detección de enfermedad ganglionar y de la viabilidad del tumor (48,49). Se ha demostrado que en comparación con la TAC, la PET tiene mayor sensibilidad (87% vs. 62%) y especificidad (93% vs. 54%) para la estadificación del cáncer, mayor sensibilidad (93% vs. 54%) y especificidad (89% vs. 74%) para diagnosticar recurrencias y mayor sensibilidad (95% vs. 39%) para monitorizar los efectos del tratamiento. (47,48, 53)

2.4.4.1. Preparación del paciente.

Para la realización de un estudio de PET/TAC con ^{18}F FDG, el paciente debe reunir las siguientes condiciones:

- Correcta información a los padres y los niños.
- Consentimiento informado.
- No efectuar esfuerzos físicos 24 hrs. antes del estudio, para evitar que el aumento de la actividad muscular incremente la concentración del trazador en esas zonas o en zonas de representación cortical cerebral
- Ayuno de 4-6 hrs. (según edad) con el objeto de evitar la competencia por los receptores de membrana celular entre la glucosa y la ^{18}F FDG.
- Reposo en cama o sillón 15 minutos antes de la administración del trazador y mínimo 30-45 minutos después.
- Evitar que el niño coma caramelos o chicles.
- Antes de la detección: micción, ingesta de líquido y alguna comida (relax post-prandial)
- Al llegar al servicio de Medicina Nuclear se canaliza una vena periférica en el brazo contralateral al tumor. y se miden los niveles de glucemia. El trazador solo puede ser aplicado con niveles de glucemia menores de 130mg/dl; con cifras mayores disminuye la captación del trazador con la consiguiente disminución de la sensibilidad.
- Los pacientes diabéticos requieren manejo especial, con administración de insulina y ajuste de glucemia previa a la administración de ^{18}F FDG.
- Sedación o Anestesia cuando sea necesario.
- Dosis de referencia: 6 MB/Kg. de peso.

- Se inyecta el trazador. Las imágenes de PET se obtienen a los 45 a 90 minutos El rastreo se realiza desde cráneo hasta tercio medio de muslo.

2.4.4.2 Captación de ^{18}FDG por órganos sanos.

En un PET de cuerpo completo realizado entre una y dos horas después de la administración de ^{18}FDG , el cerebro, corazón, y tracto urinario son los sitios más prominentes de acumulación del radiofármaco (figura 26). El cerebro tiene siempre alta captación relativa al resto del cuerpo, ya que tanto la sustancia gris supratentorial como la infratentorial captan con avidéz la ^{18}FDG , y su nivel de captación puede ser similar o superior al de las neoplasias. La captación del miocardio es muy variable dependiendo del estado posprandial (disminuye con el ayuno prolongado). La ^{18}FDG tiene una ruta de eliminación urinaria y en ausencia de una hidratación adecuada, uso de diuréticos o caterización urinaria, estará presente en grados variables en el tracto urinario superior y la vejiga. En cualquier parte del cuerpo, la actividad del radiofármaco se distribuye en niveles bajos en estructuras anatómicas reconocibles en imágenes corregidas para atenuación. El lecho vascular de los grandes vasos mediastinales y cardiacos es indistinguible en comparación con la captación muy baja de los pulmones. El hígado y el bazo y los riñones están asociados con una actividad de ^{18}FDG ligeramente más alta que el lecho vascular, y son identificados en forma confiable en el abdomen. La médula ósea normalmente tiene una captación de ^{18}FDG leve o moderada, más o menos equivalente a la del hígado y es identificada en los cuerpos vertebrales, pelvis ósea, cadera, huesos largos proximales y esternón. Cualquier proceso que afecte la distribución de la médula ósea alterará la distribución de ^{18}DG . En los pacientes pediátricos las imágenes de la PET son diferentes a

las del adulto, a nivel de los cartílagos de crecimiento, médula, timo, anillo de Waldeyer, maduración cerebral (Figura 26 y 26 bis)

Figura 26: Captación normal de ^{18}F FDG en adultos: el trazador se localiza en condiciones normales en hígado, corazón (variable), médula ósea (factores estimulación de las colonias granulocíticas), cerebro, tiroides, la eliminación a través del sistema renal, captación muscular variable.

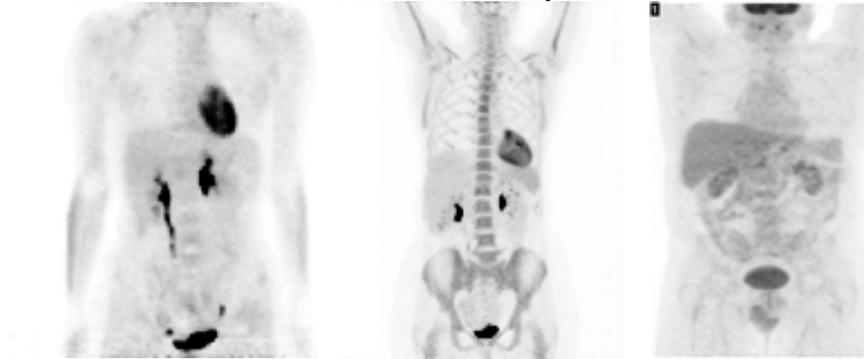
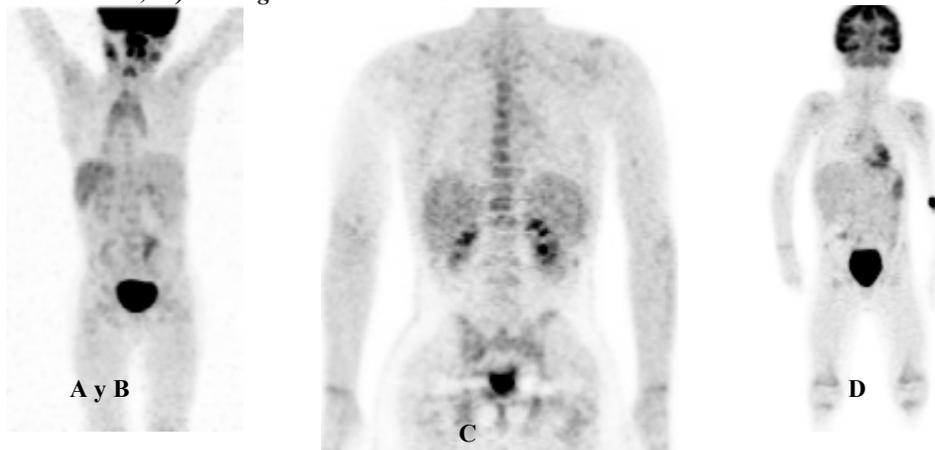


Figura 26 bis: A) Captación normal en niños: timo, B) anillo de Waldeyer, C) mayor captación en médula ósea, D) cartílagos de crecimiento



A pesar de los fundamentos metabólicos para el uso de la ^{18}F FDG en el diagnóstico de malignidad, hay que tener en cuenta que no siempre existe una correlación entre los criterios metabólicos y los criterios histopatológicos. Existe una diversidad de factores y circunstancias que modifican la captación de ^{18}F FDG y que deben de tenerse en cuenta para la interpretación de imágenes (tabla 18).

Tabla 18. Factores que influyen en la captación de ^{18}F FDG

Factores que influyen en la captación celular de ^{18}F FDG	
Factores histológicos	Factores extrínsecos
Tejido de granulación peritumoral	Hiperglicemia
Masa de células visibles	Tamaño de la lesión
Grado de diferenciación	Localización
Origen histológico	Efecto parcial de volumen
Forma de crecimiento	Tratamientos oncológicos
Grado de hipoxia.	

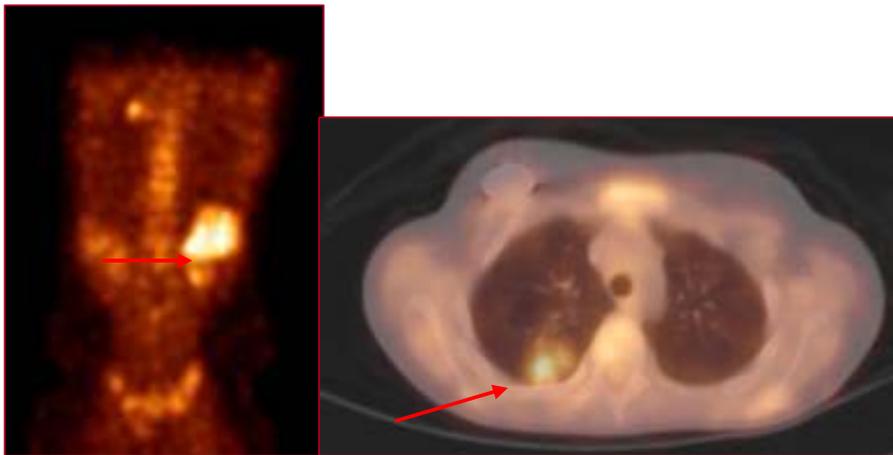
2.4.5. Aplicaciones clínicas de la PET/TAC

2.4.5.1. Enfermedades Benignas.

La captación de glucosa celular y la glicólisis aumentada asociadas con transformación maligna determinan la detección del cáncer utilizando el PET con ^{18}F FDG. Algunos tumores benignos sin una captación aumentada, pueden tener una intensidad que se encuentra en los rangos de una neoplasia maligna. El bocio tiroideo puede estar asociado con una captación de ^{18}F FDG aumentada, con tamaño, configuración y aspecto no homogéneo que recuerda las imágenes de una gammagrafía tiroidea. Los nódulos tiroideos benignos también pueden mostrar una captación de ^{18}F FDG focal, la cual puede ser confundida con un proceso tumoral (figura 27). Los procesos inflamatorios son la causa más significativa de captación de ^{18}F FDG que puede ser confundida con una enfermedad maligna donde el metabolismo glicolítico está elevado en la infiltración leucocitaria asociada, en algunos casos, la configuración o localización de la ^{18}F FDG es identificada fácilmente como un proceso inflamatorio. En otros casos, se requiere una correlación

anatómica cuidadosa para confirmar la etiología benigna y en muchos casos, como en las captaciones en ganglios linfáticos, no es posible distinguir la captación de ^{18}F FDG inflamatoria benigna de un proceso neoplásico. La cicatrización normal principalmente de heridas quirúrgicas, la respuesta inflamatoria asociada a la resorción de tejidos (hematoma o trombo) así como prótesis vasculares son procesos que pueden causar captación focal de ^{18}F FDG, sin que esto traduzca un proceso neofornativo, por lo que el conocimiento de las distribuciones de las variantes normales es esencial. (46,47)

Figuran 27. Captación de ^{18}F FDG en enfermedades no malignas (neumonía)



2.4.5.2. PET/TAC en enfermedades malignas.

La heterogeneidad tisular en el tejido neoplásico condiciona la captación global del ^{18}F FDG. Se ha demostrado en experimentación animal que hasta un 29% de la captación del radiofármaco se debe a tejido tumoral no neoplásico, fundamentalmente constituido por tejido de granulación peritumoral recién formado y macrófagos en los márgenes de las

áreas necróticas. Por tanto, las lesiones tumorales con mayor reacción inflamatoria serán más fácilmente detectadas por ^{18}F FDG y aquellas con baja actividad metabólica, mostrarán una captación reducida y son causa de falsos negativos. El porcentaje de células neoplásicas menor al 30%, en tumores constituidos por bajo número de células malignas distribuidas irregularmente son difíciles de detectar por PET/TAC. La mayoría de los estudios de PET, se realizan con ^{18}F FDG, la cual es ávidamente captada por muchas células malignas. Por lo que el PET tiene gran impacto en el diagnóstico, estadificación y/o re-estadificación en cáncer de pulmón, colorrectal, melanoma linfomas, cáncer de mama, ovario, cervical y uterino, cabeza y cuello, cáncer gastroesofágico, páncreas, testículo y tiroides. Los tres puntos fuertes de la PET/TAC en la oncología clínica son: 1) la posibilidad de estudiar el cuerpo completo en un mismo acto exploratorio, lo que permite establecer la extensión a distancia de los tumores malignos; 2) su alta sensibilidad de detección, incluso aún cuando las adenopatías infiltradas son de tamaño normal o los órganos no presentan alteraciones estructurales en la tomografía axial computarizada y 3) su alta resolución de contraste, que permite identificar fácilmente las lesiones. M. IDE, realizó un estudio donde participaron 5693 hombres y 3664 mujeres, miembros de un club a quienes se les realizó exploración para detección de cáncer con las siguientes modalidades diagnósticas: exploración física, estudios de laboratorio, ultrasonografía, TAC, RM y PET-TAC. Diagnosticando tumores malignos en 296 participantes (3.16%). En 141 de estos casos (47.6%) el PET fue verdadero-positivo; detectándose una amplia variedad de neoplasias como: pulmón, colorrectal, tiroides y mama. En algunos casos (linfoma, cáncer de faringe, leiomiomasarcoma cáncer cervico uterino y leucemia mieloide) PET-TAC fue el único método que detectó la enfermedad. En 155 casos (52.4%) la PET/TAC con ^{18}F FDG-PET fue falsa negativa. Muchas de las neoplasias de próstata, cáncer renal y vesical fueron generalmente PET negativos y se atribuyeron a las siguientes causas: 1)

alta actividad del tracto urinario, 2) neoplasias con baja densidad celular, 3) neoplasias hipo metabólicas o ^{18}F FDG negativos, 4) neoplasias pequeñas (menores de 10mm). (54). Algunos estudios han demostrado que en 20-30% de los casos, PET/TAC ha influido en las decisiones terapéuticas del cáncer, principalmente como resultado de una re-estadificación, secundaria a la detección de enfermedad metastásica o infiltración ganglionar y que los cambios en el tratamiento han sido más frecuentes en pacientes con neoplasias de cabeza y cuello, pulmón y tumores ginecológicos. (55).

El cáncer de pulmón (CP) es la neoplasia más frecuente entre el sexo masculino y es la primera causa de muerte en países industrializados. La tasa de supervivencia global a 5 años es menor al 5%. La valoración de la naturaleza de las lesiones es imprescindible para el diagnóstico del CP y se debe de realizar antes de tomar cualquier decisión terapéutica. La caracterización de nódulos o lesiones pulmonares mediante ^{18}F FDG-PET ha sido una de las primeras aplicaciones de esta técnica. Estudios clínicos han evaluado su utilidad en el diagnóstico de malignidad en lesiones pulmonares (figura 29). Los trabajos publicados establecen diferencias estadísticamente significativas entre el valor medio del SUV que presentan las lesiones malignas y los procesos benignos. En un estudio retrospectivo en 89 pacientes con nódulos pulmonares solitarios, que habían sido etiquetados de naturaleza indeterminada por estudios morfológicos, se constató una sensibilidad y una especificidad del 92% y 90% respectivamente cuando se consideraba un valor de SUV de 2.5 como índice discriminativo. Cuando las imágenes se analizaban visualmente la sensibilidad alcanzaba el 98% y la especificidad disminuía hasta el 69% aunque el resultado no mostraba diferencias significativas en comparación con el análisis mediante el SUV. Cuando se comparaban estos mismos datos con nódulos menores de 1.5 cm, la sensibilidad mediante el análisis del SUV disminuía de manera importante aunque la valoración visual seguía detectando el 100% de las lesiones malignas. Datos en la literatura revelan que la

FDG-PET es considerablemente más exacta que la TAC para la estadificación del mediastino en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón, con unos valores de sensibilidad y especificidad del 79% y 91% respectivamente. Otro aspecto importante es que la PET permite explorar la totalidad del cuerpo y contribuye a la estadificación global de los pacientes. (55). Vansteekiste y cols realizaron un estudio en 125 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y el valor estandarizado de captación (SUV) de una medición de captación de ^{18}F FDG en la PET, fue analizada. La influencia de la captación de ^{18}F FDG fue explorada para varios valores de corte de SUV. El punto de corte más discriminativo encontrado fue un SUV de 7. Los pacientes con SUV de 7 o menos, tuvieron mayor tasa de supervivencia que los pacientes con un SUV mayor al 7 ($p=0.002$). Los pacientes con tumor menor de 3 cm, resecado y con un SUV menor de 7 tuvieron una expectativa de supervivencia a dos años de 86%, y del 60% si el SUV fue mayor de 7; Todos los pacientes con tumores mayores de 3 cm tuvieron SUVs mayores de 7 y la expectativa de supervivencia fue del 43%.(figura 30) La captación de ^{18}F FDG-PET ha sido correlacionado con la tasa de crecimiento tumoral y la capacidad de proliferación y por otra parte, la sobre-expresión del transportador Glut-1, un importante rasgo en las alteraciones de la glucosa en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)., se ha relacionado a mal pronóstico. Estos hallazgos pueden explicar la relación entre la captación de ^{18}F FDG en el estudio del PET y la agresividad biológica del tumor en el NSCLC (56)

Figura 29: Imágenes de la PET/TAC en la detección de CP

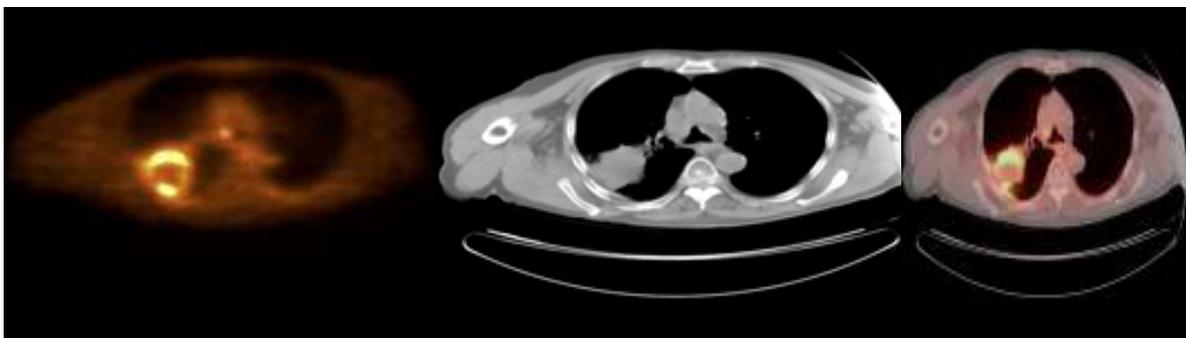
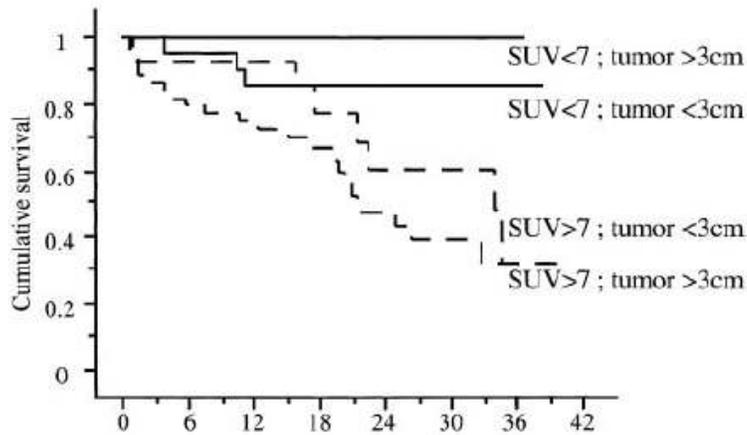


Figura 30. Relación de SUV, talla del tumor y sobrevida en cáncer de pulmón.



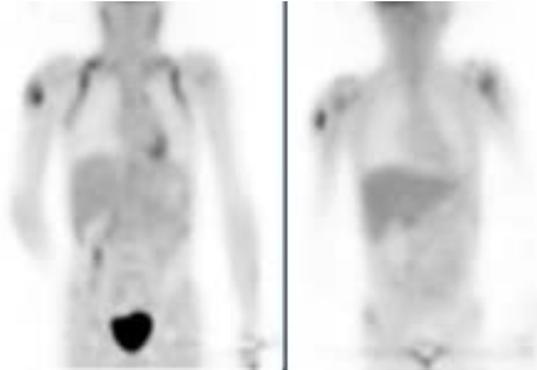
2.4.6. PET/TAC en pediatría.

Las nuevas técnicas se han ido incorporando progresivamente en la práctica pediátrica, las indicaciones del PET están aun en fase de implantación, pero el impacto clínico parece más evidente en la oncología, especialmente en linfomas, tumores óseos, sarcomas y neuroblastoma. (58) (Figura 31) La información sobre el uso del PET en pediatría es limitada en la población pediátrica Wegnwer y cols realizaron un estudio con el objetivo de revisar el impacto del PET en los pacientes pediátricos. Fueron incluidos en este estudio 165 pacientes con enfermedades oncológicas, con edades entre los 11 meses hasta los 17 años. Se realizaron 237 pruebas, los diagnósticos incluyeron: linfoma (60 pacientes), tumores del sistema nervioso central (59 pacientes), sarcomas (19 pacientes), neurofibroma plexiforme con sospecha de cambios malignos (13) y otros tumores (14). Un cuestionario fue enviado a los médicos de referencia para determinar si la PET había alterado el manejo o si había servido de ayuda. El 80% de los cuestionarios de 126

pacientes fueron respondidos (63 relacionados a linfomas, 62 a tumores del sistema nervioso central, 30 a carcinomas, 16 a neurofibroma plexiforme y 28 a otros tumores). Encontrando que la PET llevo a un cambio en el manejo en 20 (32%) de los casos de linfoma, 9 (15%) de tumores del sistema nervioso central, 4 (13%) sarcomas, 9 (56%) con neurofibroma plexiforme y 4 (22%) casos de otros tumores. Concluyendo que las imágenes de PET en los niños con cáncer son exactas y prácticas. La PET cambia el manejo y puede ser de ayuda (con o sin cambios en el manejo) en un número significativo de pacientes, y los resultados son comparables con los publicados en la población adulta. (60) En las neoplasias pediátricas, las imágenes de PET pueden afectar múltiples aspectos del cáncer; desde el diagnóstico y las decisiones terapéuticas hasta las evaluaciones de seguimiento. En algunos estudios realizados en adultos con cáncer, posterior a RT un valor alto de SUV ≥ 4 para carcinoma de células escamosas d boca y un valor medio de 3.3 en cáncer de esófago, predicen recurrencias subsecuentes o mala respuesta histológica. En los pacientes pediátricos un acercamiento similar pudiera ser utilizado para seleccionar a quienes pueden recibir tratamiento sistémico más o menos agresivo. En pacientes que requieren irradiación definitiva, posterior al tratamiento con quimioterapia (Enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms, sarcomas de partes blandas y neuroblastoma) las imágenes iniciales de PET documentan la localización de la enfermedad al diagnóstico, pero son poco útiles para la planeación del tratamiento con radioterapia o para predecir la respuesta a la radioterapia. Las imágenes de PET antes del tratamiento, no representan ni el volumen de la enfermedad ni la actividad metabólica tumoral al tiempo del tratamiento con radioterapia. Esto puede hacer pensar que la PET es menos útil en la planificación del tratamiento con radioterapia. El volumen irradiado posterior a la aplicación de tratamiento sistémico es frecuentemente modificado en relación al volumen que es definido inicialmente por TAC o RM. Los cambios en las imágenes de PET pueden permitir modificaciones en el volumen de

tratamiento, incluyendo regiones ya localizadas por TAC o RM. DE manera secundaria a los cambios en el volumen de tratamiento (59)

Figura 31. PET en pediatría. Paciente con Sarcoma de partes blandas.



2.4.7 PET/TAC en radioterapia.

La radio-oncología incorpora la información de imágenes diagnósticas dentro de la planificación y manejo de los pacientes con neoplasias. La utilización del ^{18}F FDG-PET y su integración con la tomografía computarizada en la forma de unidades de imagen de PET/TAC proveen información funcional y resolución espacial para definir la localización de las masas malignas y proporciona medios adicionales para definir los volúmenes tumorales para la planificación del tratamiento con RT (3-5). Usando la PET/TAC, se ha influido de manera importante en la forma y tamaño de los volúmenes blanco. La identificación de la captación patológica de ^{18}F FDG-PET ha dado un valor predictivo de la proliferación tumoral en muchas condiciones neoplásicas, permitiendo una mejoría significativa en la delimitación del volumen blanco para el tratamiento con radiaciones, especialmente en caso de infiltración a ganglios linfáticos. El problema de la definición de volúmenes para el tratamiento con radiaciones ionizantes, es frecuentemente complicado

por el rol indefinido del tamaño del tumor pre y pos-quimioterapia y/o cirugía ya que la delineación del volumen del tumor puede ser inexacta. La PET influye en la delimitación de los volúmenes a radiar por varios caminos: (a) el blanco puede ser distinguible solo por las imágenes de PET y no por TAC, (b) de manera contraria, algunas regiones identificadas por TAC, pueden no ser visibles por PET, (c) Los focos de hipermetabolismo en la PET pueden aparecer como subregiones dentro del volumen definido por TAC. Brianzoni y cols estudiaron la influencia de las imágenes de PET sobre la planificación de la RT; realizaron fusión de la PET con las imágenes digitales de TAC. Analizaron 28 pacientes, con una edad media de 64.9 años; 24 con cáncer pulmonar y 4 con Linfoma no Hodgkin de alto grado. De los 28 pacientes seleccionados para este estudio; 3 (10%) pacientes se excluyeron del estudio ya que la información obtenida por PET modifico el estadio de la enfermedad y el tratamiento, pasando de un tratamiento curativo con radioterapia a tratamiento paliativo. Con la adición de la PET en la delineación de volúmenes blanco en 14 de los 25 casos (56%) evaluados, no se realizaron cambios en el GTV ni en el CTV delineado con imágenes de TAC, mientras que en los otros 11 pacientes, se observaron cambios. En 5 de los 11 casos el volumen blanco disminuyo con la información aportada por la PET a los datos de la TAC. En dos de estos cinco pacientes, la disminución del GTV fue debido a una clara diferenciación entre el tejido tumoral y atelectasia, en los otros tres pacientes, la TAC indicaba infiltración de ganglios linfáticos, pero no hubo captación de ^{18}F FDG por PET. En los otros 6 casos, el volumen blanco se incremento; en tres de los 6 casos, se documentó por PET infiltración a ganglios linfáticos que no se sospecharon por TAC. En los otros 3 casos el volumen se incremento debido a una mejor definición del GTV debido a la adición de la PET a la TAC. En este estudio se confirmo la mayor sensibilidad y especificidad de la PET en comparación con las imágenes de la TAC. Concluyendo que la combinación de PET y TAC pueden ser de ayuda a mejorar la

delimitación de los volúmenes (GTV y CTV) blanco. (63) En otro estudio Ciernik y cols, reportan una serie de 39 pacientes sin evaluación previa de PET, con tumores sólidos en diferentes localizaciones, con un plan de tratamiento curativo con radioterapia. Y donde analizaron el impacto de la PET/TAC sobre la planificación del tratamiento de radioterapia. De los 39 pacientes: 12 pacientes (31%) presentaban tumores de cabeza y cuello, 6 pacientes (15%) cáncer de pulmón, 8 pacientes (20%) neoplasias ginecológicas, 6 pacientes (15%) cáncer de recto y 7 pacientes (18%) cáncer de ano. Todas las imágenes y datos adquiridos por la PET y la TAC fueron integrados por un sistema de informática. Se encontró que el GTV sufrió cambios significativos con la integración PET/TAC. Las Modificaciones por incremento o disminución del tamaño del volumen, fueron consideradas separadamente y estadísticamente fueron significativas ($p < 0.01$). Con PET/TAC el volumen tumoral planificado (PTV) también sufrió cambios significativos estadísticamente ($p < 0.01$). El aumento o disminución en el tamaño del tumor también fue considerado separadamente En el 56% de todos los casos el GTV fue modificado en más del 25% del volumen después de la integración de la PET/TAC. La modificación del GTV se tradujo en cambios en el PTV y en el tamaño de los campos en 18 de los 39 casos (46%). La comparación de la dosis de radiación planificada por TAC y el resultado de las dosis de radiación planificada con la información de la PET/TAC fueron significativamente diferentes, en el GTV ($p = 0.007$) y en el CTV ($p = 0.03$). La PET también influyó en la estrategia de tratamiento (paliativo, curativo o no RT): en 16% (6/39) de los casos, 4 pacientes no recibieron RT, y 2 pacientes recibieron RT con reducción de dosis. En 2 pacientes la cirugía fue realizada antes de la aplicación de la RT a causa de los nuevos hallazgos de la PET/TAC. En esta serie de pacientes con una amplia variedad de tumores en diferentes sitios anatómicos, la PET/TAC cambio la estrategia de tratamiento, dosis, o delimitación del volumen en 63% (25/38) de los casos. (60) Messa y cols también

realizaron un estudio para evaluar el impacto del PET-TAC en la planificación de la RT conformada en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. A 21 pacientes con edad media de 57 años se les realizó ^{18}F FDG-PET y TAC convencional y se obtuvo la integración de imágenes de la PET/TAC. Las áreas neoplásicas fueron delineadas sobre las imágenes de la TAC y en las imágenes obtenidas por la integración de la ^{18}F FDG-PET/TAC. Con los resultados de la PET 3 (14%) de los 21 pacientes fueron excluidos del estudio, ya que pasaron de un plan de tratamiento curativo con radioterapia, a un tratamiento paliativo. Los 18 pacientes (86%) restantes recibieron RT conformada tridimensional. En 10/18 pacientes (55%) se observó, un cambio de por lo menos 25% entre el CTV delimitado por TAC y el CTV delimitado por ^{18}F FDG-PET-TAC. En 7/10 pacientes el CTV delimitado por ^{18}F FDG-PET/TAC aumentó significativamente (<25%) en comparación con el CTV delimitado por TAC. En dos pacientes, el CTV incrementó debido a la detección en la ^{18}F FDG-PET/TAC de ganglios linfáticos hiper metabólicos menores de 1cm de diámetro, en los otros 5 pacientes se observó, extensión del tumor a la región parahiliar por ^{18}F FDG-PET-TAC. En 3/10 pacientes el CTV delimitado por ^{18}F FDG-PET-TAC fue significativamente menor (>25%) que el CTV delimitado en base a TAC; En un paciente, esta reducción fue debida a la exclusión de ganglios linfáticos que se consideraron patológicos por TAC, pero sin captación patológica por ^{18}F FDG-PET. En el resto de los pacientes la disminución fue debida a la exclusión de áreas atelectásicas, que no presentaron áreas de captación patológica. Concluyendo que la ^{18}F FDG-PET determina cambios significativos en la definición del CTV en la mayoría de los pacientes y causa modificaciones en la terapéutica del manejo de los pacientes en quienes se modificó el CTV. (62) PET e integración PET/TAC han demostrado tener impacto en las decisiones del tratamiento con radioterapia, dado que provee, información adicional, acerca de la

extensión loco regional del tumor influyendo en el tamaño de los volúmenes de tratamiento y en las dosis prescritas

2.4.8. PET/TAC en Enfermedad de Hodgkin.

La tomografía por emisión de positrones, con $^{18}\text{-FDG}$, es utilizada para la estadificación y seguimiento de los pacientes con linfoma Hodgkin. Schaefer et al. Realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de determinar la sensibilidad y especificidad de registro de $^{18}\text{-FDG}$ -PET/TAC en pacientes con enfermedad de Hodgkin después de una primera línea de quimioterapia, utilizando para el seguimiento de los pacientes la PET/TAC y biopsia. Se incluyeron 66 pacientes después de una primera línea de tratamiento. En 39 pacientes con una media de seguimiento de 26.2 meses la PET/TAC fue negativa. En 27 pacientes la PET/TAC mostró lesiones patológicas, por lo que se les realizó biopsia, encontrando 23 pacientes con enfermedad activa y 4 pacientes con reporte de cambios inflamatorios. El valor predictivo negativo para $^{18}\text{-FDG}$ -PET/TAC después de primera línea de quimioterapia fue de 100% (39/ 39 pacientes). El valor predictivo positivo fue de 85% (23/27 pacientes). La especificidad fue 91% (39/43 pacientes) y la sensibilidad fue del 100% (23/23 pacientes). (63)

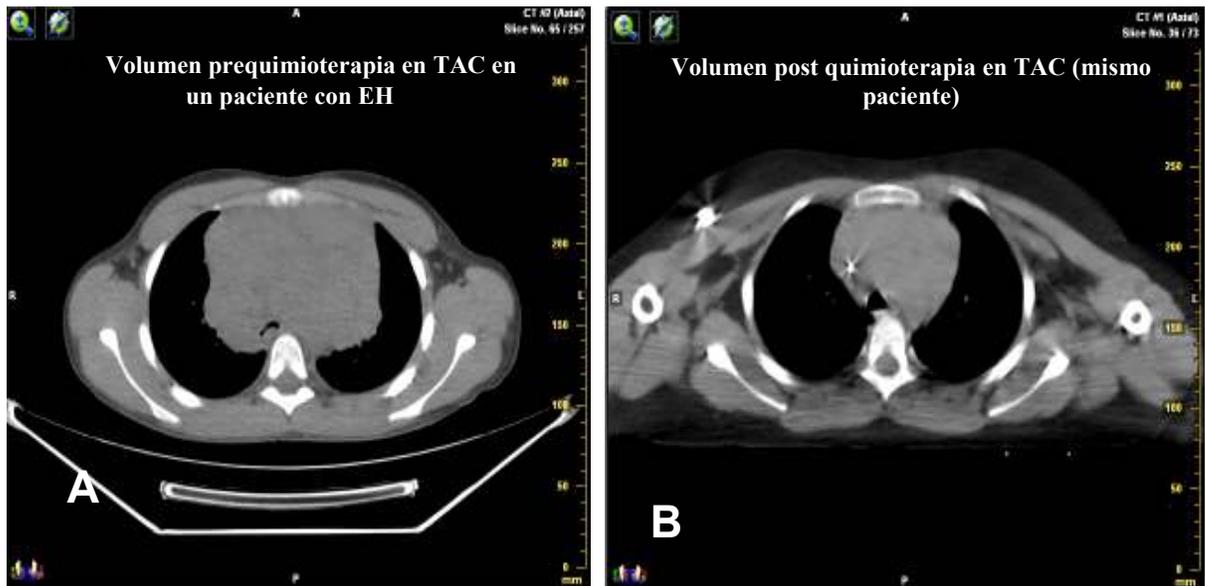
La detección de recidivas posterior a finalizar el tratamiento en pacientes con enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin constituye un cambio importante en la imagen médica moderna. Un estudio seguro en la detección de enfermedad residual es esencial para definir que pacientes se puedan beneficiar de un tratamiento adicional. (64, 65)

2.4.8.1. PET/TAC en tratamiento con radioterapia en Enfermedad de Hodgkin.

El uso de radioterapia en el tratamiento de los tipos más comunes de linfomas, ha cambiado de los campos extensos, desarrollados como una modalidad de tratamiento única, a más campos y más conformados, diseñados para una modalidad de tratamiento combinado. Estos cambios han llevado a reducciones dramáticas en los volúmenes de tejido normales irradiados y por lo tanto se ha conseguido disminuir de manera importante el riesgo de secuelas a largo plazo secundarias a radioterapia. Sin embargo con el incremento de la radioterapia conformada en el tratamiento de linfomas el riesgo de errores geográficos también puede aumentar. De aquí que la delimitación precisa en el volumen a irradiar en cada individuo es esencial. La información de la TAC de planificación puede también ser empleada para el cálculo de absorción y dispersión de la radiación en los tejidos pero la ^{18}F FDG-PET ha demostrado ser mayor eficacia que la TAC para estadificar la enfermedad de Hodgkin. Esto ha traído como consecuencia una mayor precisión en definir las regiones que se pretenden radiar. En el tratamiento primario de los linfomas en estadios tempranos el tratamiento inicial suele ser quimioterapia seguida de radioterapia. En esta situación delimitar el volumen inicial del linfoma sobre la TAC de planificación, significa delimitar el GTV presente antes de la quimioterapia y el cual no está presente o es de un tamaño mucho menor al realizar la planificación de la RT. Para alcanzar este objetivo el radio-oncólogo necesita ser tomado en cuenta antes del tratamiento de quimioterapia, para cerciorarse de que los estudios e imágenes sean los correctos para la futura planificación del tratamiento con RT. La Fusión de imágenes puede ser utilizada para que las imágenes pre-quimioterapia puedan ser registradas para la integración con la TAC de planificación pos-quimioterapia. Si es factible que la FDG-PET /TAC pueda ser

obtenida antes del tratamiento sistémico, deberá ser adquirida en la posición que posteriormente se planificara la RT. Cuando se delimite el volumen post-quimioterapia sobre la TAC de planificación, el radio-oncólogo será guiado por la fusión de imágenes pre-quimioterapia con la extensión original de la enfermedad. Sin embargo estructuras normales que han sido desplazadas por ganglios linfáticos aumentados de tamaño, no deben de ser incluidos en el volumen blanco. Si existe enfermedad extranodal, este volumen debe de ser incluido en el volumen blanco. La Figura 30 muestra los volúmenes prequimioterapia delimitados en base a la TAC y FDG, planificados en la TAC postquimioterapia en un paciente con EH en etapa temprana. (65) (figura 32)

Figura 32. Volúmenes de EH en un paciente pediátrico

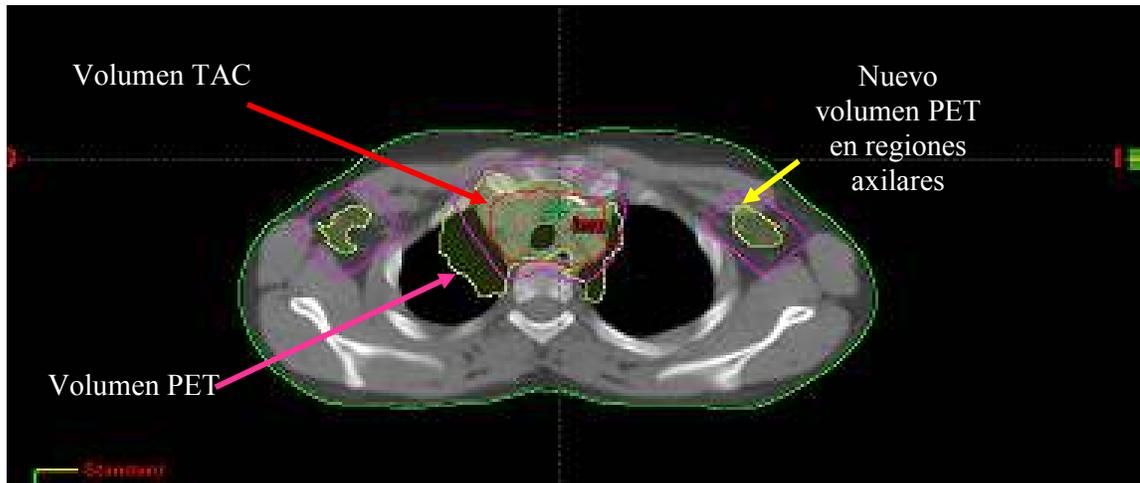


Pocos estudios clínicos se han realizado sobre el rol de la FDG-PET en la definición del volumen blanco en la planificación de RT en los linfomas, Hutchings y cols realizaron un estudio en 30 pacientes con EH. En estadios tempranos, con una edad media de 35.8 años.

El tratamiento fue aplicado de acuerdo al protocolo del grupo Nórdico de linfomas. La RT se inicio entre el día 21 y 28 posterior a la aplicación del último ciclo de quimioterapia. La extensión inicial de la enfermedad fue determinada por radiólogos y radio-oncólogos antes del inicio del tratamiento sistémico y fue basado en los resultados del examen clínico y estadificación por TAC, pero ciegos a los resultados de la parte de FDG-PET del estudio FDG-PET/TAC. En las guías nórdicas, la IFRT es tratada con campos opuestos (AP-PA), con inclusión de las masas detectables antes de quimioterapia. A excepción de de las masas mediastinales y para-aórtica que se redujeron posterior a el tratamiento sistémico. Aquí los márgenes laterales fueron aplicados a la anormalidad residual, reduciendo la irradiación a pulmones, corazón y riñones. No se intento tratar las regiones linfáticas de Ann Arbor si, esta solo estaba parcialmente afecta con enfermedad macroscópica. Alrededor de el volumen inicial se utilizo un margen de 3 cm para formar el CTV, excepto en el mediastino e hilio pulmonar, donde los márgenes laterales fueron de 1cm post-quimioterapia. Los márgenes adicionales fueron agregados de acuerdo con la ICRU (1993). Posterior a finalizar la quimioterapia, se realizo la TAC de planificación y sobre estas imágenes, los tejidos que formaron parte de la enfermedad al diagnostico fueron de delineados y utilizados para la de delimitación del CTV. De acuerdo a las guías Nórdicas, el CTV incluyo el tejido involucrado con un margen mínimo de 3 cm., la planificación de la RT fue realizada de acuerdo al protocolo departamental, utilizando el sistema Cadplan o el sistema somavisión/eclipse (Varian Medical Systems. Palo Alto, CA, USA.). El volumen fue definido por un radiólogo y un radio-oncólogo, usando las imágenes de TAC de la PET/TAC de estadíaje sin incluir la información de PET. Mínimo un año después de finalizar el tratamiento con RT, la delimitación del CTV fue nuevamente realizada. En esta ocasión la delineación fue basada en la información del PET-TAC incluyendo la información de ambas PET y TAC definida por un experto en medicina nuclear un

radiólogo y un radio-oncólogo. Nuevamente los campos de radiación fueron campos opuestos AP-PA incorporando las partes delimitadas, de acuerdo a las regiones de Ann Arbor, con un margen mínimo de 3 cm., de los campos afectos al diagnóstico. Se calcularon histogramas dosis volumen (DVH) para los dos tratamientos planificados. A 24 meses de seguimiento de los 30 pacientes que recibieron RT a campos afectos 29 se encontraban en remisión completa y un paciente recayó dentro del campo irradiado en un sitio que al diagnóstico fue positivo en PET y TAC. En 20 de 30 pacientes, el curso de RT no fue afectado por la adición de la FDG-PET/TAC. En 10 pacientes el volumen de tratamiento cambió con FDG-PET/TAC y por lo tanto los campos de radiación cambiaron. Hubo en 7 pacientes detección de enfermedad fuera del volumen en estos casos el volumen de tratamiento pudo haber incrementado (Figura 33). La PET/TAC disminuyó el volumen irradiado en dos pacientes, debido a lesiones que en el TAC fueron inciertas y que en el PET/TAC fueron negativas a actividad tumoral. Un paciente tuvo claramente enfermedad en Bazo detectada por PET y no detectada por TAC por lo que pasó de estadio IIB a IIIB. En los 7 pacientes en donde el volumen se incrementó por PET/TAC, el volumen que recibía un mínimo del 90% de la dosis blanco se incrementó en 8%-87% (media 17%) y el volumen que recibía un mínimo del 70% de la dosis se incrementó de 6%-51% (media 19%). En los dos pacientes en los que PET/TAC disminuyó el volumen de tratamiento, el volumen que recibía un mínimo del 90% de la dosis disminuyó en 18% y 30% y el volumen que recibía un 70% de la dosis disminuyó en 17% y 26% respectivamente.

Figura 33. Nuevo volumen detectado por PET en un paciente pediátrico con EH



Concluyendo que en los pacientes con estadios I y II de EH que reciben radioterapia acampos afectados, la incorporación del FDG-PET/TAC en la planificación de radioterapia puede resultar en un aumento del volumen en 7/30 pacientes y en reducción del tratamiento en 2/30, y si el objetivo del tratamiento moderno en EH es reducir la intensidad del tratamiento, la ^{18}F FDG-PET/TAC debería ser utilizada para reducir y no incrementar la cantidad de volumen que recibe radiación es por lo tanto no recomendable aplicar FDG-PET/TAC únicamente en los procedimientos de planificación de RT, pero si tomar ventaja de la gran exactitud de la definición anatómica y reducir los volúmenes de tratamiento.

(67)

3. Hipótesis. y Objetivos.

3.1. Hipótesis Principal.

En los pacientes pediátricos con Enfermedad de Hodgkin que reciben radioterapia en alguna etapa de su tratamiento antineoplásico, la delimitación del volumen blanco PTV puede sufrir modificaciones cuando la planificación del tratamiento se realiza en base a la integración de imágenes PET/TAC en comparación con los volúmenes que se planifican con la utilización exclusiva de TAC.

3.1.1. Hipótesis Secundaria.

En los pacientes pediátricos con Enfermedad de Hodgkin, que reciben radioterapia en alguna etapa de su tratamiento antineoplásico, la dosis de radiación que reciben los órganos riesgo puede modificarse, cuando la planificación de los campos de tratamiento se realiza con integración de imágenes PET/TAC en comparación con la utilización exclusiva de TAC.

3.2 Objetivos principales.

Cuantificar y comparar los volúmenes del GTV y del PTV cuando son planificados en base a la TAC y en base a la integración PET/TAC.

Determinar, si la integración de imágenes PET/TAC en la planificación del tratamiento de radioterapia se crea un “nuevo” volumen de tratamiento.

3.2.1. Objetivos secundarios.

Cuantificar y comparar las dosis de radiación que reciben los órganos riesgo cuando se planifican los campos a radiar en base a TAC y con integración PET/TAC.

4. Material y Métodos.

4.1. Selección de pacientes.

Para la selección de pacientes, se buscaron en la base de datos del servicio de radioterapia oncológica del hospital universitario Vall d' Hebrón los pacientes menores de 21 años, con diagnóstico histológico de Enfermedad de Hodgkin, que hubieran recibido en los últimos 10 años radioterapia supradiaphragmática incluyendo el mediastino y que contaran con exploración de PET/TAC de estadificación.

4.2. Recogida de datos.

Para llevar a cabo la recolección de la información se realizó una hoja de recogida de datos (anexo 1). Se solicitaron los expedientes clínicos de cada uno de los pacientes seleccionados y fueron llenadas las hojas de recogida de datos. Los datos correspondientes a la planificación del tratamiento de radioterapia que recibió el paciente se registraron en el anexo 2. Los datos de la planificación de tratamiento de los volúmenes tumorales basados en la PET/TAC de diagnóstico y los órganos riesgo se registraron en el anexo 3.

4.3. Tratamiento.

Todos los pacientes estaban incluidos en los protocolos de tratamiento vigentes de los Hospitales participantes (Hospital Vall d' Hebrón y Hospital San Joan de Deu), donde la radioterapia se indicada en los estadios I, II, III A/B y IV en recidiva, con dosis entre 20 y 30 Gy con fraccionamientos de 1.5-1.8 Gy/fracción/día dependiendo de cada caso. En todos los casos la planificación del tratamiento de RT y el tratamiento de RT, se llevaron a

cabo posterior a la aplicación de tratamiento sistémico con quimioterapia (CHOP, COPP, ABVD y otros)

Para llevar a cabo estos tratamientos fue necesario contar con:

- TAC simulador.
- Sistema de planificación conformado tridimensional (sistemas Eclipse y Brainlab).
- Colimador multiláminas.

4.3.1 Simulación del tratamiento.

Una vez decidido el tratamiento, se realizó la simulación del tratamiento que consistió en definir y localizar el tejido a irradiar para cada paciente así como localizar las estructuras de riesgo. El proceso de simulación se realizó con el objetivo de conseguir la reproducción del posicionamiento del paciente diariamente y con exactitud en la maquina de tratamiento.

Para realizar la simulación los pacientes fueron colocados con las siguientes características:

- Posición en decúbito supino.
- Orientación de la cabeza hacia el gantry.
- Extremidades al costado del cuerpo si la irradiación era solo a mediastino.
- Extremidades sobre la cabeza si se irradiaba mediastino y regiones axilares.
- Mascara de inmovilización (mascara de material termoplástico que se introduce en agua caliente, que permite hacerla flexible y adaptable a la cabeza de cada paciente, con el objetivo de inmovilizar la cabeza y cuello y reproducir la posición del tratamiento diario) en caso de irradiación a cadenas cervicales.

Posterior a posicionar al paciente correctamente se realizó una alineación con un sistema de láser para conseguir los puntos de referencia:

- Referencia longitudinal lateral: línea media axilar derecha e izquierda.
- Referencia longitudinal media: línea media esternal.
- Referencia transversal: línea media mamaria.
- En el cruce de la línea media esternal con la línea media mamaria y el cruce de las líneas medias axilar derecha e izquierda se colocaron marcadores radió-opacos, como referencia visual.
- Con estas referencias se realizó la TAC de planificación de tratamiento.
- Se marcó un origen de coordenadas que fue utilizado posteriormente por los radiofísicos para definir el “isocentro” de los haces.
- Los dispositivos tomográficos utilizados fueron el Elcinte y el LightSpeed de General Electric.

4.3.2. Planificación del tratamiento radioterápico.

La planificación del tratamiento de radioterapia se llevó a cabo con un sistema de computación con programas específicos de planificación (Eclipse). En esta etapa se realizó la delineación de los volúmenes a tratar, la delineación de los órganos de riesgo y se eligió la técnica de tratamiento, las prescripciones de dosis a los volúmenes a irradiar y las restricciones de dosis a los órganos riesgo.

4.3.2.1. Delimitación de los volúmenes de tratamiento y órganos riesgo en la TAC de planificación.

La delimitación de los volúmenes tumorales y órganos riesgo se realizó por los médicos radio-oncólogos a cargo de cada paciente. En todos los casos la planificación del tratamiento de radioterapia fue posterior a la aplicación de tratamiento sistémico con quimioterapia. La delineación del GTV y/o CTV y PTV, se realizó tomando como base la TAC y/o RM de estadificación y siguiendo las recomendaciones del ICRU-50.

- CTV_{tac} incluyó las regiones afectas al diagnóstico más un margen de 1-2 cm, a excepción de las regiones laterales de mediastino, donde el margen fue menor (1cm) para proteger pulmón.
- PTV_{tac} incluyó al CTV con un margen de seguridad de 1-2 cm en todas las direcciones (a excepción de mediastino donde el margen fue menor (1cm)
- Los órganos riesgo delimitados fueron: corazón, pulmones y médula espinal.

4.3.2.2. Realización de la dosimetría del tratamiento.

Los cálculos dosimétricos fueron realizados en el sistema computacional Eclipse por los dosimetristas y radio-físicos del servicio de física del Hospital Universitario Vall d' Hebrón hebrón. Con las recomendaciones del ICRU-50, con una normalización a 100 y una distribución de dosis homogénea entre 95-107% liberada al volumen blanco, con dosis de radiación restrictivas a las estructuras aledañas y órganos riesgo.

- La dosimetría consistió en poner haces dirigidos hacia el PTV, teniendo en cuenta la forma y extensión de los órganos riesgo.

- Al colocar el haz; fue definido el giro del gantry, el giro del colimador, el tamaño de campo y se definió si era necesarias cuñas físicas, dinámica o geométricas.
- Posteriormente se ajustó el campo, con el uso de multiláminas o bloques conformados, con el objetivo de cumplir con las restricciones de dosis a los órganos de riesgo
- Una vez definidos los haces y conformados los campos se comprobó que la distribución de dosis haya cumplido los criterios de la isodosis deseada.
- Se realizaron y comprobaron los histogramas dosis volumen (HDV: gráficos que relacionan el porcentaje de volumen y la dosis absoluta o relativa.) de los tejidos blanco y órganos de riesgo para comprobar si todo el volumen a tratar recibió la dosis prescrita y que los órganos de riesgo no fueran comprometidos con dosis altas de radiación.
- Por defecto de los sistemas de planificación se obtuvieron los volúmenes en centímetros cúbicos (cm^3) de las zonas a irradiar y de los órganos riesgo.
- Se obtuvieron los datos de dosis máxima, media y mínima recibida por volúmenes tumorales y de órganos riesgo.
- En los histogramas dosis-volumen de cada uno de los órganos riesgo se obtuvo el volumen que recibió 5 Gy (V_5), el volumen que recibió 10 Gy (V_{10}), el volumen que recibió 15 Gy (V_{15}), el volumen que recibió 20 Gy (V_{20}) y el volumen que recibió 25 Gy (V_{25}).
- Con los datos finales, los médicos radio-oncólogos evaluaron la dosimetría y decidieron si esta era o no adecuada para que el paciente fuese tratado.
- El paso siguiente fue la aplicación del tratamiento. En todos los casos en acelerador lineal.

4.4. Planificación de volúmenes en base a la PET/TAC.

La planificación de los volúmenes de tratamiento en base a PET/TAC se realizó cuando los 22 pacientes habían ya finalizado su tratamiento de radioterapia planificado en base a TAC.

Los estudios de PET/TAC se realizaron en instituciones diferentes, por lo que se contó con los CDs con las imágenes con atenuación corregida y sin atenuación corregida de cada uno de los pacientes. Los médicos radio-oncólogos y de medicina nuclear realizaron la evaluación de las imágenes de la PET/TAC de estadificación de cada paciente. La delineación de los órganos de riesgo se realizó directamente en la TAC de planificación de tratamiento de radioterapia.

4.4.1 Delimitación de órganos riesgo.

En la TAC de planificación el radio-oncólogo con la ayuda de un médico radiólogo experto en TAC de tórax, delineó los siguientes órganos riesgo: glándulas mamarias derecha e izquierda, pulmón derecho e izquierdos, estructuras cardíacas (subclavia, vena cava, aorta, vasos pulmonares, aurícula derecha e izquierda y ventrículos derecho e izquierdo), médula espinal y glándula tiroides

4.4.2 Delimitación de Volúmenes tumorales.

Para llevar a cabo la delineación de los volúmenes tumorales, se utilizaron las imágenes de la PET/TAC con atenuación corregida. El sistema computacional utilizado en este estudio fue Brainlab (varian) y se realizaron los siguientes procedimientos.

4.4.2.1. Integración de Imágenes PET/TAC.

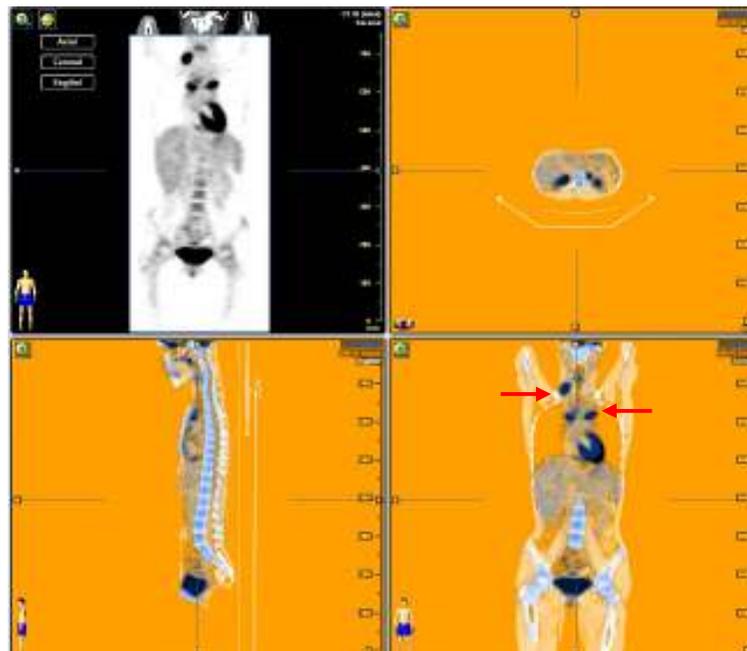
Al introducir en el sistema computacional Brainlab el CD con las imágenes de la PET/TAC, por defecto del sistema las imágenes de la PET y la TAC fueron separadas, por lo tanto, dentro del sistema Brainlab se realizó nuevamente la integración de imágenes PET/TAC. Esta integración se realizó en un formato automático y se comprobó en todos los casos que las imágenes fusionadas eran correctas y similares a las originales

4.4.2.2. Delimitación de volúmenes tumorales en la PET/TAC

Para la delimitación de los volúmenes tumorales en las imágenes ya integradas de la PET/TAC el radio-oncólogo y el médico nuclear evaluaron cada exploración diagnóstica:

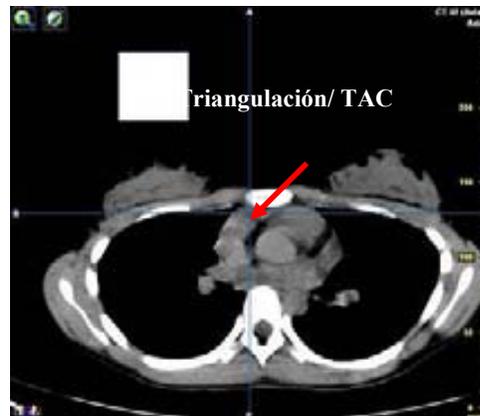
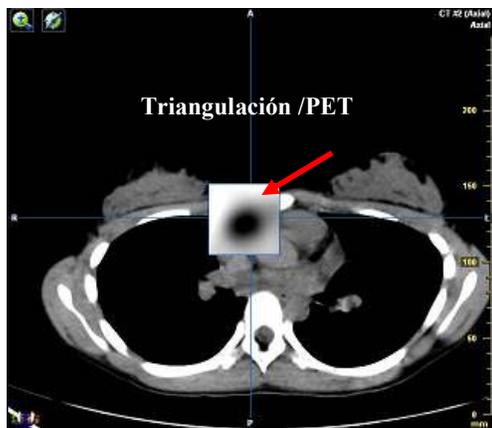
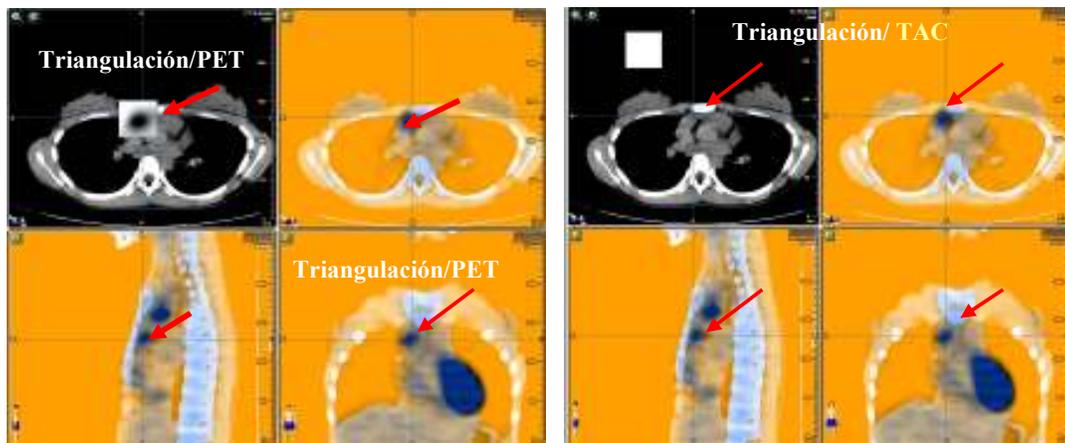
- En las imágenes de la PET se revisaron todas las zonas hipercaptantes. (Figura 34) y en las imágenes de la TAC la correspondencia con las masas anatómicas.

Figura 34: Paso 1: identificación de las zonas con hipercaptación de ^{18}F FDG en las imágenes fusionadas PET/TAC (en este caso en mediastino y en zona supraclavicular derecha).



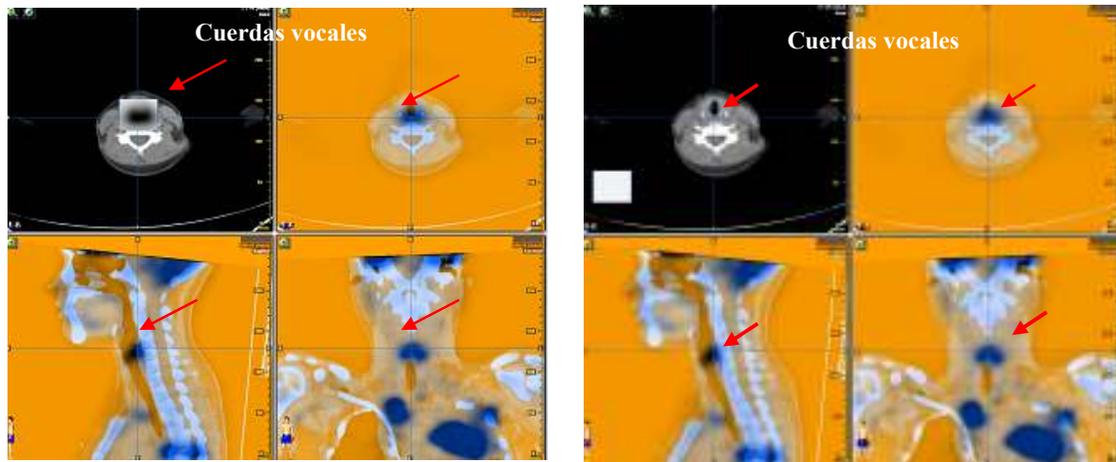
- Posteriormente en cada una de las zonas de hipercaptación se realizó una triangulación con la TAC del mismo estudio. Para verificar la correspondencia metabólico-anatómica de las lesiones, se estudiaron tanto la localización de las zonas con captación aumentada como la existencia o no de hipercaptación en las zonas con masa anatómica. (Figura 35)

Figura 35: Paso 2: Triangulación de zonas de hipercaptación, e identificación de las localizaciones anatómicas de las zonas hipercaptantes.



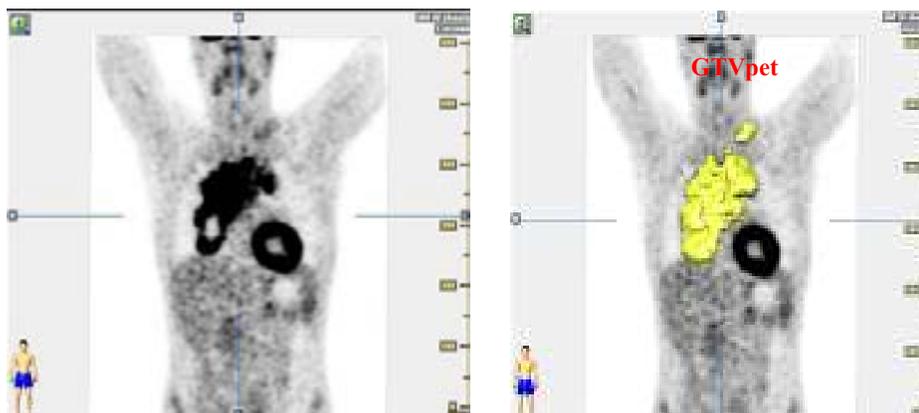
- Al realizar la triangulación se descartó que las zonas hipercaptantes fueran secundarias a causas no tumorales, especialmente la grasa parda y variantes de normalidad como captación fisiológica en amígdalas, cuerdas vocales o anillo de Waldeyer. (Figura 36)

Figura 36: Paso 3: descartar que las hipercaptaciones correspondan a variables de normalidad (en este caso captación fisiológica en cuerdas vocales).



- Al descartar áreas de captación no tumorales se procedió a delimitar el área de actividad tumoral incluyendo las áreas hipercaptantes detectadas por la PET y las masas anatómicas detectadas por la TAC, llamándole a este volumen GTVpet. (Figura 37)

Figura 37 Paso 4: delimitación del GTVpet en base a PET/TAC



- Por defecto en el sistema informático Brainlab; al delimitar el GTVpet en las imágenes de PET de manera automática los volúmenes son delimitados en los dos estudios (PET TAC), por lo que al finalizar este paso tenemos delimitado el volumen tumoral en la PET y en la TAC de la misma exploración. (Figura 38)

Figura 38. Paso 5 delimitación automática del GTVpet en la TAC del mismo estudio.



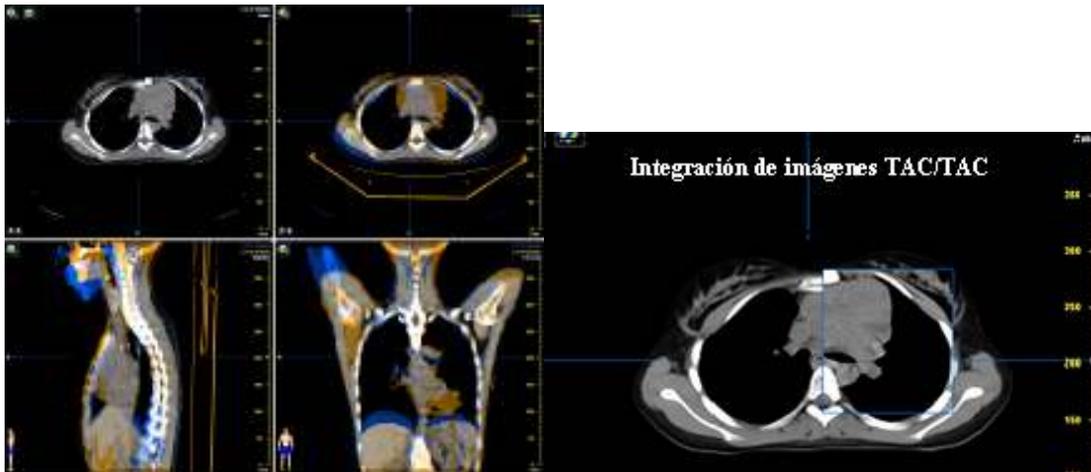
4.4.2.3. Delimitación de los volúmenes tumorales en la TAC de planificación de tratamiento de radioterapia

Para la delimitación de los volúmenes tumorales obtenidos en base a PET/TAC en la TAC de planificación del tratamiento de radioterapia se realizaron los siguientes procedimientos:

- Se exportó la TAC de planificación de tratamiento del sistema informático Eclipse al sistema BrainLab.
- En el sistema BrainLab se realizó una segunda integración de imágenes entre la TAC del estudio PET/TAC y la TAC de planificación del tratamiento de radioterapia.

- La integración de imágenes TAC/TAC se realizó solo en las regiones de tórax y cuello, ya que en algunas ocasiones la posición del paciente en la TAC de planificación no coincidía con la posición de la TAC de la PET/TAC .
- Por defecto del sistema al realizar la integración de la TAC de planificación de radioterapia con la TAC de la PET/TAC, el GTVpet queda delimitado de manera automática en las dos tomografías
- Al finalizar este paso, el volumen tumoral de la PET/TAC se encuentra delimitado en la TAC de la exploración PET/TAC y en la TAC de planificación del tratamiento de radioterapia. (Figura 39)

Figura 39. Paso 6. integración de imágenes TAC de estudio/TAC de planificación.



- Posteriormente se exporta la TAC de planificación del tratamiento de radioterapia con los volúmenes tumorales del GTVpet delimitados al sistema Eclipse. (Figura 40)

Figura 40. Delimitación automática del GTV en la TAC de planificación.



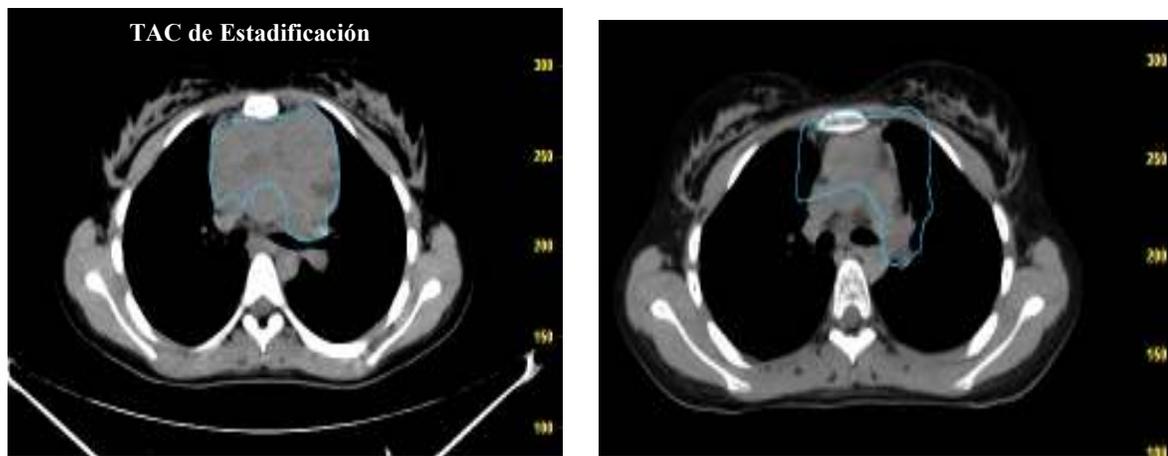
4.4.2.4. Delimitación de los volúmenes CTV_{pet} y PTV_{pet} en la TAC de planificación de tratamiento de radioterapia

Al contar en el sistema de planificación Eclipse con la TAC de planificación de tratamiento de radioterapia con el GTV delimitado en base a la PET/TAC (GTV_{pet}), se procedió a ajustar el volumen tumoral en las regiones laterales de mediastino, respetando el límite cráneo-caudal dado que en los pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin, la modalidad de tratamiento es la aplicación de quimioterapia neoadyuvante a la radioterapia, por lo que en forma general existen cambios de importancia en el volumen tumoral de la PET/TAC de diagnóstico y en el volumen tumoral de la TAC de planificación de RT, que se realiza posterior a que el paciente haya recibido quimioterapia). Los ajustes en el volumen tumoral se realizaron de acuerdo a las recomendaciones de la delimitación de volúmenes blanco en pacientes pediátricos con EH que han recibido tratamiento sistémico.

(69)

- CTVpet incluyo el GTV más un margen de 1-2 cm a excepción de las regiones laterales de mediastino, donde el margen fue menor (1cm) para la protección del tejido pulmonar.
- PTVpet incluyo al CTV con un margen de seguridad de 1-2 cm en todas las direcciones (a excepción de mediastino donde el margen fue menor (1cm)). (Figura 41)

Figura 41. GTVpet en TAC de integración PET/TAC y PTVpet en TAC de planificación post-quimioterapia en un paciente con EH.



4.4.3. Dosimetría del PTVpet

Con los nuevos volúmenes delimitados (CTVpet y PTVpet) se solicitó a los radiofísicos la realización de nuevas dosimetrías para cada uno de los pacientes.

- El procedimiento para llevar a cabo esta dosimetría fue el mismo que para la dosimetría de tratamiento.
- En los Histogramas dosis-volumen se midieron en centímetros cúbicos (cm³), los volúmenes blanco a irradiar, y los volúmenes de los órganos de riesgo.

- De cada uno de los órganos riesgo se obtuvo el volumen que recibió 5 Gy (V_5), el volumen que recibió 10 Gy (V_{10}), el volumen que recibió 15 Gy (V_{15}), el volumen que recibió 20 Gy (V_{20}) y el volumen que recibió 25 Gy (V_{25}).

4.5. Base de datos.

Se realizó una base de datos en Excel, en donde se registraron todos los datos de los anexos 1,2 y 3 para su análisis estadístico.

4.6 Análisis estadístico.

4.1 Descripción de la muestra.

Para el análisis descriptivo de los 22 pacientes se han descrito las variables Edad, Duración del tratamiento y Dosis mediante la media y rango (mínimo-máximo), para las variables Sexo, Histología, Estadificación, Localización tumor y Esquema de QT el análisis se realizó mediante frecuencia (n) y porcentaje (%).

4.2 Descripción variable principal.

La descripción de la variables principales (volumen GTV, CTV y PTV, tanto para TAC como PET/TAC) se ha realizado a través de un gráfico (histograma) y la estimación de la media y la desviación estándar (DE).

4.3 Comparación de volúmenes según TAC vs. PET/TAC.

Se ha comparado cada uno de los volúmenes (GTV, CTV y PTV) según se planificara en base a la TAC o a PET/TAC utilizando la variable volumen coincidente TAC PET/TAC: “Coincidente”. Para ello se realizó la prueba T de Student para muestras apareadas en cada uno de los volúmenes (según la planificación es decir, GTV_{TAC} , CTV_{TAC} , PTV_{TAC} , $GTV_{PET/TAC}$, $CTV_{PET/TAC}$, $PTV_{PET/TAC}$) con el respectivo volumen coincidente de los dos métodos de planificación ($GTV_{Coincidente}$, $CTV_{Coincidente}$, $PTV_{Coincidente}$). Posteriormente se han comparado los volúmenes no coincidentes a través de la misma prueba, pero esta vez utilizando el volumen no coincidente de cada volumen según cada una de las planificaciones (es decir, $PTV_{TAC \text{ No coincidente}}$, $PTV_{PET/TAC \text{ No coincidente}}$).

4.4 Comparación de las diferencias de porcentaje irradiados en la dosimetría.

Para comparar las diferencias de porcentaje irradiados en la dosimetría se ha realizado la prueba T de Student para muestras apareadas, comparando para cada órgano y cada dosis el porcentaje de volumen del órgano irradiado según cada una de las técnicas de dosimetría.

5. Resultados.

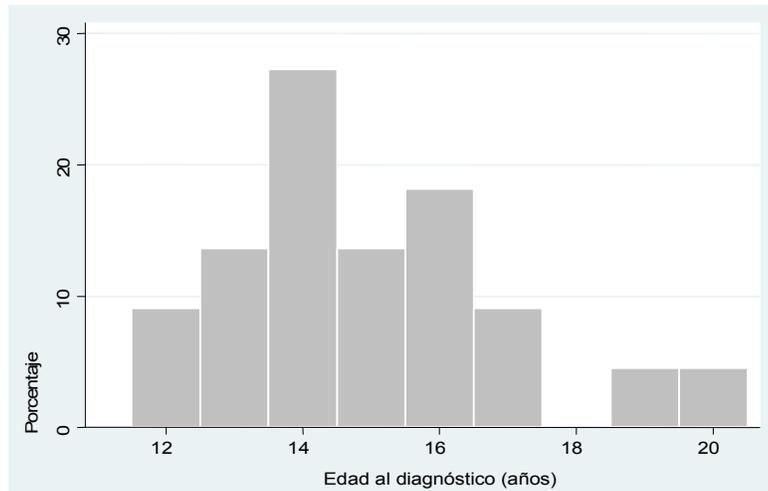
5.1 Análisis descriptivo

5.1.1. Características clínicas

Ingresaron en este estudio 22 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin confirmada histológicamente, con afectación ganglionar supradiafragmática con afectación a mediastino y que dentro de los estudios diagnóstico se les hubiera realizado una PET/TAC. Todos los pacientes fueron tratados con RT conformada tridimensional entre Septiembre del 2003 y Junio del 2008 en el servicio de Radioterapia oncológica del Hospital Universitario Valle d Hebron. Los hospitales participantes fueron el Hospital materno-infantil (servicio de oncología pediátrica) del Hospital Universitario Valle d Hebron con 19 pacientes (86 %) y el Hospital San Joan de Deu con 3 pacientes (14%). Las PET /TAC diagnósticos y de control se realizaron en el Hospital de Bellvitge (19 pacientes) y en la unidad de estudios en medicina nuclear “CETIR” (3 pacientes). Todos los pacientes recibieron el tratamiento de radioterapia posterior a recibir tratamiento con quimioterapia. En todos los casos la planificación del tratamiento de radioterapia en base a la PET/TAC se realizo cuando los pacientes habían finalizado su tratamiento de RT basado en TAC.

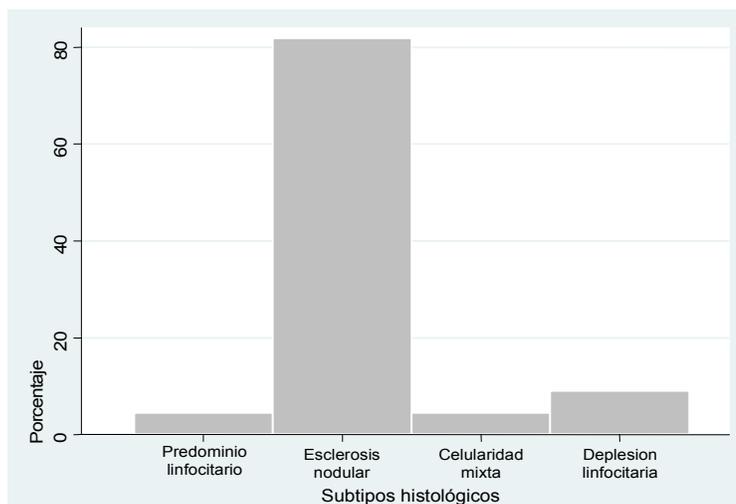
5.1.2 Sexo y edad.

De los 22 pacientes 10 (45%) correspondían al sexo femenino y 12 (55%) al sexo masculino. La edad promedio al diagnóstico fue de 15 años (12-20años). (Figura 42)

Figura 42. Distribución de edad al diagnóstico

5.1.3 Histología.

En cuanto los subtipos histológicos de la enfermedad de Hodgkin I (Figura.43) se encontró que esclerosis nodular fue predominante con 82% (18 pacientes), seguida por depleción linfocitaria con 9% (2 pacientes) y celularidad mixta y predominio linfocitario con 4,5% cada una (1 paciente).

Figura 43. Distribución de los Subtipos histológicos en EH

5.1.4. Estadificación.

El estadio II fue el más frecuente presentándose en el 41% de los casos seguido por el estadio III con el 36% y el Estadio IV con el 23%. No se presentaron pacientes en estadio I y en su conjunto los estadios avanzados III y IV fueron los más frecuentes con el 59% del total de los casos.

5.1.5. Localización del tumor.

Todos los pacientes presentaron enfermedad en mediastino, el 82% presentó una segunda localización de la enfermedad y el 41% presento una tercera localización. La segunda localización más frecuente fue la región supraclavicular, seguida por región cervical y axilar. La tercera localización más frecuente fue abdomen.

5.1.6. Quimioterapia.

Los esquemas de quimioterapia utilizados se muestran en la tabla19. El esquema de quimioterapia más utilizado fue el COPP/ABVD aplicado en 13 pacientes (59%) seguido por BEACOP (14%), CHOP (9%) y otros.

Tabla 19. Esquemas de QT

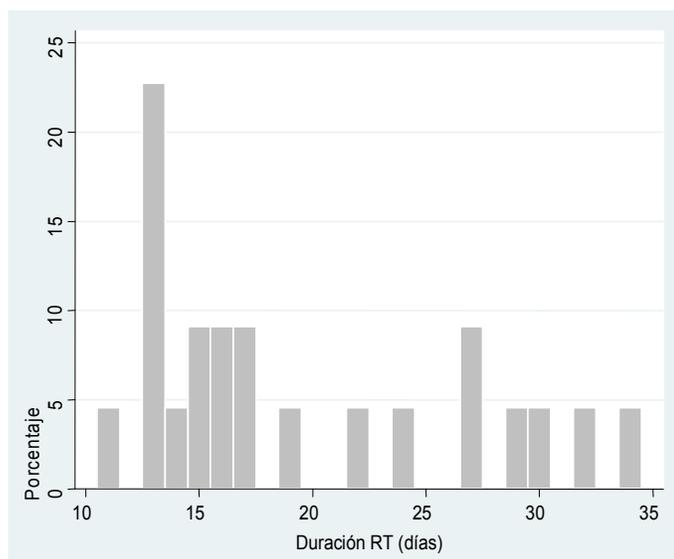
Esquema de QT	N	%
COPP/AVBD	13	59.09
OPPA	1	4.55
CHOP	2	9.09
AVBD	1	4.55
OEPA	1	4.55
BEACOP	3	13.64
Otros	1	4.55

5.2. Análisis descriptivo de los parámetros de Radioterapia.

Todos los pacientes recibieron RT adyuvante a quimioterapia. Los 22 de pacientes la recibieron a mediastino y a una segunda localización. El 23% (5 pacientes) recibieron RT a una tercera localización. En todos los casos se aplicó RT tridimensional conformada en acelerador lineal con voltaje de 6 MV. El intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la aplicación de la RT osciló entre 167 y 452 días con un promedio de aplicación a los 226 días del diagnóstico (DE: 80.13).

5.2.1 Tiempo de tratamiento, fraccionamiento y dosis.

La duración media en días de la aplicación de la RT (Figura 44) fue de 19.4 días (11-34).

Figura 44. Distribución de la duración de la RT (días)

La dosis aplicada varió entre 20 y 36 Gy, con un promedio de 23.3 Gy. Todos los pacientes recibieron un fraccionamiento estándar con una dosis de RT por día, 5 días por semana. El 50% de los pacientes recibieron fracciones de 2 Gy y el otro 50% fracciones de 1.8 Gy. De los 22 pacientes, 5 (23%) recibieron un boost de RT, en todos los casos a bulky mediastinal.

5.2.2. Técnica de tratamiento.

En la planificación de RT con TAC la configuración de 2 campos AP/PA fue la más utilizada, aplicándose en 15 pacientes (68%). En 3 pacientes (14%) la configuración fue 4 campos: 2 campos AP/PA a mediastino y 2 campos AP/PA para región supraclavicular. 2 pacientes (9%) se trataron con 3 campos: 2 AP/PA y un oblicuo y 2 pacientes (9%) con otras configuraciones de campo. Los campos utilizados en la dosimetría planificada con

PET/TAC nuevamente la configuración de campos AP/PA fue la más frecuente, utilizándose en 11 pacientes (50%) seguida por 2 campos AP/PA y un oblicuo en 5 pacientes (22.7%) y por un campo oblicuo y 2 AP/PA (18.2%). (Tabla 20). De los 22 pacientes 16 (72.7%) permanecieron con la misma conformación de campos en las dosimetrías de las dos planificaciones, mientras que en 6 pacientes (27.3%) hubo cambio de técnica en la conformación de campos en la dosimetría planificada en base a PET/TAC

Tabla 20. Configuraciones de campo y utilizadas. En las dosimetrías del TAC y PET/TAC

Campos	PTVtac	%	PTVpet	%
2 AP/PA	15	68.2	11	50
2-AP/PA-mediastino. 2/AP/PA- Supradiagrafática.	3	13.6	0	0
2/Oblicuos-1AP/PA	2	9.1	4	18.2
2-AP/PA-1/oblicuo	1	4.6	5	22.7
Otros.	1	4.6	2	9.0
Total	22	100	22	100%

5.3 Análisis de los volúmenes PTVtac y PTVpet

Al delimitar los volúmenes del PTVtac y PTVpet encontramos que en 16 pacientes el volumen delimitado por PET/TAC fue mayor, que el delimitado por TAC (en 8 pacientes por PET/TAC se delimitaron volúmenes que no se detectaron por TAC) y que en 6 pacientes el volumen delimitado por PET/TAC fue menor que el delimitado por TAC.

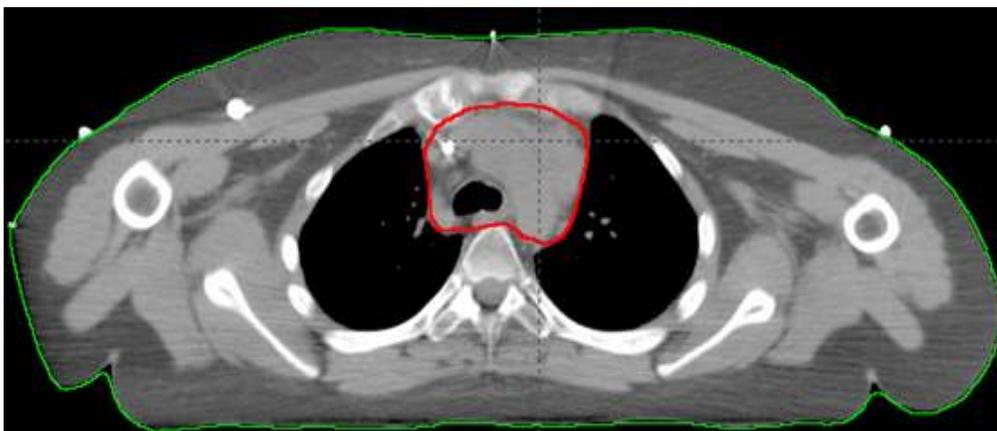
5.3.1 Datos dosimétricos y volumétricos de la planificación del tratamiento de radioterapia con TAC (PTV_{tac}).

En la TAC de planificación de tratamiento, se midió el volumen en centímetros cúbicos (cm³) para todos los volúmenes blanco (GTV, CTV, PTV). En el 50% de los pacientes no fue posible medir el GTV ya que este no fue delimitado en la TAC de planificación, y en este estudio no se realizó ninguna modificación a los volúmenes delimitados en la TAC de planificación del tratamiento.

En los 11 casos en los que se delimitó el GTV el volumen promedio fue de 183.9 cm³ (25.9- 529.8 cm³). El CTV se obtuvo para los 22 pacientes siendo el volumen promedio de 330.3 cm³ (33.6-801.7 cm³). Y para el PTV el volumen promedio fue de 501.4 cm³ (67.4- 1043 cm³). (Figura 45)

El porcentaje máximo de radiación de la dosis prescrita que llegó al GTV fue del 105% (104-108.3%), para el CTV el porcentaje máximo fue el 105.8% (103-108.4%) de la dosis prescrita y para el PTV fue de 106.36% (103.5%-108.9)

Figura 45. PTV delimitado en base a la TAC.



5.3.2. Datos dosimétricos volumétricos de la planificación de radioterapia con PET/TAC (PTVpet).

En la PET/TAC fue posible delimitar el GTV en todos los casos. El volumen promedio delimitado fue de 357.6 cm^3 ($16.2\text{-}974.9 \text{ cm}^3$). Al realizar la integración de imágenes y trasladar GTV delimitado en la PET a la TAC de planificación y se procedió a ajustar los límites laterales obteniéndose el GTVpet (ver metodología). Posteriormente se establecieron el CTVpet y PTVpet. El volumen del GTVpet fue en promedio de 217.6 mm^3 ($16.5\text{-}622.5 \text{ cm}^3$). El CTVpet tuvo un volumen promedio de 470.6 cm^3 ($145.2\text{-}919 \text{ cm}^3$) y el PTVpet se cuantificó en promedio en 644.8 cm^3 ($249.1\text{-}1199.3 \text{ cm}^3$). (Figura 46) Para cada uno de los casos se realizaron nuevas dosimetrías. El porcentaje máximo de las dosis de radiación prescrita que recibió el GTVpet fue de 105% (102.5% y 108.5%). Para el CTVpet el porcentaje máximo de la dosis prescrita fue del 106.34% (103.9-109.1%) y para el PTVpet el porcentaje máximo de la dosis prescrita fue de 106.8% (103-109.8%).

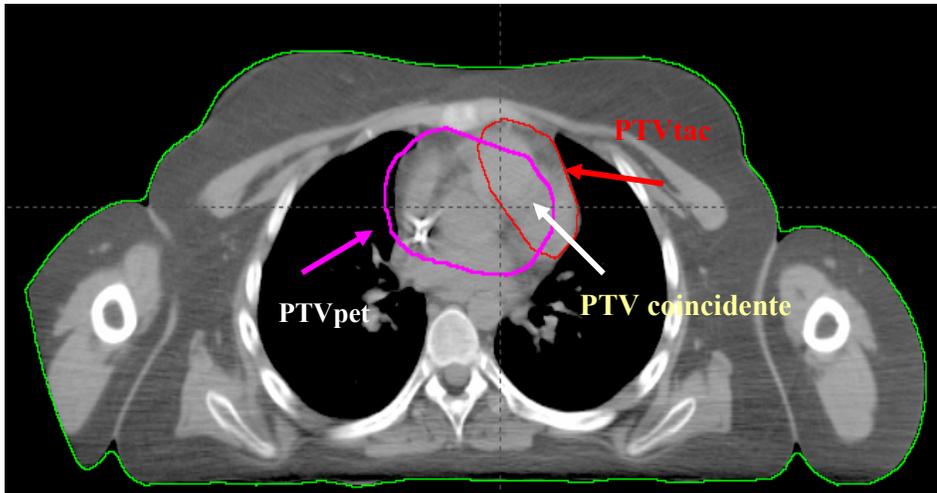
Figura 46. PTV delimitado en base a la PET/TAC



7.3.3. Comparación de volúmenes.

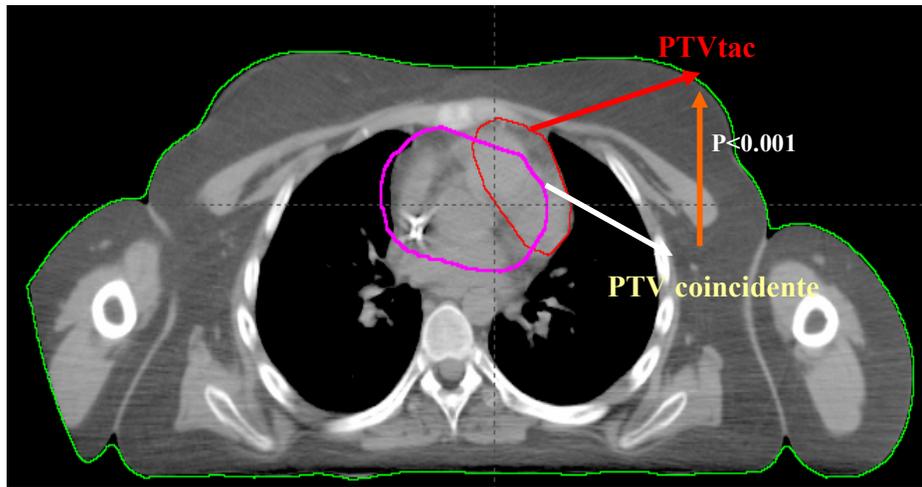
Al realizar la comparación de los volúmenes se encontró que entre los volúmenes planificados en el PTV_{tac} y el PTV_{pet} existían áreas de volúmenes coincidentes así como áreas de volúmenes no coincidentes. El promedio del volumen coincidente, se cuantificó en 360.5cm³ (Figura 47). (Tabla 21)

Figura 47. Volumen coincidente entre los volúmenes de la PTV_{tac} y PTV_{pet}.



El análisis estadístico realizado entre los promedios de los volúmenes PTV_{tac} y PTV coincidente (t para muestras apareadas). (Tabla 21) reporta que existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) entre estos volúmenes. Es decir el volumen del PTV_{tac} es significativamente diferente al volumen del PTV coincidente. (Figura 48)

Figura 48. P-valor entre los volúmenes PTVtac y PTV coincidente.

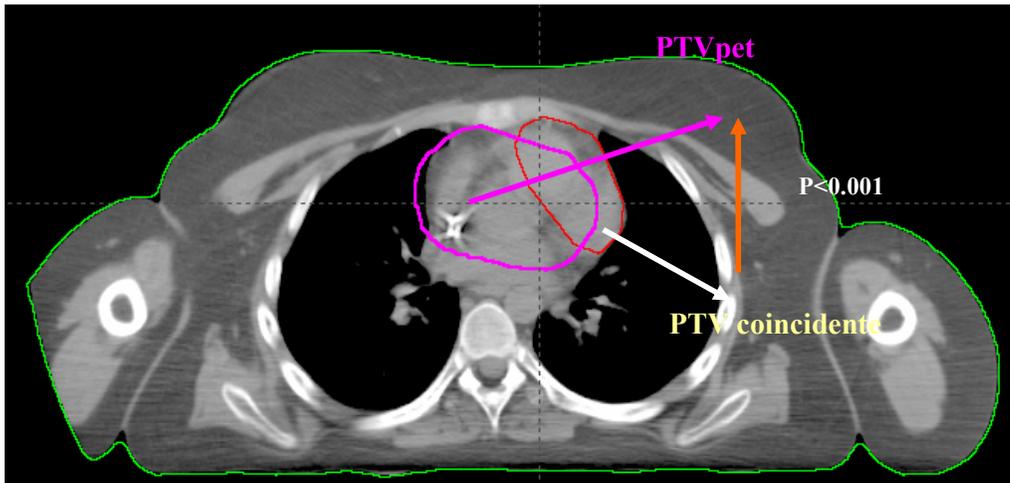


Al comparar el promedio del volumen del PTVpet y el PTV coincidente (t para muestras apareadas), también se encontró una diferencia estadísticamente significativa. ($p < 0.001$) entre los dos volúmenes, confirmando que también en el PTVpet el volumen planificado es significativamente diferente al volumen del PTV coincidente. (Figura 49)

Tabla 21. P-valor de la prueba T-Test de muestras apareadas para valorar la diferencia entre los volúmenes PTVtac/PTVpet con el PTV coincidente.

PTV	Volumen/ cm ³	Error estándar	DE	95% IC	P
PTVtac	501.4	60.6	284.2	375.4-627.4	<0.001
PTVpet.	644.8	69.6	326.3	500.1-789.5	<0.001
PTVcoincidente	360.5	46.8	219.5	263.2-457.8	

Figura 49. P-valor entre los volúmenes PTV_{pet} y PTV coincidente.



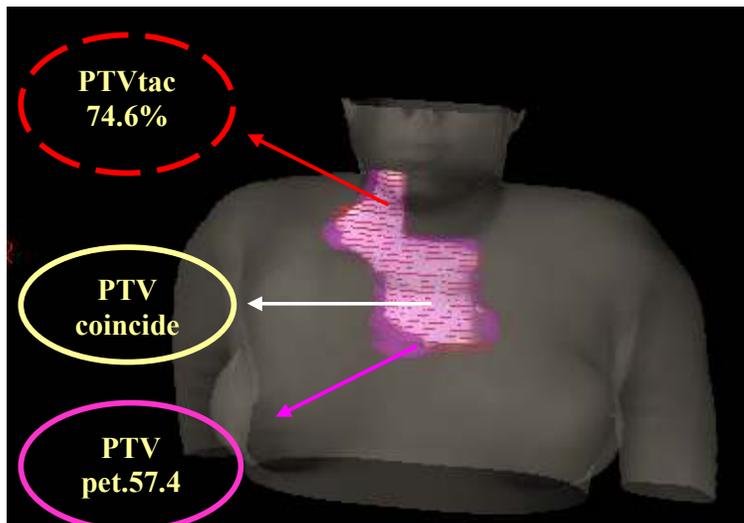
5.3.3.1. Volúmenes coincidentes.

Al realizar la comparación del porcentaje de los volúmenes coincidentes en el PTV_{tac} y el PTV_{pet}; (tabla 22) se encontró que el 74.6% del volumen planificado por el PTV_{tac} se encuentra dentro del volumen coincidente, y que solo el 57.4% del volumen planificado en el PTV_{pet} se encuentra dentro del volumen coincidente. Con el análisis estadístico realizado con la prueba t para muestras apareadas se encuentra que la diferencia entre los volúmenes coincidentes planificados por PTV_{tac} y PTV_{pet} es estadísticamente significativa ($p < 0.017$). Con esta prueba se da por aceptada la hipótesis principal al confirmar que la delimitación de volúmenes de tratamiento sufre modificaciones cuando la planificación se realiza con integración de imágenes PET/TAC-TAC. (Figura 50)

Tabla 22. P-valor de la prueba T-Test de muestras apareadas para valorar la diferencia entre los volúmenes coincidente y no coincidentes del PTVtac y PTVpet.

	Volumen total/cm ³	Volumen coincidente/cm ³	%/Volumen coincidente	Volumen no coincidente/cm ³	%/no coincidente	P-valor vol no coincidente
PTV tac	501.4	360.4	74.6	140.9	25.4	< 0.001
PTV pet	644.8	360.4	57.4	284.4	42.6	< 0.001

Figura50. Diferencias entre los tres volúmenes analizados: PTV tac, PTVpet y PTVcoincidente.

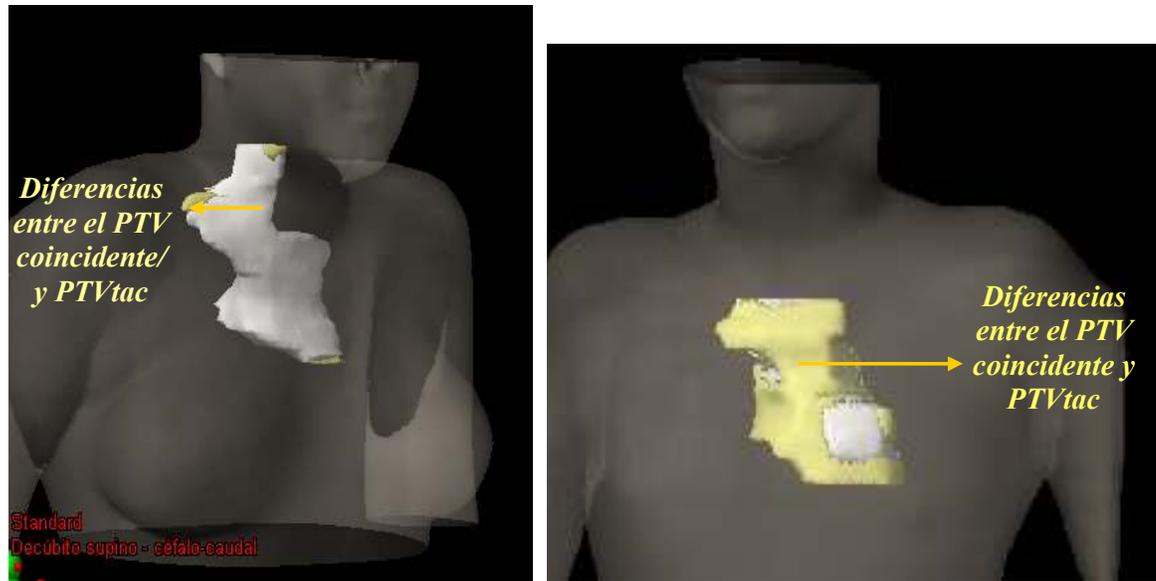


5.3.3.2. Volúmenes no coincidentes

Cuando se compararon los volúmenes del PTVpet y PTVtac (tabla 21) se encontró que en la planificación del PTVtac se delimitó un volumen promedio no coincidente de 140.9 cm³ (25.4%), mientras que el para el PTVpet fue de 284.4 cm³ (42.6%). El análisis estadístico (t para muestras apareadas) demuestra una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$); indicando que el promedio del volumen no coincidente planificado

en el PTVtac y el PTVpet son diferentes o no coincidentes. Los resultados de estos análisis estadísticos confirman nuevamente la hipótesis principal. (Figura 51)

Figura 51. Volúmenes no coincidentes de PTVtac y PTVpet: 2 casos con diferentes grados de coincidencia.



5.3.4. Regiones anatómicas delimitadas de “novo”.

En la planificación del volumen blanco en el PTVpet se encontró que en 8 (36.6%) de los 22 pacientes se delimitaron nuevos volúmenes tumorales, es decir volúmenes no considerados en la planificación del PTVtac. La localización de los nuevos volúmenes fueron: cervical (4 casos) supraclavicular (2 casos), un paciente con enfermedad en regiones axilares y otro paciente que marcó actividad tumoral en la mamaria interna. También se encontró que en la planificación del volumen blanco del PTVtac, en dos pacientes (9%) se delimitaron regiones ganglionares, que en la planificación del volumen

por PTVpet no fueron identificadas como zonas de actividad tumoral. Las localizaciones de estas dos áreas no detectadas por PET/TAC se encontraban a nivel supraclavicular derecha (Figura 52 y 53) (Tabla 23)

Tabla 23. Localización de los nuevos volúmenes detectados por PET.

<i>Total</i>	<i>Cervical</i>	<i>Supraclavicular</i>	<i>Mediastino</i>	<i>Axilar</i>
	4	2	1	1
8				

Figura 52. Volumen en la mamaria interna en una paciente con EH detectado por PET y no por TAC.

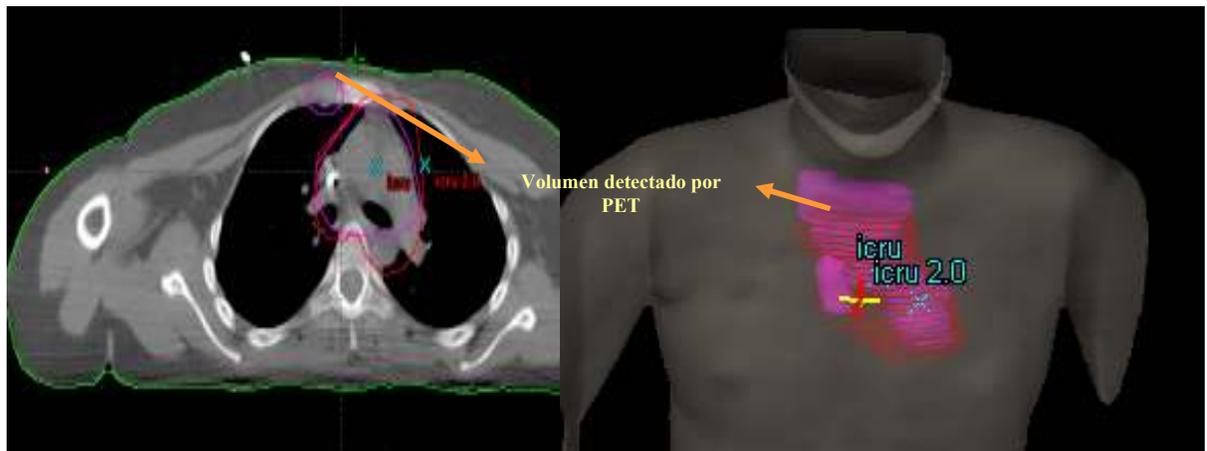
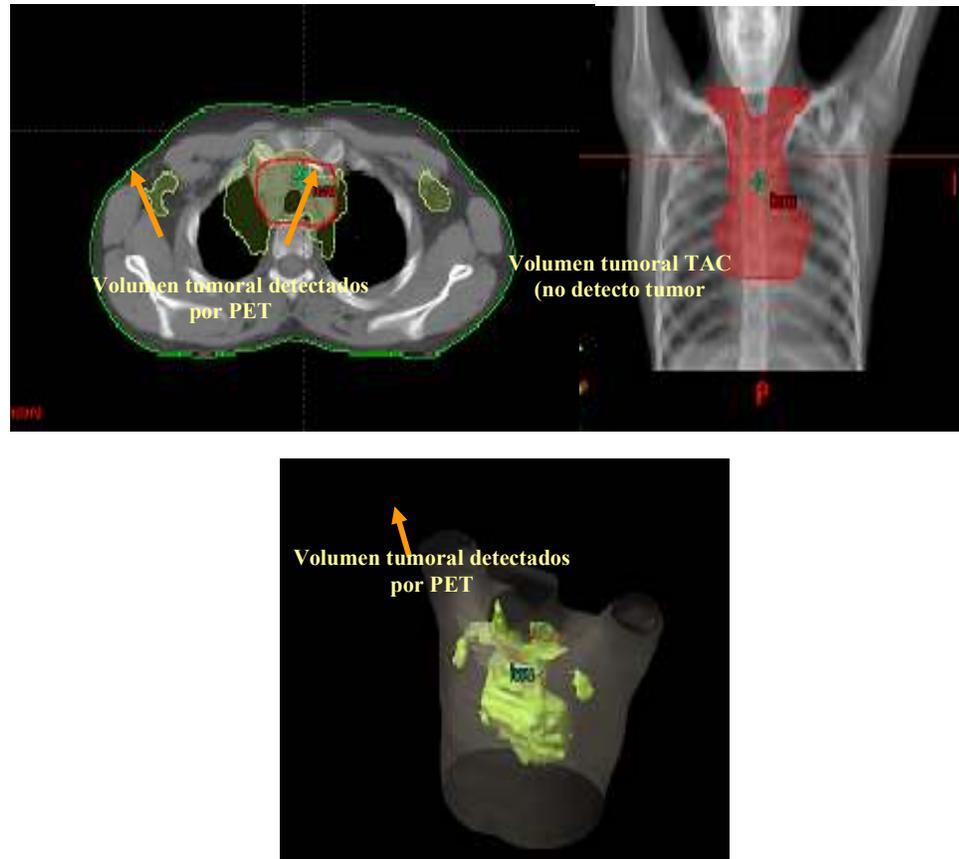


Figura 53. Volumen tumoral axilar bilateral, detectado por PET y no por TAC en un paciente con EH.



5.4. Análisis descriptivo de los Órganos de riesgo.

5.4.1 Volúmenes

Los órganos riesgo que se delimitaron en la TAC de planificación del tratamiento de RT con fines de evaluación en este estudio fueron tiroides, médula ósea, mama derecha, mama izquierda, pulmón derecho, pulmón izquierdo y corazón. Las 4 grandes cavidades

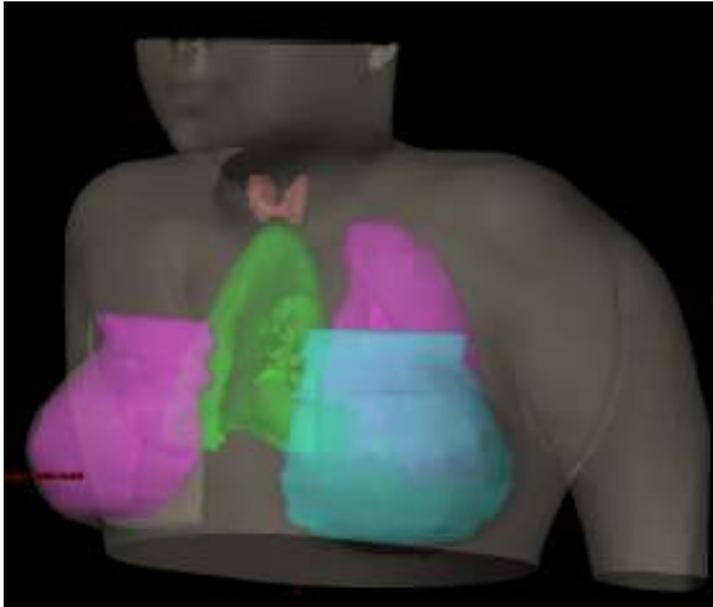
(aurículas y ventrículos) constituyeron para fines de este estudio el corazón como unidad. (Figura 54).

En la tabla 24 se muestran los volúmenes de los órganos de riesgo. Observamos que el pulmón derecho presento un volumen promedio de 1081.5 cm³ y el izquierdo un volumen promedio menor con 970 cm³. La evaluación del tejido mamario se realizo sin tener en cuenta el sexo. Para la mama derecha el volumen promedio fue de 206.8 cm³ y para la mama izquierda 205.8 cm³. El volumen de la glandula tiroides tuvo un promedio de 7.4 cm³ y el volumen promedio de la médula espinal fue de 62.4 cm³. El corazón tuvo un volumen promedio de 458.2 cm³ con una variación entre 343 y 652 cm³.

Tabla 24. Volumen promedio de los órganos de riesgo.

Órgano	Volumen/ cm³	DE	Vol. min. / cm³.	Vol. Max/ cm³
Médula esp.	62.4	22.4	30.3	107.5
Tiroides	7.4	2.5	2.7	11.1
Mama D	206.8	232.48	5.7	761
Mama I	205.8	217.7	6.6	705.6
Pulmón D	1081.5	328.3	1.799	1523.1
Pulmón I	970	247	570.3	1464.6
Corazón	458.2	90.5	343.1	652.2

Figura 54. Órganos de riesgo



5.4.2. Porcentajes de radiación de la dosis prescrita que reciben los órganos riesgo en la dosimetría del PTVtac.

La tabla 25 nos muestra el porcentaje de radiación mínima, media y máxima de la dosis prescrita que reciben los órganos riesgo. Observamos que en cuanto al porcentaje mínimo; la glándula tiroides es el órgano que recibe el mayor porcentaje de la dosis prescrita con 7.8% seguida por la mama derecha (2.9%) corazón (1.8%) y mama izquierda (1.2%). Con respecto al porcentaje medio, nuevamente tiroides recibe el mayor porcentaje (39.8%) seguido por corazón (37.6%) y por ambos pulmones. El porcentaje máximo de radiación de la dosis prescrita que llega a estos órganos, cambia de manera importante con respecto a los porcentajes mínimo y medio, de manera general todos lo órganos reciben más del 50% de la dosis prescrita, siendo los que reciben el mayor porcentaje de dosis ambos pulmones derecho e izquierdo (102.3% y 101.8% respectivamente), seguido por médula espinal y corazón.

Tabla 25. % de radiación de la dosis prescrita/dosis absoluta que reciben los OR en PTVtac

Órgano	Dosis mínima/%	Dosis media/%	Dosis máxima/%
Corazón	1.78	37.6	96.6
Médula espinal	0.33	32	101.4
Tiroides	7.8	39.8	79.8
Mama D.	2.9	8	72.2
Mama I.	1.2	13	75.5
Pulmón D	0.73	25.4	102.3
Pulmón I	0.73	29.5	101.8

5.4.3. Porcentajes de radiación de la dosis prescrita que reciben los órganos riesgo en la dosimetría de la PTVpet.

Sobre el PTVpet se realizó una nueva dosimetría con el objetivo de optimizar el volumen, los campos de tratamiento planificados y proteger a los OR y cumplir con los requerimientos del ICRU-50. En la tabla 26 se muestra que el porcentaje mínimo de radiación de la dosis prescrita que llega a los OR es importante en la glándula tiroides (30%). Que el porcentaje medio de la dosis prescrita es nuevamente de importancia en la glándula tiroides (57.4%) seguida por la dosis que llega al corazón (51.8%) y que en cuanto al porcentaje máximo de radiación de la dosis prescrita, nuevamente pulmones, médula espinal y corazón reciben el mayor porcentaje de dosis. Es decir en la planificación de la dosimetría del PTVtac y PTVpet los órganos que reciben el mayor porcentaje de dosis mínima, media y máxima de la dosis prescrita son ambos pulmones, corazón y tiroides. (Tabla 26)

Tabla 26. % de radiación de la dosis prescrita que reciben los OR en PTVtac

Órgano	Dosis mínima/%	Dosis media/%	Dosis máxima/%
Corazón	6.7	51.8	103.7
Médula espinal	0.5	35.6	102.3
Tiroides	30	57.4	81.6
Mama D.	2.3	18.8	79.2
Mama I.	1.7	18.5	75.8
Pulmón D	0.9	34.1	106.6
Pulmón I	0.9	38.6	106.3

5.4.4. Dosis de radiación a órganos de riesgo en la planificación basada en la TAC.

Con el objetivo de obtener el porcentaje de volumen que recibían 5, 10, 15y 20 Gy se obtuvieron los valores de los V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{20} . En la tabla 27 observamos que el V_5 es mayor en corazón, tiroides y médula espinal. Que los órganos con mayor porcentaje irradiado a 10Gy y 15 Gy nuevamente son corazón, glándula tiroides y médula espinal. Que en el V_{20} el porcentaje de volumen irradiado es menor, siendo mayor nuevamente en médula, espinal, corazón y tiroides seguido por pulmón izquierdo y derecho con un 14% y 11% de su volumen irradiado, respectivamente.

Tabla 27. V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{20} de los OR en el PTV_{rac}

Órgano	V_5 % (DE)	V_{10} % (DE)	V_{15} % (DE)	V_{20} % (DE)
Corazón	42 (23)	36 (21)	32 (20)	17 (16)
M. espinal	34 (14)	30 (12.)	28 (12)	18 (16)
Tiroides	41 (44.)	37 (35)	33 (32)	17 (21)
Mama D.	9 (18)	6 (14)	4 (10)	0.6 (1)
Mama I.	15 (22.)	10 (18)	7 (14)	3 (8)
Pulmón D	28 (3.)	23 (11)	19 (9)	11 (6)
Pulmón I	33 (14)	28 (16)	23 (15)	14 (12)

V_5 : % de volumen que recibe 5 Gy.; V_{10} : % de volumen que recibe 10 Gy.

V_{15} : % de volumen que recibe 15 Gy.; V_{20} : % de volumen que recibe 20 Gy

5.4.5. Dosis de radiación a órganos de riesgo en la planificación basada en la PET/TAC

Al observar los V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{20} de los OR irradiados en la dosimetría del PTV_{pet}, encontramos que nuevamente el volumen de los órganos que reciben 5 Gy 10Gy es mayor en corazón y tiroides seguido por la medula espinal y ambos pulmones. El volumen de los órganos que reciben 20Gy nuevamente es más importante en corazón, tiroides, médula espinal, ambos pulmones y por último las glándulas mamarias. (Tabla 28)

Tabla 28. V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{20} de los OR en el PTVpet

Órgano	V_5 % (DE)	V_{10} % (DE)	V_{15} % (DE)	V_{20} % (DE)
Corazón	55 (27)	47 (24)	41 (24)	21 (21)
M. espinal	41 (15)	35 (13)	32 (13)	20 (16)
Tiroides	61 (44)	58 (44)	52 (41)	40 (38)
Mama D.	22 (30)	14 (20)	5 (8)	2 (3)
Mama I.	27 (30)	16 (18)	8 (9)	5 (6)
Pulmón D	40 (14)	32 (11)	25 (9)	16 (9)
Pulmón I	45 (18)	36 (14)	31 (16)	19 (13)

V_5 : % de volumen que recibe 5 Gy.; V_{10} : % de volumen que recibe 10 Gy.

V_{15} : % de volumen que recibe 15 Gy.; V_{20} : % de volumen que recibe 20 G

5.4.6. Comparación de los volúmenes de los órganos riesgo irradiados en la dosimetría de la PTVtac/PTVpet

Al comparar los V_5 , V_{10} , V_{15} , y V_{20} en los órganos de riesgo en las dosimetrías del PTVtac y PTVpet, es evidente que en todos los órganos de riesgo y a nivel de todas las dosis; es decir a 5, 10, 15 y 20Gy, en la dosimetría del PTVpet se irradió un porcentaje mayor del volumen de los OR., siendo más evidente en tiroides, seguida por corazón y ambos pulmones. Para glándula tiroides en la dosimetría del PTVpet en el V_5 se irradió un 20% más del volumen en comparación a la dosimetría del PTVtac. En el V_{10} se irradia un 21% más de volumen, en el V_{15} un 18.5% mas de volumen y en el V_{20} un 22.7% más de volumen. En el corazón en el V_5 se irradió un 13% más de volumen, en el V_{10} un 10.8% más de volumen, en el V_{15} 9.7% más volumen y en el V_{20} un 4% más de volumen irradiado. A nivel pulmonar, en el V_{10} se irradió un volumen mayor en 9.4% a pulmón derecho y 8.2% a pulmón izquierdo y en el V_{20} se irradió un volumen mayor de 4.9% y 5.9% en pulmón derecho e izquierdo respectivamente. (Tabla 29).

Tabla 29. Diferencias de los V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{20} entre el PTVtac y PTVpet

Órgano	V_5 -%	V_{10} -%	V_{15} -%	V_{20} -%
Corazón	13	10.8	9.7	4.0
M espinal	6.5	4.6	4.3	1.9
Tiroides	20	21	18.5	22.7
Mama D.	13.1	7.9	1.4	1.6
Mama I.	12.3	5.2	0.9	1.4
Pulmón D	11.9	9.4	6.6	4.9
Pulmón I	12.1	8.2	7.5	5.9

En la tabla 30 se reporta la significancia estadística de las diferencias de los V_5 , V_{10} , V_{15} y V_{20} entre las PTVtac y PTV pet. Observamos que en el V_{10} , las diferencias estadísticamente significativas son a nivel de pulmón derecho e izquierdo y tiroides, en médula espinal, que en corazón también existe diferencia significativa aunque en este caso es más débil y que no hay diferencias significativas a nivel de glándulas mamarias. En cuanto al V_{15} se repiten el mismo patrón. Para el V_{20} ambos pulmones, tiroides y en esta ocasión glándula mamaria presentan significancia estadística y corazón, médula espinal y mama izquierda no presentan significancia estadística. Los valores de esta tabla indican que los órganos en los cuales hay diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de volumen irradiado al comparar las dosimetrías del PTVtac y PTVpet son ambos pulmones, corazón, tiroides y médula espinal.

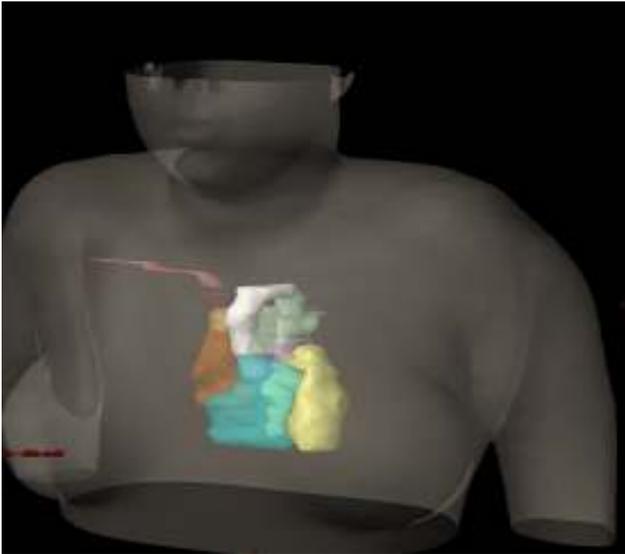
Tabla 30. P-valor de la prueba T-test de muestras apareadas para valorar las diferencias del % de los V_5 , V_{10} , V_{15} - V_{20} de las dosimetrías del PTVtac /PTVpet

Órgano	p/ V_5	p/ V_{10}	p/ V_{15}	p/ V_{20}
Corazón	0.056	0.073	0.102	0.432
M. Espinal	0.011	0.057	0.060	0.421
Tiroides	0.003	0.003	0.003	0.002
Mama D.	0.065	0.103	0.506	0.017
Mama I.	0.103	0.270	0.734	0.355
Pulmón D	< 0.001	< 0.001	0.003	0.008
Pulmón I	0.003	0.010	0.013	0.052

5.5. Análisis descriptivo de las estructuras cardiacas.

Debido a la radiación que recibe el corazón en el tratamiento a mediastino y sus posibles efectos tardíos en los pacientes pediátricos sobrevivientes de EH, se han analizado las estructuras que componen este órgano. (Figura 55)

Figura 55. Estructuras cardiacas.



5.5.1. Volúmenes

Para la evaluación de los volúmenes y dosis de radiación en las diferentes estructuras que componen el corazón en los pacientes pediátricos, se delimitaron y analizaron de manera independiente: la vena subclavia, los vasos pulmonares, la aorta, la vena cava, la aurícula derecha e izquierda y el ventrículo derecho e izquierdo.

De las estructuras cardiacas el ventrículo izquierdo fue la más grande con un volumen promedio de 153.3 cm^3 , seguida por el ventrículo derecho con un volumen promedio de 101.8 cm^3 , las aurículas tuvieron un volumen promedio de 68.6 cm^3 la izquierda y 35.2 cm^3 la derecha, los vasos pulmonares con un volumen promedio de 44 cm^3 , la aorta un volumen promedio de 70.2 cm^3 y finalmente la vena cava un promedio de 17.6 cm^3 . (Tabla 31).

Tabla 31. Volumen de las estructuras cardíacas.

Órgano	Volumen/ cm ³	DE	Vol. Min/ cm ³ .	Vol. Max/ cm ³
Aorta	70.2	17.8	39.8	110
V. pulmonares	44	12.8	24	84.2
Vena cava	17.6	5.8	8.7	27.3
Aurícula D	68.6	23.24	41.5	130
Aurícula I	35.2	9.6	25	65.1
Ventrículo D	101.8	23.7	70.8	158.8
Ventrículo I	155.3	27.7	111.6	214.3

5.5.2. Dosis de radiación a las estructuras cardíacas.

El porcentaje mínimo de la dosis prescrita que reciben las estructuras cardíacas para el PTVtac es mayor en subclavia, vasos pulmonares y aurícula izquierda, y para PTVpet los porcentajes son mayores en todas las estructuras al comparar con el PTVtac, siendo más evidente en subclavia, vasos pulmonares y aurícula izquierda. En el caso del porcentaje medio de la dosis prescrita que reciben las diferentes estructuras; esta es mayor en el PTVpet para todas las estructuras cardíacas en comparación al PTVtac y los órganos que reciben mayor porcentaje son: vasos pulmonares, subclavia, aorta y aurícula izquierda. Para el porcentaje máximo de la dosis prescrita que reciben las estructuras cardíacas de manera general se sobrepasa el 100% de la dosis prescrita. En la dosimetría del PTVtac solo la aurícula izquierda y ambos ventrículos reciben menos del 100% de la dosis prescrita. En la dosimetría de planificación del PTVpet solo la aurícula izquierda y ventrículo izquierdo reciben menos del 100% de la dosis prescrita. (Tabla 32)

Tabla 32. % de radiación de la dosis prescrita que las estructuras cardíacas.

Órgano	Dosis Mínima/%		Dosis media/%		Dosis máxima/%	
	PTVtac	PTVpet.	PTVtac	PTVpet	PTVtac	PTVpet.
Subclavia	25.3	41.8	79.9	86.3	102.4	103.9
Aorta	2.3	3.4	75.7	80	101.7	101.8
V. pulmonares	62	67.8	92.7	96.7	103.8	103.9
Vena cava	6.5	10.9	57.9	66.1	102.8	103.3
Aurícula. D	13.3	24.4	53.7	66	100.7	103
Aurícula. I	32.4	42.2	68.7	78.2	91	99.7
Ventrículo. D	2.45	4.7	33	43.8	90.9	100.6
Ventrículo : I	1.84	2.5	23.63	30.4	83.9	96.7

5.5.3. Porcentajes de radiación de la dosis prescrita que reciben las estructuras cardíacas en las dosimetrías de las PTVtac. /PTVpet.

Los porcentajes de volumen de las estructuras cardíacas que reciben diferentes dosis de radiación en las dosimetrías de las PTVtac y PTVpet, se muestran en las tablas 33 y 34 respectivamente. En la dosimetría del PTVtac encontramos que los vasos pulmonares son los que reciben en el mayor porcentaje de su volumen dosis de RT. Que la aorta recibe 10Gy en el 74.2% de su volumen y 20 Gy en el 40 % de su volumen. Que de las grandes cavidades la aurícula izquierda recibe 5Gy en 76% de su volumen, 10 Gy en el 71.2%, de su volumen, 15 Gy en el 65.6% de su volumen y 20 Gy en el 28.6% de su volumen.

Tabla 33. V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{20} de los OR en el PTVtac

Órgano	V_5 -%	DE	V_{10} -%	DE	V_{15} -%	DE	V_{20} -%	DE
Subclavia	79.7	25.1	77.1	26.3	74.8	27.2	54.8	31.2
Aorta	76.6	4.9	74.2	4.9	72.0	22.9	40.0	33.9
V.pulmonares	91.7	22.7	90.2	24.3	88.9	26.0	63.3	35.7
Vena cava	67.3	19.7	64.8	18.8	62.8	16.8	46.0	17.3
Aurícula D	57.0	32.5	51.5	32.1	47.0	30.8	28.5	25.2
Aurícula I	76.0	35.0	71.2	35.6	65.6	36.0	28.6	36.1
Ventrículo D	39.0	27.3	31.0	22.3	26.6	20.4	15.4	16.0
Ventrículo I	27.4	22.8	21.8	21.0	17.6	19.8	8.2	13.1

V_5 : % de volumen que recibe 5 Gy.; V_{10} : % de volumen que recibe 10 Gy.
 V_{15} : % de volumen que recibe 15 Gy.; V_{20} : % de volumen que recibe 20 G

En cuanto a la dosimetría del PTVpet, encontramos que la subclavia es la estructura que recibe en el mayor porcentaje de su volumen diferentes dosis de radiación, Que la aorta recibe 5Gy en el 84.9 de su volumen y 20Gy en el 42.4% de su volumen. Que a nivel de grandes cavidades la aurícula izquierda recibe 5Gy en el 88 de su volumen, 10Gy en el 82.7% de su volumen, 15Gy en el 77.4% de su volumen y 20Gy en el 33.6% de su volumen; seguida por la aurícula derecha con 5Gy al 88% del volumen y 20Gy al 38.2% de su volumen y el ventrículo derecho con 5Gy al 52% de su volumen y 20Gy al 18% de su volumen.

Tabla 34. V_5 , V_{10} , V_{15} , V_{20} de los OR en el PTVpet

Órgano	V_5 -%	DE	V_{10} -%	DE	V_{15} -%	DE	V_{20} -%	DE
Subclavia	91.1	14.5	89.4	14.8	86.8	15.3	76.2	20.0
Aorta	84.9	9.0	82.3	10.2	79.2	10.8	42.4	35.0
V.pulmonares	99.7	0.7	98.5	3.6	96.1	10.7	61.7	39.1
Vena cava	67.3	19.7	64.8	18.8	62.9	16.8	46.0	17.3
Aurícula D	71.6	32.5	66.9	32.3	61.9	31.7	38.2	28.9
Aurícula I	88.0	35	82.7	27.3	77.4	30.1	33.6	39.0
Ventrículo D	52.0	31.4	42.2	27.7	35.7	28.0	18.0	21.9
Ventrículo I	37.9	28.3	28.6	23.8	22.8	21.0	8.8	14.9

V_5 : % de volumen que recibe 5 Gy.; V_{10} : % de volumen que recibe 10 Gy.

V_{15} : % de volumen que recibe 15 Gy.; V_{20} : % de volumen que recibe 20 G

5.5.4. Comparación de los volúmenes de las estructuras cardíacas irradiados en la dosimetría de la PTVtac/PTVpet

En la tabla 35 se reportan los datos de las diferencias del porcentaje entre los volúmenes irradiados en la dosimetría de la PTVtac y PTVpet. Las estructuras cardíacas con mayor diferencia del volumen irradiado son la aurícula derecha e izquierda con una diferencia del 14.6% y 12% respectivamente, de volumen irradiado a 5Gy. En la dosis de 10Gy la mayor diferencia en el porcentaje de volumen irradiado son nuevamente aurícula derecha e izquierda con un 15.4%y11.5% de diferencia respectivamente. Las estructuras que presentan mayor diferencia en el porcentaje del volumen irradiado a 15 Gy son nuevamente las aurículas con 15% Y 11.8 % respectivamente seguidas por el ventrículo derecho con una diferencia de 9.1% y subclavia con 12%. Para 20 Gy la aurícula derecha y la subclavia so las estructuras que presentan mayor diferencia en el porcentaje del volumen irradiado con 9.7% y 21.4% respectivamente.

Tabla 35. Diferencias de volumen entre las estructuras cardíacas PTVtac/PTVpet

Órgano	V ₅ -%	V ₁₀ -%	V ₁₅ -%	V ₂₀ -%
Subclavia	11.4	12.3	12.0	21.4
Aorta	8.5	8.1	7.1	2.4
V. pulmonares	8.1	8.2	7.1	1.5
Vena cava	12.6	10.8	8.9	4.7
Aurícula D	14.6	15.4	15.0	9.7
Aurícula I	12.0	11.5	11.8	5.0
Ventrículo D	13.0	6.5	9.1	2.6
Ventrículo I	10.6	6.8	5.2	0.7

Al realizar el análisis estadístico (t para muestras apareadas) (tabla 36), encontramos que para las estructuras cardíacas las diferencias entre el volumen irradiado en el PTVtac y PTVpet, en los V₅, V₁₀ y V₁₅ son estadísticamente significativas solo para subclavia, vena cava y aurícula derecha y que en el V₂₀ solo existe diferencia estadísticamente significativa a nivel de subclavia. A nivel de ventrículos derecho e izquierdo, aurícula izquierda, aorta y vasos pulmonares, no hay diferencias estadísticamente significativas. Es decir con PTVtac o PTVpet no hay diferencias significativas en las dosis que reciben las grandes cavidades a excepción de aurícula derecha.

Tabla 36. P-valor de la prueba T-Test de muestras apareadas para valorar la diferencia entre los volúmenes PTV_{tac}/PTV_{pet} con el PTV coincidente.

Órgano	V ₅₋	V ₁₀₋	V ₁₅₋	V ₂₀₋
Subclavia	0.014	0.012	0.015	0.002
Aorta	0.081	0.090	0.139	0.679
V. pulmonares	0.112	0.124	0.228	0.855
Vena cava	0.006	0.015	0.022	0.164
Aurícula D	0.057	0.035	0.038	0.203
Aurícula I	0.143	0.159	0.164	0.518
Ventrículo D	0.105	0.099	0.181	0.611
Ventrículo I	0.114	0.228	0.326	0.829

5.6. Estado de la enfermedad y sobrevida

De los 22 pacientes que formaron parte de este estudio 19 (86.4%) se encuentran vivos, 1 paciente (4.5%) murió por progresión de la enfermedad y en 2 (9.1%) pacientes se desconoce su estado.

Durante el transcurso de la enfermedad neoplásica 16 (72.3%) pacientes se mantuvieron en remisión completa, 2 (9%) presentaron progresión local y 4 (18.2%) pacientes presentaron recidiva de la enfermedad después de remisión completa. Los sitios de la recidiva fueron en a mediastino en 1 caso, axilar izquierda en 1 caso y a abdomen en 2 casos. En el paciente que presento la recidiva axilar izquierda, la enfermedad no fue detectada al diagnóstico por TAC, por lo que no recibió tratamiento con RT, pero si fue detectada por PET. En cuanto al paciente con recidiva a mediastino, la zona de la recidiva fue detectada por PET y por TAC al diagnóstico. De los 3 pacientes con recidiva 2 (66.7%) recibieron un segundo tratamiento con RT a las áreas afectas.

6. Discusión

6.1 volúmenes blanco.

La mejoría en los tratamientos ha llevado a un incremento en las tasas de supervivencia en los pacientes pediátricos. Los individuos que sobreviven tienen el riesgo de desarrollar efectos tardíos al tratamiento antitumoral incluyendo a la cirugía, radioterapia o quimioterapia. Los efectos más temidos del tratamiento con radiaciones son las segundas neoplasias, el daño pulmonar y el cardiaco. Al mismo tiempo la RT como parte del tratamiento multimodal, es una importante estrategia para muchas neoplasias que se presentan en la edad pediátrica. La RT es importante para el control local de la enfermedad e incrementa las tasas de supervivencia libres de enfermedad. (65) La Oncología Radioterápica moderna ha progresado en tres direcciones fundamentales: el conocimiento de la biología molecular, la mejoría los índices terapéuticos y los avances tecnológicos. Dentro del conjunto de avances tecnológicos habría también que destacar la incorporación de las imágenes de tomografía axial computarizada (TAC), de Resonancia Magnética y de la tomografía por emisión e positrones (PET), así como las técnicas de fusión de imagen que permiten un mejor conocimiento anatómico pudiendo describir con mayor exactitud, el volumen tumoral, así como los órganos de riesgo que van a ser blanco de irradiación. La posibilidad de utilización de las imágenes de TAC, RM y PET ha permitido la realización de tratamientos muy conformados con protección de los tejidos sanos. La radioterapia actualmente está en un período de rápido desarrollo científico y clínico. Esto es en parte debido a la introducción de dispositivos que tienen el objetivo de mejorar y hacer más reproducible la aplicación del tratamiento con radiaciones externas, a través de numerosos avances tecnológicos como los aceleradores lineales con colimadores multiláminas, dispositivos de imágenes electrónicas, tomoterapia, radioterapia controlada por imagen, radioterapia por intensidad modulada (IMRT), y más aun los sistemas “gating” que han sido introducidos, permitiendo aplicar las radiaciones de una manera sincrónica con los

movimientos fisiológicos como la respiración o los movimientos cardiacos. (70) El objetivo del desarrollo de toda esta tecnología es escalar la dosis de radiación en el área del tumor, con una alta precisión y proteger el tejido normal. En otros casos como en la enfermedad de Hodgkin la finalidad no es escalar la dosis de radiación pero si la protección a los tejidos sanos para reducir los riesgos de toxicidad tardía; especialmente a corazón y pulmón. En lo concerniente a la delimitación del volumen blanco para RT, las imágenes anatómicas tienen limitaciones importantes como: la visualización del tumor basado en cambios de la densidad de los tejidos (TAC) o propiedades magnéticas (RM), o bien los cambios anatómicos y el realce del medio de contraste que no son necesariamente una característica específica del tumor. En los tejidos no tumorales se pueden observar cambios similares, que pueden ser debidos a condiciones patológicas como procesos inflamatorios, o estados post-tratamiento (cirugía, radioterapia, quimioterapia), mientras que los cambios biológicos no son influenciados por la morfología y no pueden ser representados por imágenes anatómicas. Las imágenes anatómicas tienen limitaciones para diagnosticar la extensión de la enfermedad, cuando el volumen del tumor aun no ha provocado cambios en la anatomía, o cuando los tejidos normales tienen densidades similares a las del tumor o propiedades magnéticas semejantes o un similar realce al del medio de contraste. Las imágenes anatómicas tampoco dan información acerca de algunas características biológicas importantes como hipoxia tumoral y proliferación. Posterior al tratamiento pueden persistir, cambios patológicos en la anatomía; como las cicatrices y las formaciones de tejido no vitales, donde las células tumorales dentro de estas formaciones pueden estar ya erradicadas. Con todas estas limitaciones, la TAC y la RM en algunas ocasiones son insuficientes para la delimitación del volumen blanco o para evaluar la respuesta a tratamiento. La discrepancia entre el uso de muy sofisticadas y costosas técnicas desarrolladas para aplicar la RT con alta precisión y la inexactitud en la

delimitación de la masa tumoral o en la definición de la respuesta a tratamiento; crean una situación paradójica. El esfuerzo para aplicar la dosis exacta en volumen blanco delineado, no esta justificada si no es posible definir este volumen, igualmente con una alta precisión. El posible beneficio de integrar un método biológico de imagen como la PET en la delimitación de los volúmenes a irradiar es su mayor sensibilidad y especificidad en el tejido tumoral en comparación con la TAC o RM. En la planificación de radioterapia, además de la localización y delimitación del tumor, la imagen biológica puede auxiliar a los radioterapeutas a definir los sub-volúmenes del tumor biológicamente interesantes, integrarlo al GTV y entonces aplicar altas dosis de RT. (71) En este contexto, se ha asumido que las imágenes de PET pueden ayudar a la delineación del tumor. El valor de la ^{18}F FDG-PET/TAC en la delineación de los tumores aun es discutible y un factor importante es que los estudios de la ^{18}F FDG-PET y la TAC de planificación son conceptualmente diferentes la PET proporciona información metabólica y la TAC información anatómica. Un segundo factor es que la TAC produce imágenes virtuales instantáneas mientras que la PET produce una imagen más prolongada, la cual registra el movimiento del tumor durante la respiración. Otras diferencias adicionales son la resolución espacial (la resolución espacial de TAC es aproximadamente 30 veces mas aguda que la del PET). Por otra parte el significado biológico de la captación de ^{18}F FDG no es bien conocido algunos reportes contradictorios correlacionan la captación con el tiempo de duplicación celular, proliferación celular, flujo sanguíneo tumoral, densidad de los vasos intratumorales e hipoxia (72).

Las imágenes de PET se han utilizado en la planificación de radioterapia principalmente en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), aunque también existen estudios en pacientes con otros tipos de cáncer como linfomas, y neoplasias de cabeza y cuello. (73) La experiencia en el empleo de la PET para la delimitación de los volúmenes de

tratamiento es limitada. La mayor casuística del uso de la PET en la planificación del tratamiento de RT es en NSCLC en donde estudios clínicos y meta-análisis han mostrado la superioridad de ^{18}F FDG- PET sobre los métodos tradicionales de imagen para la estadificación y pronóstico clínico de esta neoplasia. El uso de ^{18}F FDG -PET en el NSCLC llevo a la idea de integrar los datos dentro de la planificación de RT y el motivo principal de esta idea fue la evidente superioridad de ^{18}F FDG-PET en el diagnóstico de NSCLC, sin embargo la exactitud de ^{18}F FDG-PET no es del 100% (85-90%) y este hecho debe ser considerado en los conceptos clínicos de la delimitación de volúmenes basados en PET.

Más de 20 estudios con 600 pacientes han mostrado que el uso de las imágenes de ^{18}F FDG-PET en la planificación de RT en NSCLC puede tener ventajas para el paciente, las principales ventajas son: una mejor cobertura del tumor primario y protección de los tejidos sanos. En este contexto es interesante que los volúmenes blanco que se han delimitado basados en ^{18}F FDG-PET pueden ser más pequeños y/o más grandes comparados con los volúmenes blanco delimitados por TAC. Sin embargo los estudios basados en los datos quirúrgicos acerca de la especificidad de ^{18}F FDG-PET para la estadificación del tumor, han sugerido que los volúmenes tumorales basados en ^{18}F FDG-PET son más exactos que los basados en la TAC. En la literatura se han reportado diferentes porcentajes (20-100%) de cambios en los volúmenes planificados en base a ^{18}F FDG-PET, estos cambios conciernen a varios parámetros en el proceso de planificación (tamaño de campos, GTV, CTV, PTV, probabilidad de complicaciones en el tejido normal, etc.) y son producidos principalmente por dos factores: la habilidad de distinguir tejido pulmonar colapsado (atelectasia) y la mayor exactitud de la ^{18}F FDG-PET para la estadificación de ganglios linfáticos en comparación con la TAC. (73) Greco y cols realizaron una revisión acerca del impacto de la PET en la delimitación de volúmenes en NSCLC, encontrando que con PET hay una mayor exactitud en la delineación de los volúmenes. Esta exactitud se origina por cambios

significantes en el GTV de pacientes con atelectasia y por la incorporación al GTV de ganglios positivos por PET, no detectados por TAC. En otro aspecto parecer ser que aunque la variabilidad inter-observador esta presente aun después de la delineación de los volúmenes blanco con PET, esta es menor que cuando se delimita con TAC. Finalmente la planificación con PET puede proporcionar mejoría en la tasa terapéutica comparada con la planificación convencional con TAC ya que la cobertura del volumen a irradiar es mejor y frecuentemente se reducen los volúmenes blanco, incrementando las probabilidades del control tumoral, escalando dosis y restringiendo la radiación a los tejidos normales. (74).

En EH se ha demostrado que la PET es significativamente más exacta para la estadificación y evaluación de la respuesta de la enfermedad al tratamiento, en comparación con los métodos de imagen comúnmente utilizados. Los datos de las imágenes de PET cada vez más se están incorporando dentro de los procesos de planificación del tratamiento de radioterapia y su uso se esta incrementando en pacientes seleccionados. La PET puede influir en la delineación de los campos de RT de los pacientes con EH, al detectar pequeños ganglios que son negativos a actividad tumoral por criterios de imagen o bien por demostrar enfermedad en sitios donde las lesiones que captan poco contraste limitan la eficacia de la TAC. (75) A pesar de estos conocimientos los estudios disponibles sobre el rol de la ^{18}F FDG-PET en la definición del volumen a irradiar en pacientes con EH son limitados. Ahora bien cuando la planificación del tratamiento de radioterapia se realiza con una técnica 2D y se utilizan campos extensos, lo esperado es que el impacto de ^{18}F FDG-PET no sea de importancia, pero si se utiliza la radioterapia conformada sobre el volumen tumoral, como se realiza de manera general en los pacientes pediátricos, entonces se espera que los cambios debidos a ^{18}F FDG-PET puedan ser mayores. (73)

Lee y cols realizaron un estudio con el objetivo de reducir la subjetividad en la determinación de los campos de tratamiento de radioterapia, al comparar las imágenes de la enfermedad en la TAC y la ^{18}F FDG-PET diagnóstica, y para evaluar como afecta la ^{18}F FDG-PET la planificación del tratamiento de radioterapia, para lo cual analizaron 17 estudios de TAC y ^{18}F FDG-PET/TAC de 15 pacientes con linfoma. Todas las imágenes de TAC y PET fueron transferidas al sistema de planificación de tratamiento Pinnacle. De acuerdo a los hallazgos de la TAC se delimito el GTV y se le llamo GTVtac. En base al GTVtac se realizo la planificación del tratamiento de radioterapia que se aplico a los pacientes. Por lo menos un año después, las imágenes de la ^{18}F FDG-PET fueron nuevamente analizadas e integradas manualmente a la TAC del diagnóstico. Las imágenes visualizadas en la ventana jugaron un rol importante al contornear las imágenes de medicina nuclear. Con el objetivo de lograr un “matching” pulmonar lo más exacto posible entre la TAC y la PET antes de contornear los volúmenes de mayor captación; para cada paciente se realizaron ajustes específicos en la ventana de las imágenes visualizadas. Los volúmenes del GTV ya delineados sobre la TAC fueron llamados GTVtac y los volúmenes delineados sobre la PET fueron llamados GTVpet. Se Observo que en 10/17 estudios la PET fue positiva, en 1/17 la PET y la TAC fueron negativas y en 6/17 el estudio fue negativo en PET pero positivo en TAC. El volumen promedio y el rango del GTVtac (29.4cm^3 y $0-367.2\text{ cm}^3$) fue mayor que la del GTVpet (7.9 cm^3 y 61.7 cm^3). En los 6 estudios negativos a PET y positivos a TAC el rango del GTVtac fue de 13.5 a 367.2 cm^3 . En la planificación del tratamiento se realizaron campos AP/PA con bloques de plomo para reducir la dosis de radiación a pulmón. El bloque de plomo y el borde inferior del campo fueron determinados utilizando la información de las tomografías y películas del simulador. La longitud lateral y el borde inferior del tumor tanto del GTVtac como del GTVpet fueron medidos. El borde lateral del tumor se determino tomando la distancia

entre el límite izquierdo y derecho. Los resultados mostraron que el promedio de la longitud lateral de la enfermedad fue similar en el GTVtac y GTVpet. Sin embargo en 4/10 pacientes se observaron diferencias mayores de 3cm (El GTVpet fue menor al GTVtac en 3 casos). En cuanto al borde inferior se encontró; que en general el límite del borde inferior del GTVtac rebaso el límite del borde inferior del GTVpet. En 6/10 casos la diferencia entre los dos límites fue menor de 2 cm y dado que el margen de precisión y exactitud fue determinada en aproximadamente 1.5cm, los resultados asumieron que la extensión fue igual en ambos estudios. En 2/10 casos el límite del borde inferior GTVtac rebaso por 3cm el borde inferior del GTVpet. En 2 casos el borde inferior del GTVtac sobrepaso en 12 y 14.4 cm el borde inferior del GTVpet. Con los resultados obtenidos reportan: 1) que al agregar la información de ^{18}F FDG-PET; se confirmó la extensión inferior de la enfermedad por TAC en el 60% de los casos; disminuyendo así la subjetividad en la planificación de la RT a tórax, 2) que en el 20% de los casos la ^{18}F FDG-PET mostró una gran diferencia en el límite del borde inferior por lo tanto se disminuyó la extensión inferior del campo y 3) que en el 40% de los casos se observaron diferencias en la extensión lateral de la enfermedad. Por lo que ante los resultados obtenidos concluyen que la información de ^{18}F FDG-PET puede influir en la planificación del tratamiento de RT. (76) Hutchings y cols realizaron un estudio con 30 pacientes con EH estadios I y II con un promedio de edad de 35.8 años tratados con el protocolo del grupo nórdico de linfoma. Los pacientes con EH de predominio de linfocitos nodulares (NLP) y sin factores de riesgo fueron tratados solamente con RT a campos afectos (IFRT). Pacientes con NLP y factores de riesgo recibieron 4 ciclos quimioterapia seguida por IFRT. Los pacientes con EH clásica sin factores de riesgo, recibieron dos ciclos de quimioterapia seguida por IFRT, los pacientes con EH clásica con uno o más factores de riesgo recibieron 4 ciclos de QT seguida por IFRT. La RT inicio entre 21 y 28 días después de finalizar la última dosis de

quimioterapia. Antes del inicio de la quimioterapia, la extensión inicial de la enfermedad fue determinada por un médico radiólogo y un radio-oncólogo, tomando como base los resultados del examen clínico y la TAC de estadificación, pero ciegos a la ^{18}F FDG-PET. En las guías Nórdicas; en el tratamiento de IFRT se irradia el volumen del tejido contenido en la región anatómica, donde hay EH detectable antes de quimioterapia, a excepción de masas en el área mediastinal y paraaórtica, en las cuales hay reducción posterior a quimioterapia. Aquí los márgenes laterales son delimitados en la anomalía residual, reduciendo la irradiación a pulmones y corazón. Al volumen inicialmente afecto se le dio un margen de 3 cm para formar el CTV, a excepción del mediastino e hilios pulmonares, donde el margen lateral es de 1 cm del borde postquimioterapia. Para el PTV se aplicaron los márgenes recomendados por la ICRU-50. El PTV fue tratado a una dosis total de 30.6 Gy y un boost de 5.4 Gy se aplicó solo si posterior a quimioterapia persistían anomalías. Un año posterior al diagnóstico y/o al completar el tratamiento asignado, se realizó la fusión de imágenes PET/TAC. Las imágenes de la fusión fueron analizadas por un médico nuclear, un radiólogo y un radio-oncólogo. Las imágenes de PET se evaluaron usando lecturas cualitativas, el SUV y otras medidas cuantitativas no fueron utilizadas. Basados en la información de la PET diagnóstica se delimitó nuevamente el volumen tumoral. Para la delimitación del CTV y PTV se siguieron los parámetros del Grupo Nórdico e ICRU respectivamente, con las modificaciones ya comentadas. Los resultados reportan que en 20 de 30 pacientes no hubo cambios notables en la delimitación y el curso de RT no hubiera sido afectado por PET/TAC. En 10 Pacientes, la delimitación pudo haber sido cambiada por PET/TAC, produciendo cambios en los campos de radiación. En 7/10 pacientes se encontraron focos de actividad de la enfermedad fuera del volumen delimitado por TAC. En estos casos PET/TAC pudo haber incrementado el volumen irradiado. Se reportan también 2/10 casos en los cuales el volumen por PET/TAC disminuyó en

volumen de irradiación y 1 paciente que tuvo enfermedad en Bazo por lo que paso de estadio IIB a IIIB, modificando el plan de tratamiento. (67).

En pacientes con EH generalmente la RT se aplica posterior al tratamiento sistémico con quimioterapia. Este punto es un tema controversial en la planificación y delimitación de volúmenes a irradiar, ya que la EH es radiosensible y posterior a la aplicación de quimioterapia generalmente se encuentran cambios de importancia en el volumen tumoral. El consenso general indica que la delimitación de volúmenes se debe de realizar en base a los estudios diagnósticos, pero realmente no hay estudios que analicen este aspecto.

Uno de los estudios realizados por Girinsky y cols se realizo con el objetivo de evaluar: 1) papel de la ^{18}F FDG-PET en la planificación del tratamiento de RT y 2) las diferencias metabólicas entre la PET de estadiaje y la PET de evaluación al finalizar el tratamiento de quimioterapia. El estudio se realizo en 30 pacientes con EH en estadios tempranos Todos los pacientes contaron con estudios de PET/TAC de estadiaje y al finalizar el tratamiento sistémico. Todos los pacientes recibieron quimioterapia antes de la RT. Dos pacientes quienes inicialmente fueron considerados con EH en estadios temprano por TAC, al realizarse la ^{18}F FDG-PET se encontraron con enfermedad avanzada. Estos pacientes continuaron en el estudio y solo se valoro el área supradiafragmática. La radioterapia fue aplicada de acuerdo a las guías EORTC-GELA (involved nodal). La TAC de planificación de RT fue realizada con medio de contraste al finalizar el tratamiento sistémico. Las imágenes de los estudios realizados pre y post quimioterapia fueron transferidas al sistema Imago en donde se realizo una integración de imágenes. Antes de que se fusionaran las imágenes se evaluaron por separado los datos de la ^{18}F FDG-PET y la TAC de estadiaje La delineación de los volúmenes tumorales se realizo por dos radiooncólogos. Se delimitaron los volúmenes tumorales pre y postquimioterapia en base a los estudios de TAC (GTV1). En los estudios de la ^{18}F FDG-PET pre y post-tratamiento se delimitaron los volúmenes

GTV2. La delimitación de los GTV2 se realizó por segmentación automática, tomando como base los umbrales determinados para el contorno de ganglios cervicales. Las tasas de regresión en los volúmenes tumorales de TAC (información anatómica) y la tasa de regresión de las áreas positivas en ^{18}FDG -PET (información metabólica) fueron calculadas. Con respecto al papel de la PET en la planificación de RT se encontró que el GTV basado en TAC fue significativamente mayor al GTV basado en PET ($p = 0.001$). Que la ^{18}FDG -PET detectó ganglios positivos no detectados por TAC en el 36% de los pacientes. En cuanto a las diferencias metabólicas entre los volúmenes tumorales por PET pre y postquimioterapia, se encontró que la información metabólica, obtenida de la ^{18}FDG -PET prequimioterapia fue significativamente modificada en la ^{18}FDG -PET postquimioterapia. ($p = 0.0007$). Interesantemente, también las tasas de reducción entre el volumen pre y postquimioterapia basados en TAC, fue similar a la reducción encontrada en los estudios de PET (media de 68% y 67% respectivamente). Otro hallazgo fue que en promedio solo el 25% del volumen anatómico fue PET positivo. Esto significa que aproximadamente el 75% de la masa tumoral no habría sido visualizada si solo se hubiera realizado la ^{18}FDG -PET. En otras palabras, las masas anatómicas y las áreas metabólicas son igualmente quimiosensibles. (72) Los hallazgos de este estudio son intrigantes ya que pueden sugerir que en EH puede haber tejido que capta ^{18}FDG en algunas áreas y que no capta en otras en un mismo paciente, y que ambas áreas son igualmente quimiosensibles. Esto significaría también que la PET/TAC prequimioterapia y no solo una PET pre-quimioterapia, es necesaria para la planificación del área afectada inicial. (72, 77)

Aunque en los pacientes adultos existe más información acerca de la utilización de la PET en la planificación del tratamiento de radioterapia, que en pacientes pediátricos y los estudios reporten que el uso de la PET es mejor en la detección biológica de la actividad

tumoral, aun es controversial si con este hecho se debe asumir que también es mejor para la delineación de los volúmenes blanco.

En pacientes pediátricos con EH el tratamiento con radioterapia en estadios tempranos de la enfermedad es con dosis bajas de radiación y la tendencia es reducir el uso de RT; con el objetivo de disminuir efectos secundarios a largo plazo. La utilidad de la PET/TAC en la planificación de radioterapia en los pacientes pediátrico aun no se ha definido. Y no hay estudios sobre el uso de la PET/TAC en la planificación de radioterapia. Solo Krassin y cols en un reporte de caso; analizaron la situación de una adolescente de 14 años de edad con EH IIA variedad esclerosis nodular con enfermedad bilateral supraclavicular mediastinal e hiliar bilateral. Quien posterior a 8 semanas de QT presento una respuesta parcial en mediastino e hilios, objetivada por TAC. La PET revelo resolución de la actividad en mediastino superior. La QT sistémica fue terminada y se procedió a la aplicación de RT. La planificación del tratamiento de RT resulto en el convencional “manto”. Se examinaron tres posibilidades potenciales de tratamiento de RT con la incorporación de PET: 1) utilizar en el campo de tratamiento una dosis de 2.5 Gy. 2) utilizar una dosis de 1.5 Gy en las áreas en las que el PET reporto respuesta completa posterior a tratamiento sistémico (campo estándar) y una dosis adicional de RT a las zonas de captación del PET hasta llegar a una dosis de 2.55 Gy (campo reducido) y 3) la posibilidad de eliminar el tratamiento de radioterapia a las áreas con respuesta completa por PET a pesar de los hallazgos de la TAC y aplicar radiación a 2.5 Gy solo a las áreas positivas por PET. Concluyendo que la utilización del PET en el tratamiento de las neoplasias pediátricas tiene el potencial para modificar el manejo en los niños con cáncer y que EH solo es un ejemplo de como el PET puede ser integrado dentro de la planificación del tratamiento de radioterapia (60).

Nosotros realizamos un estudio en 22 pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin en diferentes estadios (II-IV). La edad promedio fue de 15 años (12-20). Los 22 pacientes recibieron tratamiento sistémico neoadyuvante a la RT, por lo que la planificación del tratamiento de radioterapia se realizó posterior a recibir tratamiento sistémico. Ya que en la actualidad la modalidad de tratamiento combinada es el estándar en el manejo de la EH en pediatría, es claro que en la TAC de planificación de RT y los estudios de imagen al diagnóstico generalmente representarían volúmenes diferentes. Specht refiere que para la delimitación precisa de los volúmenes a irradiar en EH, es necesario la realización de estudios pre y postquimioterapia y que el objetivo del tratamiento de RT es delimitar el volumen tumoral antes del tratamiento sistémico, pero las estructuras normales, que antes fueron desplazadas por los ganglios afectados no deben ser incluidas en el volumen de tratamiento. Girinsky y cols en la guías de delimitación de volumen “node involved” propuesto por la EORT-GELA sugieren que la delineación del CTV postquimioterapia a nivel de mediastino se debe realizar en base al estudio de estadificación inicial, pero no exceder los márgenes laterales del mediastino a excepción de la existencia de ganglios afectados residuales presentes en la TAC de planificación (69). Hutchinson de acuerdo a las guías Nórdicas del grupo de linfomas, delimita el volumen tumoral en base a los estudios prequimioterapia a excepción de mediastino y región paraaórtica donde se delimita el volumen residual postquimioterapia (67). En nuestro estudio la delimitación de los volúmenes a irradiar se basó en los estudios de imagen de estadificación y al igual que los autores citados, a nivel de mediastino se disminuyeron los márgenes laterales de acuerdo al estado de la enfermedad postquimioterapia con el objetivo de proteger tejidos sanos como corazón y pulmones. En el sentido cráneo-caudal se respetaron los límites de la enfermedad al diagnóstico.

Al realizar la delimitación de los volúmenes blanco en base a la PET/TAC (PTVpet) de estadiaje y compararlos con los volúmenes delimitados en base a la TAC diagnóstica (PTVtac) Se encontró que en 6 de los 22 pacientes el porcentaje de la diferencia de volumen fue menor del 10% por lo que los volúmenes blanco tanto en el PTVtac como en el PTVpet permanecieron iguales. Estas diferencias en el volumen del menos del 10% pudieron haber sido causada por la variabilidad interobservador. En 6 (27.3%) pacientes el volumen del PTVpet fue menor al volumen de PTVtac y 10 (45%) el volumen de la PTVpet fue mayor al volumen en PTVtac (en más del 10%). También se encontró que en 8 (36.4%) pacientes la PET/TAC detecto enfermedad fuera de los volúmenes blanco de la PTVtac. Si consideramos que en nuestra muestra incluimos estadios III y IV, podemos decir que los datos sobre la modificación de los volúmenes en función de la delimitación por TAC o por PET es comparable a la reportada por otros autores.

En nuestro estudio hemos analizado el volumen en cm^3 de los PTVtac y PTVpet de una manera general incluyendo a todos los pacientes, inclusive a los que presentaron una diferencia de volumen menor del 10% (asumida como una variación interobservador) El promedio del volumen del CTV y el PTV planificados por TAC fue de 330.3 cm^3 y 501.4 cm^3 respectivamente y para la planificación con PET/TAC los volúmenes fueron de 470 cm^3 para el CTV y 644.8 cm^3 para el PTV. Las diferencias entre los volúmenes delimitados por PTVtac y PTVpet fueron estadísticamente significativas, siendo mayores en el PTVpet. Al realizar el análisis de cada paciente se observo que en los pacientes con PTVpet mayor al PTVtac los porcentajes en la diferencias del volumen variaron entre un 20% hasta un 80% lo que condiciona la significancia estadística entre las diferencias del PTVtac y PTVpet. Con los resultados obtenidos en la planificación del tratamiento de RT en base a la PET/TAC, el tratamiento de radioterapia hubiera sufrido modificaciones, en los pacientes con mayor volumen del PTVpet y en los pacientes en los que la PET/TAC

encontró enfermedad fuera del campo de tratamiento del PTVtac. Nuestro estudio concuerda con los resultados reportados por Hutchinson y Lee en. Es decir en los tres estudios el uso de la PET/TAC en la planificación del tratamiento de RT causa modificaciones en los volúmenes blanco al compararla con las planificaciones de tratamiento realizadas en base al TAC.

Los pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin en estadios tempranos logran una supervivencia libre de enfermedad a 5 años superior al 90% en un tratamiento de modalidad combinada por lo que la tendencia es buscar disminuir la incidencia de los efectos secundarios a tratamiento que se presentan a largo plazo. El pronóstico de los pacientes con enfermedad en estadios avanzados, ha mejorado substancialmente con la intensificación de la quimioterapia, pero el uso de la RT en el tratamiento de estos pacientes continua siendo una opción de tratamiento controversial. En el protocolo Alemán HD-DAL 90, los pacientes con riesgo intermedio recibían 2 ciclos de quimioterapia con OPPA o OEPA y los pacientes con riesgo alto recibían adicionalmente 2 o 4 ciclos de COPP. Todos los pacientes recibieron RT entre 20 y 35 Gy a los campos afectos (IFRT), incluyendo pacientes con estadio III y IV de la enfermedad. La SLE a 5 años en el grupo de riesgo intermedio y alto riesgo fue de 93% y 85% respectivamente. En el protocolo subsecuente HD-95, en el cual se utilizó la misma quimioterapia pero se omitió radioterapia en los pacientes que presentaron respuesta completa. La SLE para el grupo de riesgo intermedio y alto fue de 91% y 84% respectivamente. Es notable que el uso de RT en el tratamiento de pacientes pediátricos con estadios avanzados de la enfermedad, difiere substancialmente de la práctica usual en los adultos. En el protocolo HD-95 para estadios avanzados los pacientes recibieron IFRT y tuvieron una SLE significativamente mejor que los que no recibieron RT. En el protocolo 5942 del CCG (Children Cancer Group), la aplicación de IFRT fue asociada a una mejoría del 11%, 5% y 12% en la SLE a 3 años en

EH de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente. La RT (IFRT) en los pacientes pediátricos permanece como un componente controversial en el tratamiento de los pacientes con riesgo intermedio y alto de la enfermedad. Esto en contraste con los adultos en quienes el tratamiento con IFRT no ha reportado beneficios en los pacientes con enfermedad avanzada. Alcanzando la Remisión completa solo con quimioterapia. (27)

Los estudios sobre la planificación de RT con ^{18}F FDG-PET se han realizado en pacientes con Enfermedad de Hodgkin con estadios tempranos (I-II). En general estos estudios reportan que con la ^{18}F FDG-PET en la planificación del tratamiento de RT los volúmenes a tratar son menores que los volúmenes de tratamiento planificados con TAC. Este es un punto que llama la atención en nuestro estudio; en el que el promedio del volumen planificado por PET/TAC fue estadísticamente significativo (mayor) al volumen planificado por TAC, pero deberemos tener en cuenta que los pacientes con enfermedad avanzada (III y IV) constituyeron el 59% de los casos, por lo tanto el hecho de que nuestros pacientes presentarán grandes volúmenes tumorales, puede ser la causa de la diferencia entre nuestros resultados y los reportes de otros estudios. Otro factor a considerar en las diferencias de los volúmenes PTV_{pet} y PTV_{tac} (estadísticamente significativas) es que en nuestro estudio a diferencia de otros estudios la delimitación del GTV_{pet} se realizó en base a las zonas de hipercaptación de la PET diagnóstica y las masas anatómicas de la TAC.

En nuestro estudio también se realizó una evaluación de las áreas coincidentes y no coincidentes entre los volúmenes del PTV_{tac} y PTV_{pet}. Encontrando que del 100% del volumen delimitado por TAC, solo el 74.6% (volumen coincidente del PTV_{tac}) fue detectado por la PET y un 25.4% (volumen no coincidente) no fue detectado por la PET pero si por TAC. En cuanto a la PET del 100% del volumen detectado como positivo a enfermedad, el 57.4% (volumen coincidente del PTV_{pet}) también fue detectado por TAC,

pero el 42.6% (volumen no coincidente) del volumen positivo por PET no fue detectado por la TAC. Estas diferencias fueron significativamente diferentes ($p = 0.001$) y también e influyeron en los campos de tratamiento y dosis de radiación a tejidos sanos.

Mcmanus y cols en el reporte de la IAEA sobre el uso de PET y PET/TAC en la planificación de RT, se refiere que en los linfomas en estadios tempranos la tendencia en el tratamiento de RT es a irradiar el “involved node” y que el uso de la PET en la delineación de los campos de radioterapia se está incrementando, que la ^{18}F FDG-PET es significativamente más exacta para la estadificación y evaluación de la respuesta al tratamiento en enfermedad de ambos linfomas. Que la ^{18}F FDGPET/TAC influye en la planificación de la RT, a causa de su exactitud en identificar ganglios y metástasis a distancia, y que el no incluir lesiones positivas a ^{18}F FDG en los campos de RT, que no son detectados por la TAC y que podrían llevar a una recaída de la enfermedad, sugiriendo el uso de la PET en la planificación del tratamiento de RT. (76)

Por otra parte la determinación del volumen tumoral desde las imágenes de ^{18}F GPET es un paso crítico. Existen métodos cualitativos y cuantitativos para determinar los volúmenes tumorales. En nuestro estudio al igual que el de Hutchinson y Lee, el contorno del volumen tumoral se realizó con un método cualitativo basado en la concentración de la ^{18}F FDG en las imágenes. En cada paciente, las imágenes de PET se analizaban variando su saturación, triangulando con las imágenes fusionadas y comparando con las masas anatómicas.

Un método cuantitativo para medir la acumulación de FDG en los volúmenes tumorales se realiza con el valor de captación estandarizado (SUV) en los sistemas de planificación de RT y o PET (71) La estimación máxima del SUV en una lesión puede llegar a ser útil para distinguir entre tejidos malignos y benignos por lo que los contornos del SUV han sido comúnmente utilizados para intentar definir el tumor en la planificación de RT. Algunos

autores emplean el porcentaje del pico máximo de concentración, mientras que otros recomiendan valores de SUV absolutos. Sin embargo el valor de SUV puede ser no confiable y puede dar problemas de exactitud y reproductibilidad. Por si mismo un valor de SUV puede ser inadecuado para la planificación de RT (75). Hong y cols realizaron un estudio en pacientes con NSCLC para estandarizar la correlación de los niveles del valor del SUV de la ^{18}F FDG-PET en ventana de la TAC. Ingresaron a este estudio 19 pacientes con NSCLC, a quienes se les había realizado una PET y una TAC. Para este estudio se desarrollo un método de estandarización del SUV dentro del software de la TAC de planificación y se determino un factor de escala determinado por la sensibilidad en la detección de la PET, convirtiendo el conteo de voxel a la actividad por gramo en el tejido, posteriormente los niveles de SUVs fueron correlacionado con los ventana de la TAC y se analizaron las diferencias en el GTV basado en la TAC. y las regiones con SUV en PET ≥ 2.5 , y con un 40% de SUV máximo. Concluyendo que al utilizar un método de correlación de los niveles de los umbrales de SUV con la ventana de la TAC, se obtienen datos más exactos en los estudios de la PET/TAC permitiendo una mejor delimitación del tumor. Sin embargo el camino óptimo para incorporar el umbral del SUV al contorno del GTV depende del SUV máximo del tumor y su volumen. Y debido a la heterogeneidad y amplia variabilidad en los volúmenes obtenidos al usar un SUV máximo de 40%, para la planificación del tratamiento de radioterapia en pacientes con NSCLC se recomienda utilizar áreas de SUV ≥ 2.5 y la ayuda de un médico especializado en la interpretación de PET. (78). Hoch y cols realizaron un estudio para correlacionar el SUV de la PET con la talla de especímenes patológicos en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. 18 pacientes con cáncer de cabeza y cuello estadios II-IVB, con 27 tumores y quienes fueron evaluados con PET y TAC post quirúrgicamente fueron seleccionados para este estudio. Varios umbrales de SUV fueron examinados y analizados, incluyendo el SUV que da el software

por defecto (SUVdef), la ventana de las imágenes visualizadas por 1 desviación estándar de máximo (SUV-1SD), el valor de corte de 2.5 o más(SUV 2.5) y 40% o un máximo mayor de captación. Encontraron que la PET identifico 5 tumores no vistos en TAC, que la sensibilidad del PET para identificar el tumor primario fue del 94% (17/18) y que la sensibilidad de la PET para estadificar el cuello fue de 90% (9/10), mientras que la especificidad fue de 78% (7/9). Reportaron que el método del SUV de 2.5 sobreestimo el volumen del tumor, mientras que el SUVdef y SUV-1SD subestimaron el tamaño del tumor. y que el método del SUV del 40% parece ofrecer mayor exactitud en la extensión del tumor (79). Los resultados acerca del umbral del SUV para determinar el tamaño de una lesión tumoral aun son contradictorios, no hay un consenso que determine cual es el valor de SUV a utilizar en linfomas, por lo cual en nuestro estudio no se utilizo el umbral SUV para la delimitación de los volúmenes tumorales., como ya se ha comentado se utilizo un método cualitativo en el cual la zonas de hipercaptación por PET se corroboraban con la masa anatómica de las imágenes de TAC.

6.2. Órganos de riesgo

La aplicación de la radioterapia también afecta a los tejidos normales. Muchos investigadores han desarrollado métodos para describir la toxicidad de los tejidos normales causada por la RT. Para cada estructura critica, la probabilidad de complicaciones del tejido normal ha sido calculada por la distribución de dosis no homogéneas en el órgano de interés.(80)

En la práctica clínica el esfuerzo de la radioterapia oncológica es irradiar efectivamente un tumor y las áreas sospechosas de enfermedad subclínica, limitando la dosis a los tejidos normales. En 1991, Emami y cols publicaron un artículo en el cual la dosis de tolerancia de

los tejidos normales a la radiación fue exhaustivamente revisada. En este artículo el riesgo del 5% de desarrollar complicaciones durante 5 años (TD5/5) y el 50% del riesgo de presentar complicaciones en 5 años (TD50/5) fue reportada en función del volumen de tejido normal irradiado. (1/3, 2/3/ o todo el volumen). Estas dosis de tolerancia fueron basadas en una revisión de la literatura y en la opinión de expertos. Dentro de las pasadas dos décadas la planificación tridimensional inicio a ser el estándar permitiendo a los clínicos mayor exactitud para cuantificar el volumen que recibe determinada dosis.

Hay un espectro de variables que confunden y pueden impactar sobre la tolerancia de los tejidos normales. Ampliamente estas pueden ser clasificadas como de tratamiento (dosis total, fraccionamiento, tiempo de tratamiento, energía, volumen, uso o no de quimioterapia concomitante, protectores radiológicos u otros modificadores biológicos) huésped (condiciones de co-morbilidad, edad, respuesta del huésped a la radiación), órgano (estado pre-irradiación, compromiso o pérdida, desarrollo de toxicidad aguda severa, variación regional de la radiosensibilidad dentro del órgano), o variables relacionadas al tumor (infiltración a tejidos normales, respuesta a tratamiento). De hecho el concepto de tolerancia de los tejidos normales es complicada y el juicio de un clínico “educado” es de vital importancia.

En pulmón varios parámetros han sido usados para predecir la neumonitis por radiación en adultos, incluyendo V_{10} - V_{30} (Volumen que recibe 10- 30 Gy), dosis media pulmonar (DMP), dosis pulmonar efectiva (V_{eff} : volumen del pulmón que puede ser uniformemente irradiado a una dosis de referencia para resultar en un riesgo similar de neumonitis). Un análisis en los países bajos en colaboración con la Universidad de Michigan, sugieren que es más predictivo el uso de DMP, que los vs. (volúmenes del órgano que son irradiados a dosis determinadas). Sin embargo los Vs tienden a ser más predictivos cuando la DPM excede los 20 Gy. En pacientes tratados solo con radiación en el Memorial se encontró un

significativo aumento en el riesgo de presentar toxicidad pulmonar grado ≥ 3 con un V_{25} de 30%, y toxicidad grado $> 3-4$ con un V_{25} de $> 30\%$ ($p = 0.04$). En estudios subsecuentes del mismo grupo, las variables significativas para predecir toxicidad pulmonar ≥ 3 incluyeron DMP, en el rango de V_5 a 40 para todo el pulmón, V_5 a 40 para el pulmón ipsilateral y V_5 a 50 para el pulmón inferior. El rango de V_5 a 20. Los investigadores de la universidad de Washington, encontraron que el riesgo de toxicidad neumonitis grado ≥ 2 , se correlaciona significativamente con el V_{20} con una incidencia a 2 años de 36% vs. 13% vs. 7% vs. 0% cuando el V_{20} fue $> 40\%$, 32% a 40%, 22% a 31% y $< 22\%$ ($p = 0.0003$), respectivamente. Un estudio Japonés de pacientes tratados con quimiorradioterapia encontraron que a 6 meses un riesgo de neumonitis por radiación grado ≥ 2 fue de 85%, 51%, 18.3% y 8.7% ($p = 0.0001$) con un V_{20} de $\geq 31\%$, 26% a 30%, 21% a 25% y $\leq 20\%$ del volumen, respectivamente.

Factores biológicos específicos del huésped tienen un gran impacto en la tolerancia pulmonar a las dosis de radiación. Hay individuos que pueden tener predisposición a desarrollar cambios inflamatorios que progresan a fibrosis más que a otras formas reversibles de inflamación. La toxicidad pulmonar tardía, como fibrosis y/o cambios en la perfusión, pueden impactar en la función pulmonar. Un estudio sugiere que la perfusión disminuye 1% por Gy y que los cambios se manifiestan a pocos meses de la irradiación.

(80,81)

Con respecto al corazón son limitados los estudios especificando parámetros dosis-volumen para predecir la toxicidad cardíaca tardía. En un estudio en Estocolmo usaron el modelo de la probabilidad de las complicaciones en los tejidos sanos para predecir la toxicidad cardíaca tardía en mujeres tratadas por cáncer de mama. En este modelo la TD50 fue optimizada a un valor de 52Gy al miocardio. Un 5% de exceso de riesgo en la mortalidad cardíaca a 15 años se asoció con dosis miocárdicas de aproximadamente 30

Gy. El mismo grupo uso un análisis similar para evaluar el riesgo cardiaco en pacientes con EH. Los pacientes fueron estratificados en dos grupos: con V38 de > 35% y con V38 de < 35%. El exceso del riesgo de mortalidad a 15 años fue de 7.9% y 4.7% respectivamente. La TD50 fue calculada en 70Gy. Una dosis a corazón de 42Gy resulta en un 5% de probabilidades de complicación en los tejidos sanos, mientras que una dosis de 53Gy resulta en un 10%. Los valores correspondientes en cáncer de mama fueron 37 Gy y 44Gy, respectivamente. Las diferencias en las probabilidades de complicación y el TD50 entre los pacientes con cáncer de mama y EH, sugiere que la exposición a radiación en diferentes porciones del corazón, resulta en diferentes riesgos cardiacos. (80,82.)

Los sobrevivientes de EH en la edad pediátrica, especialmente aquellos tratados en épocas antiguas, tienen un riesgo alto de presentar complicaciones cardiacas y aun muerte por esta causa. El campo de irradiación en “manto” con dosis cercanas a los 40 Gy puede inducir daños en los tres principales componentes cardiacos: pericardio con pericarditis crónica constrictiva, fibrosis del miocardio, engrosamiento del endocardio y estenosis o insuficiencia valvular. En pequeña serie no publicada de 76 suizos sobrevivientes a EH, tratados entre 1970 y 1885 y evaluados en el año 2000, se encontró una prevalencia del 18% de lesiones cardiacas asintomáticas tardías. El daño al endocardio y valvular representaron el 50% de las lesiones la enfermedad miocárdica (miocardiopatía dilatada) represento un tercio de las lesiones y el daño al pericardio el resto. Además cambios post-actínicos que afectan a los grandes vasos, así como a las arterias coronarias han sido descritos en sobrevivientes de cohortes que habían recibido altas dosis de RT en el campo de irradiación “manto” sin una adecuada protección al corazón. Aterosclerosis prematura e infarto agudo al miocardio son complicaciones relevantes en la irradiación mediastinal. En las series de Stanford, el riesgo de mortalidad por infarto agudo al miocardio es 45 veces mayor en los pacientes tratados con más de 30 Gy a mediastino antes de los 20 años

de edad. Con dosis bajas de radiación combinada con una óptima protección cardiaca, el riesgo de lesiones cardiacas radio-inducidas pueden ser dramáticamente reducidas. En un estudio reciente de Toronto se reporta que los niños y adolescentes tratados en los 90s con MOPP/ABV y bajas dosis de RT (15 Gy), las complicaciones cardiacas tardías se encontraron en solo uno (2.5%) de los sobrevivientes evaluados con ecocardiografía, 5 años posterior al tratamiento. (82). Adams y cols realizaron un estudio donde evaluaron a 48 pacientes sobrevivientes de EH a la edad pediátrica. Todos los pacientes recibieron radioterapia a mediastino (media de 40 Gy) a una edad promedio de 16.5 años. 4 pacientes recibieron antraciclina. A 47 pacientes se les realizó una ecocardiografía. 31 pacientes (68%) mostraron anomalías valvulares de triviales a medias. En total el 42.6% de los pacientes tuvo por lo menos una anomalía valvular que sería inesperada en la población sana. 8 (22%) pacientes presentaron alteraciones en la función del ventrículo izquierdo. En cuanto a la conducción cardiaca también arritmias y bloqueos fueron diagnosticados por medio de un electrocardiograma. Al realizarse una prueba de ejercicio se encontró que 9 (19.6%) pacientes realizaron ejercicio por menos de 6 minutos

27% hipertensión arterial como respuesta al ejercicio, hallazgos que sugirieron disfunción autonómica. Un paciente tuvo isquemia con el ejercicio. Es decir más de la mitad tuvieron anomalías a la prueba de ejercicio. (83)

El pulmón es uno de las estructuras más sensibles a la radiación El daño pulmonar se relaciona con volumen del tejido pulmonar irradiado, la dosis total recibida y el esquema de fraccionamiento. Poco es lo que se conoce acerca de la toxicidad pulmonar tardía a RT en pacientes pediátricos. Un reporte de la American Cancer Survivor Study (CCSS) acerca de las complicaciones pulmonares en niños y adolescentes de cáncer, reporto una asociación estadísticamente significativa entre la radiación a tórax y la fibrosis pulmonar, el uso de oxígeno suplementario, neumonía recurrente, tos crónica y pleuritis. (30).

El cáncer de mama es el segundo tumor sólido más frecuente reportado en mujeres sobrevivientes de EH, que fueron tratadas con campos de radiación tipo manto, aunque también ha sido reportada en hombres. En contraste a la leucemia la incidencia de tumores sólidos no realiza una meseta posterior a 10 años de tratamiento, pero muestra un continuo incremento con el tiempo. Bathia y cols reportaron de en gran cohorte de pacientes pediátricos sobrevivientes de cáncer una incidencia acumulativa de desarrollar secundariamente cáncer de mama de aproximadamente 20% a los 45 años de edad. Típicamente estas neoplasias son localizadas en los cuadrantes internos de la mama, frecuentemente (en cerca del 40% de los casos) bilaterales y biológicamente más agresivas que un cáncer de mama primario. La segunda neoplasia más frecuente inducida por radiación es el carcinoma de tiroides, el cual ocurre más frecuentemente en mujeres, el riesgo de presentar esta neoplasia es 36 veces mayor comparado con la población general. (83)

La radioterapia aplicada en cuello (sobre la parte superior del campo en manto) es bien conocida como un factor de riesgo para enfermedades a tiroides. En los sobrevivientes a la EH, se han descrito como secuelas a largo plazo: hipotiroidismo, hipertiroidismo, así como nódulos tiroideos benignos o malignos. En estudios del CCSS cerca del 34% de 1791 sobrevivientes a 5 años de EH tienen por lo menos una anomalía tiroidea, el hipotiroidismo es claramente la secuela benigna más frecuente. Se reporta que la prevalencia del hipotiroidismo alcanza hasta el 43%, con una clara relación dosis efecto. En pacientes tratados con 35-45 Gy la prevalencia fue de 51% comparada a una prevalencia del 27% en los que fueron tratados con 15-25 Gy ($p = 0.05$).

Los estudios de las dosis de tolerancia a los tejidos sanos, son limitados en adultos y en niños son prácticamente inexistentes. Las dosis de restricción de radiación a los

órganos sanos generalmente son basadas en lo reportado para los pacientes adultos. Sin embargo no se puede asumir que la respuesta de los tejidos de los pacientes adultos a la radiación, sea igual que la de los pacientes pediátricos.

En nuestro estudio se delimitaron los órganos de riesgo y se determinó el porcentaje del volumen de un órgano que se irradia a diferentes dosis de radiación (V_s : V_5 , V_{10} , V_{15} y V_{20}) en la planificación de RT. Posteriormente se compararon estos volúmenes en las planificaciones de radioterapia realizadas en base a TAC y a PET/TAC.

Al comparar de manera general el promedio del porcentaje del volumen irradiado en la planificación de RT basada en TAC y en la planificación de RT basada en PET. Encontramos que la diferencia en el porcentaje de volumen irradiado entre las dos planificaciones fue estadísticamente significativa a nivel del V_5 y del V_{10} ($p= 0.056$ y $p= 0.073$ respectivamente), es decir un mayor porcentaje de volumen cardiaco en la planificación de la RT en base a PET recibió 5 y 10 Gy. Pero no se encontró significancia estadística en la diferencia de volumen irradiado entre las dos planificaciones de tratamiento a nivel del V_{15} y V_{20}

En corazón para fines de este estudio se delimitaron las 4 grandes cavidades y se valoró en su conjunto. Encontrando que con la planificación por TAC, el 42% de corazón recibió 5 Gy, el 36% recibió 10Gy, el 32% recibió 15 Gy y el 17% recibió 20Gy. En la planificación de PET/TAC se observa que a todas las dosis el volumen irradiado es mayor: el 55% del volumen recibe 5Gy, y casi el 50% del volumen recibe 10Gy.

En cuanto a los pulmones en la planificación realizada por TAC se encontró que ambos pulmones recibieron 5 y 10 Gy en más del 25% de su volumen, 15 Gy por lo menos en el 20% del volumen y 20Gy en más del 10% del volumen. Para la planificación por PET los porcentajes de los volúmenes aumentan en todas las dosis. Al analizar estas diferencias se

encontró que la diferencia fue estadísticamente significativo para todos los Vs: (V_5 , V_{10} , V_{15} y V_{20}).

A nivel de glándula tiroides nuevamente las diferencias del porcentaje del volumen irradiado entre las dos planificaciones fue estadísticamente significativa, y llegando a recibir 5 gy en el 61% de su volumen.

En Glándulas mamarias prácticamente no hubo diferencias estadísticamente significativas. Encontrando que a 5Gy se irradia aproximadamente 20% del volumen mientras que a 20Gy se irradia el 5% de su volumen.

En nuestro estudio también se delinearon las diferentes estructuras que forman parte del corazón y se determino el porcentaje de volumen que recibe diferentes dosis de radiación. (V_5 , V_{10} , V_{15} y V_{20}), en cada una de las estructuras cardiacas.

Con respecto a los grandes vasos: los vasos pulmonares fueron lo que recibieron en mayor porcentaje de su volumen diferentes dosis de radiación, seguidos por la aorta y la vena cava. En cuanto a las grandes cavidades, se observo que las aurículas y predominantemente la aurícula izquierda reciben en un mayor porcentaje de su volumen diferentes dosis de radiación, seguida por el ventrículo derecho y por ultimo el ventrículo izquierdo.

Al realizar la comparación entre el porcentaje de los volúmenes irradiados en los diferentes Vs (V_5 , V_{10} , V_{15} y V_{20}).no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la planificación realizada por TAC y la realizada en base al PET:

En nuestro estudio no es posible comparar los resultados con otros estudios, ya que la información acerca de las dosis de tolerancia y restricción de los tejidos sanos a la radiación, en los pacientes pediátricos es limitada, pero si dejan los datos de los porcentajes de volumen irradiado a diferentes dosis, en estos 22 pacientes. Información que pueden ser las bases de estudios futuros acerca de la dosis de tolerancia de los tejidos sanos a la irradiación en pacientes pediátricos.

7. Conclusiones.

1.- En los pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin, la utilización de la PET/TAC en la planificación del tratamiento de radioterapia causa una modificación en el volumen delimitado en base a la TAC. Los volúmenes delineados en base a la PET/TAC pueden ser mayores o menores que los volúmenes delineados en base a TAC y estas diferencias en los volúmenes son estadísticamente significativas.

2- En la planificación de los volúmenes de tratamiento de radioterapia en base a la PET/TAC y en base a la TAC, también hay diferencias estadísticamente significativas en las dosis de radiación que reciben los órganos de riesgo, especialmente a nivel de corazón y pulmones.

3.- La utilización de la PET/TAC en la planificación del tratamiento de radioterapia, permite identificar áreas de enfermedad fuera de las zonas de enfermedad que son detectadas por la TAC: en nuestra serie en 8/22 casos.

4.- En nuestra serie, 2/22 niños han presentado recidiva supradiafragmática y de ellos el PET había detectado captación patológica en relación a la recidiva en 1 de los casos.

5.- En los pacientes pediátricos con EH, el impacto clínico de la utilización de la PET/TAC versus la TAC en la planificación del tratamiento de radioterapia, aun no se han determinado.

8. Resumen

El cáncer en la edad pediátrica constituye un problema de salud mundial. El desarrollo de nuevos antineoplásicos y nuevos métodos para la planificación del tratamiento de radioterapia, han logrado aumentar la sobrevida, hasta en un 95% a más de 5 años en algunos tipos de tumores y hasta 40% en otros. La radioterapia es una importante modalidad de tratamiento de los niños con cáncer. Los efectos del tratamiento con radiaciones pueden ser evidentes inmediatamente después de finalizar el tratamiento con radioterapia décadas después. (70) Ante este panorama no dejan de ser preocupantes los efectos secundarios de la radioterapia; por lo que la planificación del tratamiento debe ser meticulosa, lograr el control local del tumor con una mínima irradiación a tejidos normales. Algunas instituciones han iniciado a utilizar el PET para la planificación del tratamiento con radioterapia ya que provee datos basados en el metabolismo del tumor que aportan datos extra acerca del volumen a radiar que lo que aporta la TAC. En pacientes pediátricos se requieren estudios que comparen las diferencias entre los volúmenes blanco con la utilización de TAC vs. Integración de imágenes PET/TAC.

El objetivo de este estudio fue cuantificar y comparar los volúmenes blanco del GTV, CTV y PET delimitados en base a la TAC diagnóstica con los volúmenes blanco del GTV, CTV y PTV delineados en base a la integración de imágenes de la PET/TAC de estadiaje, así como comparar las dosis de radiación que reciben los órganos críticos en las dosimetrías planificadas en base a la TAC y a la PET/TAC. Para lo cual se analizaron 22 pacientes pediátricos con un promedio de edad de 15 años, con el diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin con afectación ganglionar supradiafragmática incluyendo afectación a mediastino y a quienes al diagnóstico se les había realizado una PET/TAC de estadiaje. 10 pacientes (45%) fueron del sexo femenino y 12 (55%) del sexo masculino. Todos los pacientes recibieron tratamiento con RT conformada tridimensional a mediastino

en el servicio de Radioterapia Oncológica del Hospital Universitario Vall d' Hebrón entre Septiembre del 2003 y Junio del 2008. Los 22 pacientes recibieron tratamiento multimodal con quimioterapia sistémica y RT. En todos los casos la RT se aplicó posterior a la aplicación de tratamiento con quimioterapia. La dosis de radiación total aplicada fue en promedio de 23.3 Gy con un fraccionamiento de 1.8-2 Gy por día, 5 días a la semana.

El tratamiento de RT de todos los pacientes fue planificado en base a las imágenes de TAC, esta planificación se llevó a cabo por el médico tratante de cada paciente. De las dosimetrías realizadas para este tratamiento se obtuvieron los datos sobre la planificación basada en TAC. Posterior a que los pacientes terminaron el tratamiento de RT, se procedió a la delimitación de los volúmenes blanco basados en las imágenes de la integración PET/TAC. Al comparar los volúmenes delimitados en base a la TAC y a la PET/TAC se encontró que en 16 pacientes el volumen delimitado por PET/TAC fue mayor al delimitado por PET. En 8 de estos pacientes se detectó enfermedad en zonas que no fueron detectadas por TAC (4 en región cervical, 2 en región supraclavicular, 1 en región de mediastino y uno en región axilar). En 6 pacientes el volumen delimitado en base a la PET/TAC fue menor que el delimitado en base a la TAC. El volumen blanco promedio del PTV delimitado por TAC fue de 501.4 cm³ y el volumen promedio del PTV delimitado en base a la PET/TAC fue de 644.8 cm³ diferencia estadísticamente significativa. ($p < 0.001$). El volumen promedio coincidente entre el PTV basado en TAC y el PTV basado en PET/TAC fue de 360.5 cm³, el volumen promedio no coincidente se cuantificó en 360.5 cm³. La diferencia entre el volumen coincidente con el volumen del PTV basado en TAC y en PET/TAC fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Al comparar los porcentajes del volumen coincidente se encontró que el 74.6% del volumen planificado por TAC se encontró dentro del volumen coincidente y que el 57.4% del volumen planificado por PET/TAC fue volumen coincidente.

Al analizar las dosis de radiación a los órganos críticos, se observó que el corazón, la glándula tiroides y la médula espinal recibían en mayor porcentaje de su volumen 5 Gy, 10Gy y 15 Gy, y que a la dosis de 20 Gy nuevamente corazón, fue de los órganos más afectados. EL pulmón izquierdo recibió 20Gy a un 14% de su volumen y el pulmón derecho a 11% de su volumen. En la planificación de RT basada en PET/TAC se encontró que en general los órganos críticos recibían irradiación mayor en mayor porcentaje de su volumen. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

De los 22 pacientes que formaron parte de este estudio: 19 (86.4%) se encuentran vivos, 1 paciente (4.5%) murió por progresión de la enfermedad y en 2 pacientes (9.1%) se desconoce su estado. Durante la evolución de los pacientes, 16 de ellos (72.3%) se mantuvieron en remisión completa. 2 pacientes (9%) presentaron progresión local de la enfermedad y 4 (18.2%) presentaron recidiva de la enfermedad posterior a remisión completa. Los sitios de recidiva fueron a mediastino (1 caso), axilar (1 caso) e infradiafragmática en dos casos. En el caso del paciente con rediviva axilar, la enfermedad fue detectada por PET/TAC, pero no por TAC.

9 .Referencias Bibliográficas.

1. - Oski; Principles and Practice of Pediatrics; Section V- Neoplastic disease; Chapter 299 General considerations of neoplastic diseases: 1749-1750. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia. 2006 (online)
2. - Philip A. Pizzo, David G. Poplack; Principles and Practice of Pediatric Oncology; Section 1: Biological Basis of Childhood Cancer; Pp 1-13. 4th Edition, 2001, Lippincott Williams & Wilkins 2001.
- 3.-Devita V, Rosenberg S, Lawrence T; Cancer: Principles & Practice of oncology. Volume Two. Chapter 50: Seventh Edition: Lippincott ; Pp 2034- 2083. Williams & Wilkins, 2005.
- 4- R Peris-Bonet, A García Cano, V González Ros; et al.Registro Nacional de Tumores Infantiles: RNTI-SEOPH, Edición preliminar para el I congreso de la SEHOP, Oviedo, Mayo 2008 (Online)
- 5.- S. Fernández-Plaza, Sevilla J, L. Madero, et al. Tratamiento del cáncer en pediatría: Estado actual y expectativas futuras. *Pediatr Integral* 2004; VIII (6): 501-510.
- 6.- Vargas P, Lautaro. Cáncer en pediatría: Aspectos generales. *Rev. chil. pediatr.* 2000, 71: pp. 283-295.
7. - M J Stone. Thomas Hodgkin: medical immortal and uncompromising idealist. *BUMC proceedings*: 2005; 18:368-375.
- 8.- Ferris Tortajada J, Garcia Castell J, López Andreu J, et al. Factores de riesgo para los linfomas de Hodgkin. *Annales españoles de pediatría* 2001; 55: 239-243.
9. - Potter R. Paediatric Hodgkin's. Disease *European Journal of Cancer* 1999; 35:1466-1476.
10. - Hodgkin's Lymphoma. *Current Problem cancer* 2006; 30.: 107-158.
11. - Herbertson R, Hancock B:W. Hodgkin Lymphoma in adolescents. *Cancer Treatment reviews* 2005; 31: 339-360.

12. - Schwartz CL, Special issues in pediatric Hodgkin's disease. *European Journal of Hematology* 2005; 75 (suppl 66.): 55- 62.
13. - Canellos G.P. Primary treatment of Hodgkin's of disease. *Annales of Oncology* 2002; 13: 153-158.
14. - Diehl V. Klimm B. Hodgkin lymphoma: a curable disease: what comes next? *European Journal Hematology* 2005; 75 (supp 66): 6-13.
15. - Behringer K, Diehl V. Twenty-five years of clinical trials of the German Hodgkin Study Group(GHSG). *European Journal Hematology* 2005; 75 (supp 66): 21-26
16. - Hoppe R. The John Ultmann lecture: the role of radiation therapy in the treatment of Hodgkin's disease: past, present, and future. *European Journal Hematology* 2005; 75 (supp 66): 14-20
17. - Connors JM. State of the art therapeutics: Hodgkin's Lymphoma. *Journal clinical Oncology* 2005; 25: 6400-6408.
18. - Nogova L, Reineke H, Eich T, et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Annales of Oncology* 2005; 16: 1683-1687.
- 19.- Beate K, Diehl V, Beate P, et al. Current treatment strategies of the German Hodgkin Study Group (GHSG): *European Journal Hematology* 2005; 75 (supp 66): 125-134.
- 20.- Sieber M, Tesch H, Beate P, et al. Rapidly Alternating COPP/ABV/IMEP Is Not Superior to Conventional Alternating COPP/ABVD in Combination With Extended-Field Radiotherapy in Intermediate Stage Hodgkin's Lymphoma: Final Results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group Trial HD5. *Journal clinical Oncology* 2002; 20: 476-484.

21. - Schellong G, Pötter R, Brämwig J, et al. High Cure Rates and Reduced Long-Term Toxicity in Pediatric Hodgkin's Disease. The German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17: 3736-3744
22. - Nogová L, Reineke H, Eich T, et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSg). *Annals of Oncology* 2005; 16: 1683-1687.
23. - Engert A, Franklin J, Eich T, et al. Two Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine and Dacarbazine Plus Extended-Field Radiotherapy Is Superior to Radiotherapy Alone in Early Favorable Hodgkin's Lymphoma: Final Results of the GHSg HD7 Trial. *Journal of clinical oncology* 2007; 25: 3495-3502.
- 24.- Engert A, Schiller P, Josting A, et al: Involved-Field Radiotherapy Is Equally Effective and Less Toxic Compared With Extended-Field Radiotherapy After Four Cycles of Chemotherapy in Patients With Early-Stage Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Results of the HD8 Trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Journal clinical oncology* 2003; 19: 3601-3608.
- 25.- Eich H, Gossman A, Engert A, et al. Contribution To Solve The Problem Of The Need For Consolidative Radiotherapy After Intensive Chemotherapy In Advanced Stages Of Hodgkin's Lymphoma-Analysis Of Quality Control Program Initiated By The Radiotherapy Reference Center Of The German Hodgkin Study Group (GHSg). *Int J. Radiation Oncology Biol Phys* 2007; 69: 1187-1192.
26. - Schellong G, Pötter R, Brämwig J, et al. High Cure rates and Reduced Long Term Toxicity in Pediatric Hodgkin's Disease: The German- Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90. *Journal of Clinical Oncology* . 1999; 17: 3736-3744.

27. - Hodgson D, Hudson M, Constine L, et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma: Maximizing Efficacy and Minimizing Toxicity. *Semin Radiat Oncol* 2007; 17: 230-242.
28. - Josting A, Rueffer U, Franklin J, et al. Prognostic factors and treatment outcome in progressive Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96: 1280-1286.
29. - Auscher M. Late Normal Tissue Injury: Introduction. *Seminars in Radiation Oncology* 2007; 17: 71.
30. - Bölling T, Könemann S, Ernst I, et al. Late Effects of Thoracic Irradiation in Children. *Strahlentherapie und Oncologie* 2008; 184: 289-95.
- 31.- Sadetzki S, Chetrit A, Lubina A, et al. Risk of Thyroid Cancer After Childhood Exposure to Ionizing Radiation for Tinea Capitis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91:4798-4804.
- 32.- Won Choi, Munden F, Erasmus J, et al. Effects of Radiation Therapy on the Lung: Radiologic Appearances and Differential Diagnosis. *Radiology* 2004; 24: 985- 997
33. - Mertens Ann, Yasul Y, Sto M, et al. Pulmonary Complications in Survivors of Childhood an Adolescent Cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2002; 95: 2431-2441.
34. - . Pohjola-Sintonen S, Tötterman K, Salmo M, et al. Cardiac Effects of Mediastinal Radiotherapy in Patients With Hodgkin's Disease. *Cancer* 1987; 60: 31-37.
35. - Adams J, Lipsitz S, Colan D, et al. Cardiovascular Status in Long-Term Survivors of Hodgkin' Disease Treated With Chest Radiotherapy. *Journal of clinical Oncology* 2004; 22: 3139-3148.
36. - Lund M, Voss B, Abrahmsen O, et al. Increased risk of heart valve regurgitation after mediastinal radiation for Hodgkin's disease: an Echocardiographic study. *Heart* 1996; 75: 591-595

37. - Carr Z, Land CH, Kleinerman R, et al. Coronary Heart Disease After Radiotherapy for Peptic Ulcer Disease. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 61: 842-850
38. - Alm El-Din M, El-Badawy S. Breast Cancer After Treatment of Hodgkin's Lymphoma: General Review. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008; 72: 1291-1297.
39. - Raj K, Lawrence B, Prosnitz M, et al. Late effects of Breast Radiotherapy in young women. *Breast Disease* 2006; 23: 53-65.
40. - - Constine L, Tarbell N, Hudson M, et al. Subsequent Malignancies in Children Treated for Hodgkin's Disease: Associations with Gender and Radiation Dose. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008; 72: 24-33.
41. - Perez C, Brady L, Halperin E. Principles and Practice of Radiation Oncology; Chapter 5: Principles of Radiologic Physics, Dosimetry, and Treatment Planning :143-165.
42. - 30. - Rodemann P, Blaese M. Response of Normal Cells to Ionizing Radiation. *Seminars in Radiation Oncology* 2007; 17: 81-88.
43. - 31.-Brush J, Scott L, Lipnick BS, et al. Molecular Mechanism of late Normal Tissue Injury. *Seminars in Radiation Oncology* 2007; 121-130.
- 44 - Urdiales C, Cordero I, Gómez N, et al. La Radioterapia paso a paso. *Radioterapia Tecnología Radiológica* 2005; 5: 16- 21.
- 45.- Jones D. ICRU Report 50- Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. *Med Phys* 1994; 21 883-834 p
- 46.- Roldán-Valadez E, Vega-González I, Valdivieso-Cárdenas G, et al. Conceptos básicos del ^{18}F - ^{18}F FDG-PET/CT: Definición y variantes normales. *Gaceta Médica de México*, 2008; 144:137-144.
- 47.- Gamez C, Villegas A, Sopena R, et al. La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (parte I). *Revista Española de Medicina Nuclear* 2002; 21. 41-60

48. - Juweid M, Cheson B. Positron Emission Tomography and Assessment of Cancer Therapy. *New Englang Journal of medicine* 2006; 354: 496-507
49. – Blodgett T, Meltzer C, Townsend D, et al. PET/TC: State of the art. *Radiology* 2007; 242: 360-377
- 50.- España P S. “PET: tomografía por emisión de positrones. <http://www.gae.ucm.es/fisatom/docencia/trabajos/samuel/pet-samuel.doc>
51. – Franco G A: Curso Interactivo de Física en Internet: Electromagnetismo: Ciclotrón. <http://www.sc.ehu.es/sbweb/fisica/electmagnet/ciclotron/ciclo.html>
- 52.- Price P. Molecular imaging to improve radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2006; 78:233-235.
53. - Brianzoni E, Rossi G, Ancidei S, et al. Radiotherapy planning PET/CT scanner performances in the definition of gross tumour volume and clinical target volume. *EurJ of Nuclear medicine and molecular imaging* 2005; 32: 1392-1399.
54. - M Ide. Cancer screening with ¹⁸FDG-PET. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2006; 50: 23- 27.
- 55.-Cabrera A, Gámez C, Urreta M. Tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología clínica. *Revista Española de Medicina Nuclear* 2002; 21: 131-147.
56. - Vansteenkiste J, Stroobants S, Dupon P, et al. Prognostic Importance of the Standardized Uptake Value on ¹⁸ F-Fluoro-2-Deoxy-Glucose-Positron Emission Tomography Scan in Non- Small-Cell Lung Cancer: An Analysis of 125 cases. *Journal clinical Oncology* 1999; 17: 3201-3206.
57. – Hong R, Halama J, Bova D, et al. Correlation of PET Standar Uptake Value and CT Window-Level Thresholds for Target Delineation in CE-Based Radiation Treatment planning. *Int. J Radiation oncology Biol Phys* 2007; 57: 720-726.

58. - Roca I, Sanchez de Toledo J. Impacto clínico de la PET en pediatría. Revista Española de Medicina Nuclear 2004; 23 : 359-368.
59. – Wegner E, Barrington S, Kingston J, et al. The impact of PET scanning on management of paediatric oncology patients. European Journal of Nucl Med Mol Imaging 2005; 32: 23-30
- 60 - Ciernik F, Dizendorf E, Baumert BG, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2003; 57: 853-863.
60. - Krasin MJ, Hudson MM, Kaste SC, et al. Positron emission tomography in pediatric radiation oncology: integration in the treatment-planning process. Pediatr radiol 2004; 34: 214- 221.
61. - Coleman RE, Delbeke D, Guiberteau MJ, et al. Concurrent PET/CT with an integrated imaging system: Intersociety dialogue from the joint working group of the american college of radiology, the society of nuclear medicine, and the society of computed body tomography and magnetic resonance. The journal of nuclear medicine 2005; 46: 1225- 1239.
- 62 .- Messa C, Ceresoli GL, Rizzo G, et al. Feasibility of [¹⁸F]FDG-PET and coregistered CT on clinical target volume definition on advanced non-small cell lung cancer. The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging 2005; 49: 259–266.
63. - Schaefer N, Taverna C, Strobel K, et al. Hodgkin Disease: Diagnostic Value of FDGPET/CT after First-Line Therapy- Is Biopsy of FDG-avid Lesions Still Needed?. Radiology 2007; 244: 257-262.
- 64 .- Guay C, Lepine M, Verreault J, et al. Prognostic Value of PET Using ¹⁸F-FDG in Hodgkin disease for Posttreatment evaluation. Journal of Nuclear Medicine 2003; 44: 1225-123166.

65. - Hutchings M, Eigtvaf A, Specht L, et al. FDG-PET in the clinical management of Hodgkin lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2004, 52: 19-32.
- 65 - Specht L. 2-[18F] Fluoro-2-Deoxyglucose Positron-Emission Tomography in Staging, Response Evaluation, and Treatment Planning of Lymphomas . *Seminar in Radiation Oncology* 2007; 17: 190-197
67. - Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. Clinical impact of FDG-PET/CT in the planning of radiotherapy for early-stage Hodgkin lymphoma. *European journal of Haematology* 2007; 78: 206-212.
- 68- Bhatia S, Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2 : 124-132.
- 69.-Girinsky T, Van der Maazen R, Specht L, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: Concepts and guidelines. *Radiotherapy and oncology* 2006; 79: 270-27.
70. – Ramos Aguerri A. Avances tecnológicos en los tratamientos con radioterapia. *Oncología*. 2008; 28: 363-366.
- 71 – Nestle U, Weber W, Hentschel M, et al. Biological imaging in radiation therapy: role of positron emission tomography. *Phys Med Biol*. 2009; 54:R1-R25.
72. – Girinski T, Ghalibafian M, Bonniaud G, et al. Is FDG-PET scan in patients with early stage Hodgkin lymphoma of any value in the implementation of the involved-node radiotherapy concept and dose painting?. *Radiotherapy and Oncology*. 2007; 85; 176-186.
- 73 – Jarritt PH, Carson K, Hounsell A. The role of PET/TC scanning in radiotherapy planning. *The british Journal of Radiology*. 2006; 79: S27-S35.
74. – Greco C, Rosenzweig K, Casini G. Current status of PET/TC for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non- small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2007; 57: 125-134.

75. – Macmanus M, Nestle U, Rosenzweig K, et al. Use of PET and PET/TC for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiotherapy and Oncology*. 2009; 91: 85-94
76. – Lee Y, Cook G, Flower A, et al. Addition of ^{18}F -FDG-PET scans to radiotherapy planning of thoracic lymphoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2004; 73: 277-283.
77. – Specht L. FDG-PET scan and treatment planning for early stage Hodgkin lymphoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2007; 85: 176-177
78. – Hong R, Halama J, Bova D, et al. Correlation of PET Standard Uptake Value and CT Window-Level Thresholds for Target Delineation CT-Based Radiation Treatment Planning. *International Journal Radiation Oncology Biol Phys*. 2006; 67: 720-726.
79. - Burri R, Rangaswamy B, Kostakoglu L, et al. Correlation Of Positron Emission Tomography Standar Uptake Value And Pathologic Specimen Size In Cancer Of The Head and Neck *Int. J Radiation oncology Biol Phys* 2007; 71: 682-688.
- 80 – Milano T, Constine L, Okunieff P, et al. Normal Tolerance Dose Metrics for Radiation Therapy of Major Organs. *Seminar in Radiation Oncology*.2007; 17: 131-140
81. - Mcdonald S, Rubin P, Phillips T, et al. Injury to the lung from cancer therapy: clinical Syndromes measurable endpoints and potential scoring systems. *International journal of Radiation Oncology Biol Phys*. 1995; 31: 1187-1203.
- 82 - Stewart R, Fajardo L, Gillette S, et al. Radiation Injury to the Heartt. *International journal of Radiation Oncology Biol Phys*. 1995; 31: 1205-1211.
- 83- Nicolas X. Adult life after surviving lymphoma in childhood. *Support Care Cancer*. 2008;16;339-345.

10. Anexos.

10.1. Anexo 1.

Hoja de recolección de datos

Hospital: 1) Hospital Valle D'Hebron .2) Hospital San Juan de dios. 3) Otros

Nombre: **Apellido Paterno:** **Apellido materno:**

Numero de Historia clínica:

Fecha (dd/mm/aaaa):

Fecha de Nacimiento (dd/mm/aaaa):

Sexo: 1) Masculino 2) Femenino

Fecha del diagnostico de Cáncer (dd/mm/aaaa):

Diagnostico: 1) Sarcoma de partes blandas. 2) Linfoma no Hodgkin 3) Enf Hodgkin

Subtipo _____

Estadio:

Localización del tumor: 1) Cabeza y cuello 2) Tórax. 3) abdomen y pelvis

4) extremidades 5) mediastino 6) axilar 7) hiliar, 8) lumbar 9)

otros _____

Realización de PET al diagnóstico: 1) No, porque? _____

Realización de PET postquimioterapia 1) Si 2) No, porque? _____

Tratamiento con quimioter 1) Si 2) No, porque? _____

Fecha de inicio de la quimioterapia (dd/mm/aaaa)

Tipo de Tratamiento de quimioterapia: 1) Neoadyuvante 2) Adyuvante

Esquema de Quimioterapia:

Tratamiento con Cirugía:

1) Si 2) No,

porque? _____

Fecha del tratamiento quirúrgico: (dd/mm/aaaa)

Tratamiento Quirúrgico: 1) PreRT 2) Post RT

Fecha del primer PET:

Fechas de otros PET:

bservaciones: _____

Anexo 2. Recolección de datos de la dosimetría basada en la TAC.

Nombre: _____

Planificación de irradiación a Volúmen blanco y órganos riesgo, por imágenes de TAC												
Tipo de RT: <input type="checkbox"/> 1) Adyuvante 2) Neoadyuvante						Fecha de inicio del tratamiento con radioterapia:(dd/mm/aaaa) Fecha de finalización.						
						<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Localización anatómica de la zona irradiada: <input type="checkbox"/>						1) cabeza y cuello 2) Tronco 3) Abdomen y pelvis 4) Extremidades 5)mediastino 6) axilar 7) hiliar, 8) lumbar 9) otros						
<i>Dosimetría Número sitio Dosis de radiación indicada: Gy. Fracción por día: Gy. Número de Fracciones</i>												
PTV1 _____												
PTV2 _____												
PTV3 _____												
PTV4 _____												
Volúmen blanco /cm ³					Volúmen órganos riesgo/cm ³							
	Cm ³	Dos/máx.	V/Dos/med	V/Dos/min		Cm ³	5%/dosis	10%/dosis	20%/dosis	50%/dosis	70%/dosis	100%/dosis
GTV ₁					Corazón							
GTV ₂					Pulmón D							

GTV₃					Pulmón I							
PTV₁					Hígado							
PTV₂					Riñon D							
PTV₃					Riñon I							
					Vejiga							
					Útero							
					Ovarios							
					Recto							
					Médula							
					Mama d							
					Mama iz							
					tiroides							
					Hueso							
Técnica						Volúmen órganos riesgo/cm³						
	Campos/ numero	Ap-PA	laterales	oblicuos		Cm³	V5	V10	V20	V50	V70	V100
GTV₁					Corazón							
GTV₂					Pulmón D							
GTV₃					Pulmón I							
PTV₁					Hígado							
PTV₂					Riñón D							

Anexo 3. Recolección de datos de la dosimetría basada en PET.

Nombre: _____

Planificación de irradiación a Volúmen blanco y órganos riesgo, por imágenes dePET														
Tipo de RT: <input type="checkbox"/> 1) Adyuvante 2) Neoadyuvante						Fecha de inicio del tratamiento con radioterapia:(dd/mm/aaaa) Fecha de finalización.								
						<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>		
Localización anatómica de la zona irradiada: <input type="checkbox"/>						1)cabeza y cuello 2) Tronco 3) Abdomen y pelvis 4) Extremidades 5)mediastino 6) axilar 7) hiliar, 8) lumbar 9) otros								
<i>Dosimetría</i>			<i>Número sitio</i>		<i>Dosis de radiación indicada:</i>			<i>Gy. Fracción por día:</i>		<i>Gy. Número de Fracciones</i>				
PTV1 _____														
PTV2 _____														
PTV3 _____														
PTV 4 _____														
Volúmen blanco /cm ³					Volúmen órganos riesgo/cm ³									
	Cm ³	Dos/máx.	V/Dos/med	V/Dos/mi n		Cm ³	5%/dosis	10%/dosis	20%/dosis	50%/dosis	70%/dosis	100%/dosis		
GTV 1					Corazón									
GTV 2					Pulmón D									

GTV 3					Pulmón I							
PTV₁					Hígado							
PTV₂					Riñon D							
PTV₃					Riñon I							
					Vejiga							
					Útero							
					Ovarios							
					Recto							
					Médula							
					Mama d							
					Mama iz							
					tiroides							
					Hueso							
Técnica					Volúmen órganos riesgo/cm³							
	Campos/ numero	Ap-PA	Laterales	oblicuos		Cm³	V5	V10	V20	V50	V70	V100
GTV 1					Corazón							
GTV 2					Pulmón D							
GTV					Pulmón							

3												
PTV ₁					Hígado							
PTV ₂					Riñón D							
PTV ₃					Riñón I							
					Vejiga							
					Útero							
					Ovarios							
					Recto							
					Médula							
					Mama d							
					Mama iz							
					tiroides							
					Hueso							
Órgano	Dosis Gy								Volumen			
<i>Corazón</i>												
Médula												
Pulmón D												
Pulmón I												
Mama D												
Mama izq												

Anexos