

Desafío de las interrupciones de los tratamientos radioterapéuticos. Análisis y solución en el Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia

 Vladimir Rosa Febles,  Alejandro Jova Arteaga,  Mayka Caridad Guerrero Cancio

Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia (CEDT), Cuba
vrosa@cimeq.sld.cu

Resumen

El objetivo principal de la presente investigación fue solucionar las interrupciones en radioterapia de acuerdo a las condiciones científico técnicas de nuestra institución de radioterapia. Se analizaron cuáles de los posibles modos de gestión es posible aplicar en el centro, se establecieron los métodos de compensación de dosis en presencia de interrupciones de los tratamientos de radioterapia. Se determinó cual método y modo de gestión se adapta a nuestras circunstancias, se desarrolló un protocolo de actuación para nuestra clínica, ante las interrupciones. Se desarrolló una herramienta informática para realizar la compensación de forma automática, solo introduciendo las fechas de inicio, interrupción y recomienzo; así como los datos correspondientes al tumor, con el respectivo esquema de tratamiento prescrito por el radioterapeuta, solucionándose el desafío de las interrupciones en nuestra clínica. Para lograrlo se deben de minimizar las interrupciones, lo que conduce a tomar medidas preventivas y a la creación de un protocolo de actuación. Tanto el protocolo como la herramienta informática se pueden adaptar a clínicas con condiciones similares a la nuestra. Las interrupciones en el tratamiento de radioterapia deben tratarse con rigor y ser resueltas de la mejor manera posible.

Palabras clave: radioterapia; neoplasmas; influencia del tiempo; modelos matemáticos; efectos biológicos de las radiaciones; pacientes; células cancerosas; irradiación fraccionada.

Challenge of interruptions of radiotherapeutic treatments. Analysis and solution in the Specialized Center for Diagnosis and Therapy

Abstract

The main objective of the present investigation was to solve the interruptions in radiotherapy according to the scientific and technical conditions of our radiotherapy institution. We analyzed which of the possible management modes can be applied in our center, establishing the dose compensation methods in the presence of interruptions of radiotherapy treatments. It was determined which method and mode of management is adapted to our circumstances, an action protocol was developed for our clinic, in the face of interruptions. A computer tool was developed to carry out the compensation automatically, only by entering the start, interruption and restart dates; as well as the data corresponding to the tumor, with the respective treatment scheme prescribed by the radiotherapist, solving the challenge of interruptions in our clinic. To achieve this, interruptions must be minimized, which leads to taking preventive measures and the creation of an action protocol. Both the protocol and the computer tool can be adapted to clinics with conditions similar to ours. Interruptions in radiotherapy treatment must be treated rigorously and resolved in the best possible way.

Key words: radiotherapy; neoplasms; time dependence; mathematical models; biological radiation effects; patients; tumor cells; fractionated irradiation.

Introducción

Actualmente una de las tres primeras causas de muerte en Cuba son los tumores malignos. Nuestra institución brinda un servicio a los pacientes con cáncer, en el que

está incluida la radioterapia. En dependencia del tipo de tumor y la localización; existen varios esquemas de tratamientos. Estos se diferencian en la cantidad de sesiones de tratamiento (N) en días; en la dosis total (D) en Gy ($Gy = J/Kg$; unidad de dosis absorbida) y en el tama-

ño de la fracción o dosis diaria (d) en Gy; cumpliéndose la siguiente relación: $D \text{ [Gy]} = N \cdot d \text{ [Gy]}$.

Las interrupciones en el tratamiento radioterapéutico son un desafío importante que, de no resolverse adecuadamente, influye negativamente en la calidad del tratamiento. Las interrupciones deben ser tratadas con rigor y dar solución a dicha problemática; no es solo complejo sino necesario y que además, es imprescindible tener en cuenta los recursos humanos disponibles de cada clínica de radioterapia para afrontar el complejo proceso.

La mayoría de los artículos respecto a la repercusión de las interrupciones del tratamiento expuestos, concuerdan que las interrupciones conllevan al detrimento del índice de control local del tumor, y algunos afirman que también influyen negativamente en la supervivencia general; independientemente de la técnica de tratamiento. Lo que justifica la creación obligatoria de un protocolo para la gestión de las interrupciones, más aún de ser lo recomendado por las publicaciones.

Analizaremos los posibles procedimientos para realizar la compensación y precisaremos cual es el más conveniente en nuestra institución. Al mismo tiempo desarrollaremos una herramienta informática para realizar la compensación de forma automática.

Materiales y métodos

A partir de las condiciones científicas de nuestra clínica se determinó como gestionar las interrupciones a partir de los diferentes métodos y modos para gestionar las mismas.

El reto de este trabajo estuvo dado al realizar el cálculo de la compensación de la dosis radiobiológica. Para ello se desarrolló una herramienta informática capaz de realizar todo el proceso de una forma más automatizada.

Análisis combinado de los diferentes métodos y modos de gestión para realizar la compensación en el Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia (CEDT) del CIMEQ.

- A) Transferencia de pacientes a otro acelerador idéntico [1].
 - Es imposible porque contamos con un solo acelerador, lo que nos impide la transferencia de los pacientes a otro acelerador en caso de una ruptura o un mantenimiento que interrumpa los tratamientos.
- B) Conservar el tiempo total y la dosis por fracción tratando días de fin de semana según sea necesario.
 - Las clínicas de radioterapia externa en nuestro país, como en la mayoría de las clínicas públicas internacionales, tienen previsto impartir tratamientos los días laborables; por lo que esta opción no es viable.
- C) Conservar el tiempo total aumentando la dosis por fracción ya sea manteniendo la cantidad de fracciones prescritas o no. Aceptar que la extensión del tratamiento es inevitable y entregar

fracciones adicionales, utilizando una mayor dosis por fracción para minimizar la duración de la extensión [1]. Lo que supondría aumentar la dosis por fracción.

- Al llevar a cabo esto se debe tener más precisión en el tratamiento y para esto no contamos con inmovilizadores para el paciente.
 - En la planificación del tratamiento, al aumentar la dosis por fracción se requeriría más exactitud a la hora de realizar el delineado de los volúmenes de interés: blanco y órganos de riesgo (OARs). Este proceso se realiza apoyándonos en las imágenes del paciente, obtenidas en de una Tomografía Axial Computarizada (TAC). Para ganar en precisión se debería realizar otro tipo de estudio imagenológico, como la Resonancia Magnética (RM) para realizar una fusión de imágenes cuando se delinean las estructuras del paciente.
 - Habría que volver a planificar y editar el tratamiento, así como recalcular las dosis que recibirá cada volumen de interés.
 - Sería necesario cambiar el calendario de tratamiento en el sistema de registro y verificación del acelerador (Mosaik).
 - Se aumentaría las dosis tóxicas para los OARs pues las dosis prescritas antes de la interrupción son las óptimas ya que son suficientemente letal para los tumores, pero a su vez suficientemente bajas permitiendo que ocurra la recuperación de los OARs. Entonces el aumento del tamaño de la fracción, por encima de los niveles recomendados podría ocasionar daños irreparables en el tejido sano.
 - Probabilidad de que aparezcan reacciones tardías
- D) Conservar el tiempo total y dosis por fracción tratando dos veces diarias según sea necesario [1].
- El paciente deberá esperar al menos seis horas entre dos sesiones del mismo día, cuestión que no es sencilla, pues se necesitaría la disposición del paciente y que el centro le pueda facilitar los recursos esenciales para la estancia, o para que el paciente regrese de su hogar.
 - En la mayoría de los métodos anteriores la compensación radiobiológica puede ser requerida. Para ello un modelo radiobiológico debe ser empleado.

Modelos radiobiológicos para realizar la compensación

Los modelos radiobiológicos pueden ayudar a tomar una decisión sobre el fraccionamiento del tratamiento de radioterapia (RT) a elegir para que éste consiga mejor los resultados buscados. Existen varios modelos radiobiológicos como son la probabilidad de control tumoral (TCP), la probabilidad de complicación de tejido normal (NTCP) y el modelo lineal-cuadrático (LQ) [1-3]. Pero según las fuentes consultadas el modelo LQ es el más adecuado para realizar la compensación de los trata-

mientos en RT; mediante el cálculo de la dosis biológica efectiva (BED); siendo entonces el escogido para el desarrollo de nuestra herramienta informática.

Modelo Lineal-Quadrático

Este método se impone sobre el resto por su sencillez y aplicaciones prácticas. Además de su concordancia con datos experimentales para dosis por fracción de hasta 6 Gy [4]. En nuestra clínica se emplean los fraccionamientos convencionales donde las dosis por fracción ronda los 2 Gy, por lo que es idóneo para comparar el nuevo esquema después de la compensación por la interrupción con el esquema inicialmente prescrito, siendo el escogido para este propósito. La ecuación 1 se emplea para el cálculo de la BED para tejido sano, para fracciones bien espaciadas [1].

$$BED = N \cdot d \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right)$$

Ecuación 1. Cálculo de la BED de tejidos sanos (para fracciones bien espaciadas)

dónde:

N : cantidad de sesiones (bien espaciadas).

D [Gy]: la dosis por fracción.

α [Gy^{-1}] y β [Gy^{-2}]: son variables que dependen del tejido para el cual se está haciendo el cálculo; ya sea el tumor o el tejido sano. Así pues, β está asociado a los efectos de primer orden, que dependen directamente de la dosis. El parámetro α los efectos de segundo orden, que están asociados con la interacción de lesiones de primer orden, es susceptible a depender del tiempo. Lo más publicado es la razón α/β , que tiene dimensiones de dosis [Gy]. Desde un punto de vista biológico esta razón tiene dos connotaciones, la primera sobre el tiempo de respuesta celular y la segunda sobre la capacidad de prevención de daños de los tejidos [4].

Los tejidos tumorales se caracterizan por tener valores altos de α/β , de entre 5 y 25 Gy, mientras que el tejido sano tiene un rango de entre 2 y 5 Gy. Esta es una de las razones por las que el fraccionamiento de dosis suele ser un tratamiento muy efectivo en RT.

Esta ecuación se vuelve más exacta si se considera la proliferación celular, para ello se le agrega un término que depende del tiempo. Con esta inclusión la BED contemplando el término temporal se acerca más a los datos experimentales. Es muy sensible a los valores α/β del tejido sano y tejido tumoral estimados Aunque cabe destacar que en la búsqueda fueron encontradas dos fórmulas diferentes para el cálculo de la dosis biológica equivalente del tumor cuando se tiene en cuenta el tiempo. La ecuación 2 se emplea para el cálculo de la BED del tumor según la RCR.

$$BED = N \cdot d \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) - K \cdot (T - T_{delay})$$

Ecuación 2. Cálculo de la BED del tumor dónde se agrega un término temporal a la ecuación 1.

dónde se agrega un término temporal a la ecuación 1.

T [días]: tiempo total de tratamiento.

T_{delay} [días]: tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el inicio de la repoblación rápida del tumor.

K [$\text{Gy} \times \text{días}^{-1}$]: BED equivalente al valor de un día de repoblación; es tejido específico [1].

La ecuación 3 contiene la ecuación para la BED del tumor según Pizarro Trigo [3], que considera el efecto del tiempo total de tratamiento, considera la reparación incompleta de las células tumorales y contiene de forma explícita el tiempo de duplicación celular. Siendo la ecuación más general y exacta para el cálculo de la BED del tumor.

$$BED = N \cdot d \cdot \left[1 + \frac{d \cdot (1 + h_m)}{\alpha/\beta}\right] - \frac{\gamma \cdot T}{\alpha}$$

Ecuación 3. Cálculo de la BED del tumor generalizada.

dónde:

$$\gamma = \frac{\ln 2}{T_p}; T = T_t - T_k$$

T [días]: tiempo total de tratamiento.

T_p [días]: es el tiempo medio de duplicación celular.

T_t [días]: es el tiempo total de tratamiento.

T_k [días]: es el tiempo a partir del cual comienza la proliferación tumoral desde el inicio del tratamiento.

Para incluir el efecto de una posible reparación incompleta de las células tumorales entre las fracciones de tratamiento, si el intervalo de tiempo entre éstas no es suficiente para permitir que se complete, la expresión se modifica multiplicando la dosis por fracción (d) por el factor $(1+h_m)$ siendo h_m un factor que representa la fracción de daño no reparado, aunque reparable, que va quedando de las fracciones anteriores [3]. El tiempo típico de la reparación celular es de aproximadamente una hora, si el tiempo entre fracciones es considerablemente mayor que este, entonces se considera el factor h_m igual a 0. Dicho de otra manera, si el intervalo entre dos fracciones consecutivas es suficientemente largo para que la reparación de todo el daño subletal sea completa, no habrá daño no reparado.

La dependencia temporal de BED en la ecuación 3, es compleja, pero determinamos que es la ecuación más exacta. En la ecuación T es el tiempo total de tratamiento (desde el día de comienzo hasta que finaliza), este incluye los días de fin de semana, días feriados, días de interrupción y por supuesto las fracciones, pero está claro que aunque están interrelacionados no tienen una forma fácil de determinarse de forma independiente, por lo que fue necesario desarrollar una herramienta en el centro para poder llevar a cabo la compensación.

Resultados y discusión

Desarrollo de protocolo de actuación ante las interrupciones en radioterapia en la clínica.

Este protocolo deberá estar encaminado a minimizar las interrupciones y, en el caso de ser inevitable, deberá elegir el modo de gestión de acuerdo a los recursos humanos y materiales de la clínica.

Deberán establecer criterios objetivos para priorizar a los pacientes de acuerdo a la categorización en función de la histología, extensión tumoral e intención del tratamiento. Existe la oportunidad de aumentar la calidad del tratamiento contrarrestando las causas, siempre que la mayoría de ellas puedan planificarse previamente; por ello, se deberá garantizar que las causas sean minimizadas; y en el caso de que sean inevitables, determinar si una compensación del tratamiento de RT es necesaria.

Según el análisis de los métodos y modos de gestión, el mecanismo que mejor se adapta a esta institución es aceptar que la extensión del tratamiento es inevitable, pero manteniendo la dosis por fracción prescrita para lo cual es necesario realizar la compensación radiobiológica; aumentando los días de tratamientos hasta que la BED calculada después de la interrupción para la compensación sea igual a la BED prescrita, manteniendo la misma dosis por fracción. Este tema pudo resolverse mediante el desarrollo de la herramienta informática que se describe a continuación.

Herramienta informática desarrollada para realizar la compensación de forma automática

La herramienta informática desarrollada es una hoja cálculo (Anexo 1) donde solo hay que introducir los datos tejido específico y la prescripción médica (fracciones, dosis diaria o tamaño de la fracción). Con respecto a las variables temporales solo hay que introducir las fechas de inicio y reinicio después de la interrupción. Una cuestión importante para el desarrollo de la herramienta fue encontrar la relación matemática entre la cantidad de sesiones y los días de tratamientos. Pero para ello hubo que imponer la condición de que el reinicio ocurriera un lunes.

La ecuación 4, es obtenida a partir de la ecuación 3, anulando el factor correspondiente a la porción de daño subletal no reparado haciendo (, pues se seguirá el fraccionamiento diario; todos los términos restantes de la ecuación siguiente fueron definidos anteriormente. La ecuación 4 se emplea para las BEDs del tumor en 3 momentos diferentes: BED prescrito, BED entregada hasta el reinicio y BED compensado.

$$BED = N \cdot d \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \frac{\gamma \cdot T}{\alpha}$$

Ecuación 4. Ecuación empleada para el cálculo de la BED del tumor en nuestra herramienta informática. (Fraccionamiento diario)

Esta hoja de cálculo permite realizar la compensación manteniendo el tamaño de la fracción de una forma sencilla y automática; entrando datos simples la herramienta calcula el nuevo número de sesiones a impartir después de la interrupción para compensar la dosis biológica en el tumor. Como resultado final la herramienta nos brinda cuántas fracciones más se le deben impartir al paciente después del reinicio, así como la duración total del tratamiento, luego de haber realizado la correcta compensación del tratamiento. Incluso contiene las instrucciones específicas para realizar su uso, aunque no están explícitas en este trabajo. Por lo que la consideramos el protocolo de actuación ante las interrupciones.

Incluso, no se requiere re planificar el tratamiento; solo verificarlo, para comprobar que, con las nuevas sesiones, las dosis recibidas por los OARs se mantienen por debajo de los límites recomendados. Entonces solo habría que editar el calendario de tratamiento. Como ganancia adicional, nuestra herramienta permite comparar diferentes esquemas de tratamientos, para un mismo tumor y a su vez, puede aplicarse en caso de que ocurra un error en la administración del tratamiento. En este caso su funcionalidad sería encontrar el nuevo esquema equivalente al prescrito después de ocurrido el error en la administración del tratamiento.

Conclusiones

Las interrupciones durante el tratamiento de radioterapia deben minimizarse y gestionarse de forma óptima para reducir los efectos negativos en el control tumoral. En nuestro centro se logró mediante el desarrollo de una herramienta informática que realiza de forma automática la compensación radiobiológica.

Referencias bibliográficas

- [1]. The Royal College of Radiologists. The timely delivery of radical radiotherapy: guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions. Fourth Edition. London: The Royal College of Radiologists; 2019. Report No.: BFCO (19)
- [2]. BRONT JF. Valoración radiobiológica de tratamientos radiantes mediante el programa Albireo Target [tesis de maestría]. Bariloche (RN): Instituto Balseiro Universidad Nacional de Cuyo, 2011.
- [3]. PIZARRO TRIGO F. LQlab, una solución informática para el análisis y mejora de los tratamientos en radioterapia desde un punto de vista radiobiológico [tesis doctoral]. Zaragoza (Zar): Universidad de Zaragoza, Pediatría, Radiología y Medicina Física, 2015. Report No.: ISSN 2254-7606.
- [4]. SACRISTÁN FERNÁNDEZ MÁ. Modelado de supervivencia celular a radiación ionizante basado en la maximización de la entropía de Tsallis [tesis de maestría]. España (Esp): Universidad nacional de educación a distancia, Departamento de física matemática y de fluidos, 2015.

Anexo

Intefaz de la herramienta desarrollada para realizar la compensación de forma automática

A continuación, se muestra el empleo de la herramienta desarrollada en el centro, para la compensación de un tratamiento de 25 fracciones de 2 Gy; que fue interrumpido durante un mes en la 10ma sesión.

1 - PRESCRITO			
fx iniciales	n	25	
DTD	d [Gy]	2	FECHA INICIO 04/05/2020
	α/β [Gy]	4,6	FECHA FINAL 05/06/2020
	α [Gy-1]	0,3	LAPSO 33
Duracion total del tto	T [días]	33	
kickoff	Tk [días]	14	
Tiempo de duplicacion	Tp[días]	10	
	BED (Gy)	67,35	
2 - ENTREGADO HASTA EL REINICIO			
fx recibidas	n	10	
DTD	d [Gy]	2	FECHA INICIO 04/05/2020
	α/β [Gy]	4,6	FECHA de REINICIO 15/07/2020
	α [Gy-1]	0,3	LAPSO 73
Duracion total del tto	T [días]	73	
kickoff	Tk [días]	14	
Tiempo de duplicacion	Tp[días]	10	
	BED (Gy)	15,07	
3 - COMPENSACION		4 - AJUSTE POR FINES DE SEMANA	
fx adicionales	n	0	Sesiones totales 25
DTD	d [Gy]	2	días de fines de semana desde el reinicio hasta el fin del tto 8
	α/β [Gy]	4,6	
	α [Gy-1]	0,3	
Duracion total del tto	T [días]	106	
kickoff	Tk [días]	14	
Tiempo de duplicacion	Tp[días]	10	
	BED (Gy)	50,49	
5 - RESULTADO DE LA COMPENSACION			
BED (Gy)prescrito	67,35	SESIONES FALTANTE	15
BED (Gy)compensado	50,49		FX ADICIONALES EN MOSAICO
DIFERENCIA BED (Gy)	16,8630		0

Recibido: 12 de enero de 2022

Aceptado: 24 de febrero de 2022

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en la realización, ni la comunicación del presente trabajo.

CRedit / Gestión de proyectos: Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Fuentes:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Curación de datos:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Software:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Análisis formal:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Supervisión:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Validación:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Investigación:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Visualización:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Metodología:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Administración de proyecto:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Escritura – borrador original:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Redacción: revisión y edición:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio.