

Fundamentos físicos y efectos biológicos de la radioterapia con radiación sincrotrón

Physics fundamentals and biological effects of synchrotron radiation therapy

Y Prezado y la Línea Biomédica ID17

European Synchrotron Radiation Facility (ESRF), 6 Jules Horowitz, 38043, Grenoble (France).

Fecha de Recepción: 30/04/2010 - Fecha de Aceptación: 05/05/2010

El objetivo fundamental de la radioterapia es depositar una dosis terapéutica de radiación ionizante en el tumor sin exceder las tolerancias en los tejidos sanos circundantes. Para cierto tipo de tumores radiorresistentes, como los gliomas, la radioterapia es sólo paliativa debido a que las altas dosis de radiación necesarias para producir su ablación son incompatibles con la alta morbilidad de los tejidos sanos vecinos. Esta limitación es particularmente severa en el caso de los tumores cerebrales y especialmente importante en pediatría, por el alto riesgo de problemas en el desarrollo del sistema nervioso central. Asimismo, el tratamiento de tumores próximos a un órgano de riesgo, como la médula espinal, se ve severamente limitado. Una posible solución es el desarrollo de nuevas técnicas de radioterapia en las que se empleen modos de irradiación radicalmente distintos a los convencionales, modificando de esta manera la dosis biológica equivalente. Éste es el caso de la radioterapia con radiación sincrotrón (SRT). En este trabajo se describirán las tres nuevas técnicas de radioterapia con radiación sincrotrón que se están desarrollando en la Línea Biomédica de la Instalación Europea para la Radiación Sincrotrón (ESRF), en Grenoble (Francia): radioterapia estereotáxica con radiación sincrotrón (SSRT), radioterapia con microhaces (MRT), y radioterapia con minihaces (MBRT). Los prometedores resultados obtenidos en el tratamiento de tumores cerebrales de alto grado en los estudios pre-clínicos con SRT han pavimentado el camino hacia los ensayos clínicos. El ESRF espera recibir a sus primeros pacientes en Otoño del 2010.

Palabras clave: Radioterapia con radiación sincrotrón, ensayos clínicos, tumor cerebral, radiobiología.

The main goal of radiation therapy is to deposit a curative dose in the tumor without exceeding the tolerances in the nearby healthy tissues. For some radioresistant tumors, like gliomas, requiring high doses for complete sterilization, the major obstacle for curative treatment with ionizing radiation remains the limited tolerance of the surrounding healthy tissue. This limitation is particularly severe for brain tumors and, especially important in children, due to the high risk of complications in the development of the central nervous system. In addition, the treatment of tumors close to an organ at risk, like the spinal cord, is also restricted. One possible solution is the development of new radiation therapy techniques exploiting radically different irradiation modes and modifying, in this way, the biological equivalent doses. This is the case of synchrotron radiation therapy (SRT). In this work the three new radiation therapy techniques under development at the European Synchrotron Radiation Facility (ESRF), in Grenoble (France) will be described, namely: synchrotron stereotactic radiation therapy (SSRT), microbeam radiation therapy (MRT) and minibeam radiation therapy. The promising results in the treatment of the high grade brain tumors obtained in pre-clinical studies have paved the way to the clinical trials. The first patients are expected in the fall of 2010.

Key words: Synchrotron radiation therapy, clinical trials, brain tumor, radiobiology.

Introducción

El empleo de los rayos X en medicina empezó casi inmediatamente después de ser descubiertos por Wilhelm Conrad Röntgen en 1895. Leopold Freund trató a los cinco primeros pacientes un año más tarde, en 1896. Sin embargo, a pesar de los más de 100 años de práctica de la radioterapia (RT) y de su gran evolución técnica, el tratamiento de ciertos tumores radorresistentes sigue siendo sólo paliativo. Esta limitación es particularmente severa en el caso de los tumores cerebrales debido al alto riesgo de morbilidad de los tejidos sanos circundantes. Dentro de los tumores cerebrales, los llamados gliomas son uno de los tipos más frecuentes en los adultos, con una incidencia de 5 a 10 por 100000 en la población general¹. Los gliomas de alto grado presentan aún un pronóstico pobre a pesar del desarrollo de múltiples terapias innovadoras. La radiocirugía estereotáxica², la radioterapia con intensidad modulada (IMRT)³ y la terapia por captura de neutrones (BNCT)⁴ son algunos ejemplos. El uso de temozolomida concomitante y adyuvante de la radioterapia ha permitido una prolongación significativa de la supervivencia⁵⁻⁷. Sin embargo, el resultado dista de ser satisfactorio por el momento.

Estudios recientes en RT conformada muestran que si se aumenta la dosis absorbida en el tumor hasta 80Gy⁸ se observa un incremento significativo de la supervivencia, sin embargo, las dosis habituales en los hospitales son de tan sólo 50Gy por el alto riesgo de complicaciones en los tejidos sanos circundantes. Por ello, la clave para el tratamiento de los gliomas parece ser el empleo de nuevas técnicas que nos permitan aumentar la dosis hasta al menos 80Gy manteniendo los tejidos sanos dentro de las tolerancias. Ésta es la principal motivación para el desarrollo de nuevas técnicas de RT empleando radiación sincrotrón en grandes instalaciones como la Instalación Europea para la Radiación Sincrotrón (ESRF), en Grenoble (Francia).

El ESRF es uno de los tres sincrotrones de más alta energía y brillo en el mundo⁹. Dispone de 49 líneas de haz, con energías que varían desde el infrarrojo hasta varios cientos de keV. Entre ellas, la línea ID17 está dedicada a investigación biomédica¹⁰, con una gran concentración de esfuerzos actualmente en el desarrollo de técnicas de radioterapia con radiación sincrotrón (SRT). En la línea biomédica ID17, la fuente de rayos X es un *wiggler* de 21 polos de un periodo de 15 cm y un campo magnético máximo de 1,6 T¹¹. El espectro energético resultante es filtrado para eliminar los fotones de baja energía dando lugar a un espectro energético que abarca desde los 50 hasta los 600 keV con una energía media de 100 keV¹². Para aquellas aplicaciones que requieran de haces monocromáticos, en la línea hay disponibles tres tipos de monocromadores que proporcionan haces de luz sincrotrón con

energías que van desde los 20 hasta los 100 keV, con una resolución del 0,1%.

En este trabajo se describirán las tres nuevas técnicas de SRT en desarrollo en el ESRF: la radioterapia estereotáxica con radiación sincrotrón (SSRT), la radioterapia con microhaces (MRT), y la radioterapia con minihaces (MBRT).

Radioterapia estereotáxica con radiación sincrotrón (SSRT)

La técnica SSRT consiste en cargar el tumor con un elemento de alto número atómico (Z) (por ejemplo, yodo) e irradiarlo con haces de rayos X monocromáticos de energías de decenas de keV, en torno al borde K del elemento en cuestión. La irradiación se lleva a cabo en condiciones estereotáxicas desde varios ángulos de entrada. El elemento de alto Z inyectado en el paciente se acumula preferentemente en el tumor cerebral como consecuencia de un incremento de la permeabilidad de la barrera sangre-cerebro debido al crecimiento invasivo del tumor. A energías del orden de decenas de keV, la alta sección eficaz de efecto fotoeléctrico de materiales de alto Z , como el yodo, da como resultado un gran número de interacciones fotoeléctricas (la sección atómica eficaz de la absorción fotoeléctrica exhibe una dependencia Z^4 para materiales de alto Z). El corto rango de los productos de dichas interacciones fotoeléctricas (fotoelectrones y electrones Auger) resulta en un incremento de la deposición de dosis local en el tumor, con lo que se aumenta de manera específica la dosis absorbida en el tumor con respecto a los tejidos circundantes sanos, dando lugar a distribuciones de dosis mejoradas en comparación con los tratamientos convencionales^{13,14}. Además, el empleo de rayos X monocromáticos optimiza las distribuciones de dosis en comparación con un espectro continuo¹⁵. Por ello las instalaciones de luz sincrotrón son ideales para esta modalidad terapéutica puesto que proporcionan rayos X monocromáticos de gran intensidad.

En la línea médica del ESRF se han llevado a cabo en los últimos años ensayos preclínicos de SSRT en ratas con gliomas F98 de alto grado. Estos estudios se han desarrollado siguiendo dos avenidas principales. En la primera se emplearon agentes de contraste de alto número atómico, como el yodo, que permanecen fuera de las células^{14,16}. En estos estudios preclínicos se obtuvo un incremento de la supervivencia cercano al 200%. En la segunda se utilizaron drogas quimioterápicas que contienen compuestos de platino^{17,18} o de yodo^{19,20}. Estas drogas traspasan la membrana celular y se ligan al ADN. Los resultados más prometedores se obtuvieron en experimentos en los que se emplearon compuestos de platino (Cis-Platino¹⁷ y Carboplatino¹⁸), con un aumento de la supervivencia

en torno al 700%. Debido a la toxicidad intrínseca de estas drogas, sólo se pueden emplear concentraciones pequeñas y, por lo tanto, no está claro si hay un aumento de la deposición de dosis absorbida o si la mejora en la supervivencia es debida a una sinergia quimio-radioterapia. Debido a que los agentes de contraste son menos tóxicos el ESRF ha decidido encaminarse hacia los ensayos clínicos siguiendo la primera avenida.

Para la preparación de los ensayos clínicos se ha trabajado intensamente durante los tres últimos años en distintos aspectos de la Física Médica:

- I. Definición de protocolos de irradiación seguros.
- II. Desarrollo de un sistema de planificación de tratamiento (TPS).
- III. Definición de un protocolo de dosimetría experimental adecuado para la radiación sincrotrón.
- IV. Petición de las autorizaciones formales a las distintas agencias gubernamentales francesas para recibir pacientes en el ESRF.

Definición de protocolos de irradiación seguros

La preparación de cualquier ensayo clínico debería incluir el establecimiento de un esquema de aumento de la dosis absorbida, tal que se aumente progresivamente la dosis depositada en el tumor en las diferentes fases de los ensayos clínicos a la vez que los tejidos sanos permanecen dentro de las tolerancias.

En los ensayos clínicos en SSRT se decidió que los pacientes recibirán una primera parte del tratamiento en SSRT y una semana después comenzarán una segunda parte con radioterapia convencional en el hospital local, donde recibirán 40Gy. La irradiación SSRT se realizará en una de las dos estaciones experimentales del ESRF en una única fracción o en un esquema de hipofraccionamiento. Para estimar las dosis totales recibidas en cada fase de los ensayos es necesario tener en cuenta que las prescripciones de dosis diferirán del estándar de 2Gy/fracción que el paciente recibirá en el hospital. Para establecer la equivalencia con el esquema de fraccionamiento estándar y determinar las dosis totales se emplearon dosis totales normalizadas $NTD_{2,0}$ ²¹. Empleando simulaciones Monte Carlo (PENELOPE 2006²²) se determinó que un esquema seguro para el aumento de las dosis sería el siguiente²³:

1. Primera fase: 10Gy en una sesión.
2. Segunda fase: 12Gy en una sesión.
3. Tercera fase: 14Gy en una sesión.
4. Cuarta fase: 18Gy en tres sesiones.
5. Quinta fase: 21Gy en tres sesiones.
6. Sexta fase: 24Gy en cuatro sesiones.

Siguiendo este esquema, el cerebro sano recibirá dosis mucho menores que en radioterapia convencio-

nal, el cráneo permanecerá dentro de tolerancias y se alcanzarán dosis (en términos de $NTD_{2,0}$) en el tumor de más de 82Gy en la sexta fase²². De esta manera esperamos alcanzar una mayor probabilidad de control tumoral con menores efectos secundarios que en radioterapia convencional.

Desarrollo de un sistema de planificación de tratamiento

Los sistemas de planificación de tratamiento comerciales no son adecuados para el cálculo de dosis en SSRT puesto que, como la energía del haz (80keV) es mucho menor que la empleada en hospitales, los *kernel*s implementados en los TPS comerciales no son válidos. Además la geometría de irradiación en la línea biomédica del ESRF es totalmente distinta a la existente en los hospitales y ha de tenerse en cuenta la presencia de elementos de alto Z. Por todo ello, se hacía necesario el desarrollo de un nuevo TPS basado en Monte Carlo. En concreto se está empleando el código PENELOPE¹¹. Este motor de cálculo será implementado en un sistema comercial ISOgrayTM (DOSIsoft, Cachan). El desarrollo de este TPS se encuentra en su fase final. Actualmente trabajamos en su verificación en maniqués de agua²⁴ siguiendo las recomendaciones de la IAEA²⁵. El siguiente paso será su verificación en maniqués antropomórficos.

Definición de un protocolo de dosimetría experimental adecuado para la radiación sincrotrón

Actualmente se trabaja en el desarrollo de protocolos de medida de dosis para radiación sincrotrón. Dichos protocolos se basan en la determinación de la dosis absorbida en agua con cámaras de ionización siguiendo en lo posible las recomendaciones del protocolo TRS 398 (IAEA)²⁶. Los protocolos de dosimetría estándar suponen una exposición uniforme de la cámara de ionización. Esta condición no puede cumplirse en el sincrotrón puesto que al menos una de las dimensiones transversales del campo es más pequeña que las dimensiones de cualquier cámara de ionización. Se ha demostrado que integrar la tasa de dosis mientras se escanea la cámara de ionización con una velocidad constante y bien conocida es equivalente a medir la dosis depositada con una irradiación uniforme²⁷.

En SSRT se está desarrollando un protocolo de dosimetría basado en las recomendaciones del TRS 398 de la IAEA para rayos X de energía media, que es nuestro rango de trabajo. Siguiendo dichas recomendaciones la profundidad de referencia para dosimetría absoluta es 2cm en agua. Como detector se emplea una cámara

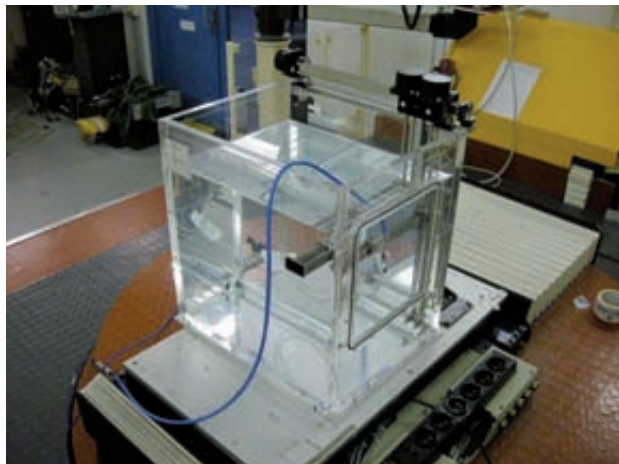


Fig. 1. Maniquí de agua (PTW MP3-P) para haces horizontales con una ventana de entrada de 5 mm de PMMA.

dedal, en concreto, la semiflex PTW 31002, cuyo volumen es $0,125\text{cm}^3$. La determinación de dosis absoluta así como las curvas de dosis en profundidad y los perfiles transversales se miden en una cuba de agua para haces horizontales (PTW MP3 41029) (fig. 1). Esta cuba de agua tiene una ventana de entrada de 5 mm de PMMA, dentro de los límites recomendados por el protocolo TRS 398.

Petición de las autorizaciones formales a las distintas agencias gubernamentales francesas para recibir pacientes en el ESRF

Puesto que el ESRF no es un hospital, ha sido necesario solicitar autorizaciones legales a distintas agencias gubernamentales francesas para recibir pacientes. El primer paso fue solicitar la aprobación del comité de ética del hospital local. Posteriormente, se requirió el visto bueno de la agencia de seguridad francesa. En estos momentos estamos esperando la autorización final de la agencia francesa de protección del paciente. Esperamos poder recibir a nuestros primeros pacientes a finales del 2010.

Radioterapia por microhaces (MRT)

La MRT es una técnica de radioterapia con fraccionamiento espacial que explora los límites de lo que se conoce como efectos de dosis-volumen: cuanto más pequeño sea el volumen macroscópico irradiado, más alto será el umbral de dosis absorbida para dañar los tejidos sanos²⁸. Este es un fenómeno conocido desde los años 50 cuando se empezaron a estudiar los posibles efectos biológicos de los rayos cósmicos en los astronautas, para lo cual se realizaron diversos experi-

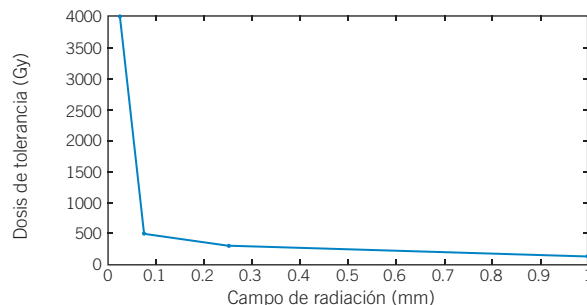


Fig. 2. Reconstrucción de los resultados obtenidos por Zeman et al.²⁹. Las dosis de tolerancia (radionecrosis) de los cerebros de ratones irradiados con haces de deuterones se mantienen casi constantes para tamaños de campo mayores que 0,1mm. Campos de radiación menores que 0,1mm incrementan las dosis de tolerancia drásticamente.

mentos en los que se irradió el cerebro de ratones con haces de deuterones de distinto tamaño de campo²⁹. La reconstrucción de sus resultados se muestra en la fig. 2. Como puede observarse las dosis de tolerancia (para radio-necrosis) se mantienen más o menos constantes para los diferentes tamaños de campo hasta que se alcanza cierto umbral (0,1mm en este caso), por debajo del cual las tolerancias se incrementan drásticamente. Este mismo fenómeno se ha observado en experimentos con haces de fotones de alta energía³⁰: las tolerancias se mantienen constantes hasta que se alcanza un cierto tamaño de campo (10mm para la médula espinal, por ejemplo), a partir del cual las tolerancias se incrementan exponencialmente. Para explicar este fenómeno se ha formulado lo que se llama hipótesis de disminución de célula madre (*local stem cell depletion model*). Esta hipótesis sostiene que para cada tejido existe un volumen crítico limitante que puede ser repoblado por una única célula madre superviviente que migra desde el tejido vecino para reparar el tejido dañado por la radiación³¹.

En el caso de la MRT estos efectos de dosis-volumen se llevan al límite. Dosis extremadamente altas ($>100\text{Gy}$) son depositadas en una única fracción usando peines de haces paralelos muy estrechos y extremadamente intensos ($25\text{-}100\mu\text{m}$, espaciados unos $200\mu\text{m}$, en comparación con varios milímetros al menos de tamaño de campo en radiocirugía). Son esenciales altas tasas de dosis (16000Gy/s) para depositar una alta dosis en los tejidos en un tiempo corto ($50\text{-}100\text{ms}$), lo que impedirá el emborronamiento de la dosis depositada por los microhaces debido al movimiento del blanco por las pulsaciones circulatorias³². Los microhaces tienen un espectro de energía de rayos X entre 50 y 600keV, con una energía media de 100keV. Son producidos por un colimador de múltiples rendijas, que corta horizontalmente el haz ancho proveniente de la fuente de radiación sincrotrón. Este tipo de irradiación da lugar a unos perfiles de dosis con un patrón de picos (en el área de

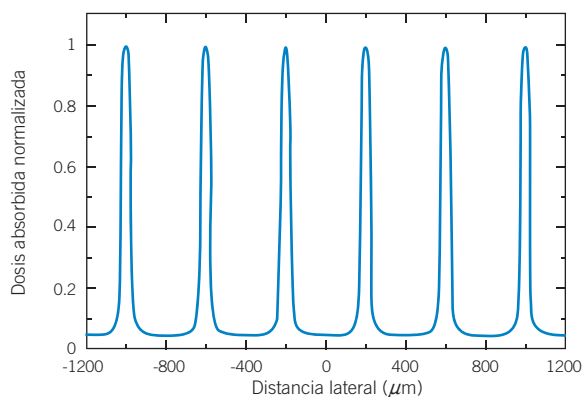


Fig. 3. Cálculo de Monte Carlo del perfil de dosis transversal en el centro de un maniquí de cabeza antropomórfico irradiado con MRT. La distribución de dosis corresponde a un conjunto de picos (zonas de alta dosis en la trayectoria de los microhaces) y valles (zonas de baja dosis en el área entre los microhaces).

paso de los microhaces) y de valles (en el espacio entre los microhaces). Véase la fig. 3.

Los ensayos preclínicos en MRT han mostrado una gran capacidad de preservación de los tejidos sanos en varias especies animales³³⁻³⁷ y la ablación de tumores muy agresivos³⁸⁻⁴⁵, como los gliomas 9L. Por lo tanto, la técnica MRT proporciona un índice terapéutico mayor que haces no segmentados de una energía similar. Los mecanismos biológicos que dan lugar a que las respuestas del tumor y de los tejidos sanos sean tan diferenciadas al ser irradiados con la técnica MRT aún no se entienden completamente. Con relación a los tumores se ha observado en varios experimentos que es posible producir la ablación de gliomas sin eliminar todas las células tumorales⁴⁰. Esto indica que la MRT involucra otros mecanismos biológicos distintos a un daño directo por radiación ionizante. En cuanto a los tejidos sanos los distintos estudios biológicos muestran que son capaces de tolerar altas dosis de radiación en volúmenes pequeños resultando en una preservación de la arquitectura de los tejidos. El mecanismo responsable de la recuperación parece ser la migración de las células que han sido mínimamente irradiadas (valles) contiguas a las zonas de altas dosis (picos)⁴⁰.

Asimismo, los distintos experimentos con animales han mostrado que para obtener una alta probabilidad de control tumoral se requiere una razón dosis pico-dosis valle (PVDR) baja en el tumor, con valles altos. En el caso de los tejidos sanos se encuentra la situación inversa: se requieren PVDR altos, con valles muy bajos. Se ha demostrado que son las dosis valles las responsables de la preservación de los tejidos. Es decir, siempre que la dosis valle se encuentre por debajo del umbral de tolerancias para irradiación en campo ancho, los tejidos sanos son capaces de recuperarse⁴⁰. Debido a esto, la calidad del haz debe mantenerse por debajo de

los 200 keV⁴⁶. En caso contrario, la dispersión lateral llenaría los valles y sería demasiado alta, perdiéndose el efecto de preservación de los tejidos sanos⁴⁶.

Basándose en los resultados tan prometedores obtenidos en los estudios preclínicos, el ESRF ha decidido encaminarse hacia los ensayos clínicos. Para ello el control de la geometría de irradiación, además de una caracterización completa de la dosimetría (teórica y experimental) son requisitos esenciales. Las dosis de radiación que se administrarán al paciente deben calcularse de manera precisa. Para realizar los cálculos de dosis se requiere un sistema de planificación de tratamiento adecuado. Sin embargo, ninguno de los sistemas comerciales es capaz de calcular la dosis en el caso de tumores irradiados con un espectro de rayos X de entre 50 y 600 keV y con un peine de microhaces. Por esta razón se está desarrollando un sistema de planificación de tratamiento basado en Monte Carlo, con el código PENELOPE. La principal dificultad reside en la reducción de los tiempos de cálculo. Debido a la utilización de tamaños de campo de 50 μm , deben utilizarse tamaños de vóxel de varios micrómetros. Esto incrementa exponencialmente el tiempo de cálculo y han de buscarse técnicas de reducción de varianza adecuadas. El motor de cálculo será integrado en un TPS existente desarrollado por el departamento de Física Médica del Instituto Alemán Contra el Cáncer (DKFZ).

Por otro lado, la dosimetría experimental en MRT es extremadamente exigente debido al pequeño tamaño de los microhaces, que además tienen una tasa de dosis varios órdenes de magnitud mayor que la empleada en radioterapia convencional. En este momento aún no se dispone de un detector que cumpla todos los requisitos para ser empleado con fiabilidad en la dosimetría de haces tan pequeños y con unas tasas de dosis tan elevadas. La dosimetría se lleva a cabo actualmente empleando una combinación de técnicas (películas radiocrómicas, transistores de efecto campo (MOSFET), y cámaras de ionización).

En el momento actual, los esfuerzos se centran en la finalización del TPS basado en simulaciones Monte Carlo, en el desarrollo de un protocolo de dosimetría experimental adecuado al pequeño tamaño de los haces de radiación y en profundizar en el conocimiento de los mecanismos biológicos subyacentes.

Radioterapia con minihaces (MBRT)

Siguiendo el mismo principio de fraccionamiento espacial, A. Dilmanian et al. propusieron en el año 2006 una extensión de la técnica MRT⁴⁷: radioterapia con minihaces (MBRT). Estudios recientes muestran que haces con un tamaño de 0,68 mm conservan parte del efecto de preservación de los tejidos mostrado en la MRT en el sistema nervioso central de las ratas. Se irra-

dió el cerebro de ratas sanas con minihaces de 0,68 mm de anchura y 1,36 mm de separación entre ellos. No se observaron ni parálisis ni cambios en el comportamiento para dosis depositadas de hasta 170 Gy en una fracción^{47,48}. Estas observaciones abren la puerta al empleo de los minihaces para tratar tumores con un mínimo daño a los tejidos sanos circundantes.

Las ventajas de esta técnica respecto a la radioterapia convencional son:

- I. Primero, debido al mucho menor impacto sobre los tejidos sanos, puede permitir aumentar las dosis en el tumor hasta dosis curativas en aquellos casos clínicos en los que no es posible hoy en día por la alta morbilidad de los tejidos sanos.
- II. Segundo, la gran capacidad de preservación de los tejidos de esta técnica podría permitir la reirradiación del sistema nervioso central así como el tratamiento de tumores pediátricos.
- III. Tercero, la penumbra de los minihaces es de solamente unos 50 μm , en comparación con los 3 mm que se alcanzan hoy en día con las técnicas más modernas de radiocirugía. Por lo que MBRT ofrece un gran potencial en micro-radiocirugía para el tratamiento de malformaciones arterio-venosas, epilepsia, tumores muy cercanos a órganos de riesgo como melanomas oculares, tumores de la columna vertebral, etc. sin apenas efectos secundarios tales como el edema⁴⁹.

En el ESRF se ha desarrollado un método novedoso para producir minihaces con un *chopper*⁵⁰, en lugar de un colimador. Este método ofrece una gran fiabilidad y un control fácil de todos los parámetros. Los primeros experimentos dosimétricos realizados en septiembre del 2008, muestran un acuerdo excelente con las simulaciones Monte Carlo⁵⁰, abriendo de esta manera la puerta a los estudios preclínicos en MBRT. En los primeros meses del año 2010 se realizaron los primeros ensayos preclínicos en el ESRF. Los resultados preliminares sugieren que dosis tan altas como 150 Gy (dosis pico) en una única fracción son bien toleradas por el cerebro sano de ratas. Esto apunta a que MBRT podría emplearse para depositar dosis más altas y potencialmente curativas en casos clínicos donde las tolerancias de los tejidos sanos representan un límite para la radioterapia convencional.

Además esta técnica tiene un gran potencial de expansión fuera de las fuentes de radiación sincrotrón hacia hospitales en un plazo medio, puesto que a diferencia de la MRT, donde se requieren altísimas tasas de dosis, los minihaces no son tan vulnerables a los movimientos del cerebro con los latidos del corazón y, por tanto, es conceptualmente posible producirlos por medio de tubos de rayos X de alta potencia.

Conclusiones

La RS es una herramienta innovadora en el campo de la investigación biomédica y, en concreto, para el tratamiento de los tumores cerebrales. Es un ejemplo de investigación multidisciplinar en la que la Física Médica juega un papel central, tanto en la concepción y diseño de nuevas técnicas como en su posterior implementación clínica: en el cálculo de las dosis depositadas, desarrollo de protocolos de dosimetría experimental, modelado de nuevos sistemas de detección de la radiación, etc.

En este trabajo se han descrito tres nuevas técnicas de radioterapia que se están desarrollando en el ESRF para el tratamiento de tumores cerebrales: SSRT, MRT y MBRT. Gracias a los prometedores resultados obtenidos en la fase preclínica, el ESRF se encamina ya hacia los ensayos clínicos en SSRT y en MRT. MBRT es la técnica más recientemente implementada en el ESRF. Se han realizado con éxito los primeros estudios de viabilidad y dosimétricos. El éxito de estos estudios ha permitido comenzar los primeros ensayos preclínicos con animales. Los resultados preliminares sugieren que esta técnica podría ser empleada para depositar dosis más altas y potencialmente curativas en casos clínicos donde las tolerancias de los tejidos sanos son una limitación para las técnicas convencionales. Además, MBRT presenta un gran potencial de expansión fuera de las fuentes de luz sincrotrón porque no se requieren haces monocromáticos ni altas tasas de dosis.

Los retos en la radioterapia con radiación sincrotrón son ahora el desarrollo de sistemas de planificación adaptados basados en técnicas de Monte Carlo y protocolos de dosimetría experimental adecuados, particularmente exigentes en el caso de la MRT.

Agradecimientos

Y. Prezado agradece a I. Martínez-Rovira (ESRF), M. Sánchez García (Complejo Hospitalario Ourense), J. Mosquera Sueiro y C. Otero (Complejo Hospitalario Santiago de Compostela) la lectura y mejora de este manuscrito.

Bibliografía

1. Legler JM, Ries LA, Smith MA, Warren JL, Heineman EF, Kaplan RS, et al. Cancer surveillance series [corrected]: brain and other central nervous system cancers: recent trends in incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1382-90.
2. Phillips MH, Stelzer KJ, Griffin TW, Mayberg MR, Winn HR. Stereotactic radiosurgery: a review and comparison of methods. *J Clin Oncol* 1994;12:1085-99.

3. Cardinale RM, Benedict S, Zwicker R, Gaballa HA, Wu Q, Mohan R. A Comparison of three stereotactic radiotherapy techniques, arcs, vs noncoplanar fixed beams vs intensity modulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:431-6.
4. Barth RF, Coderre JA, Vicente MGH, Blue TE. Boron neutron capture therapy of cancer: current status and future prospects. *Clin Cancer Res* 2005;11:3987-4002.
5. Stupp R, Dietrich PY, Kraljevic SO, Pica A, Maillard I, Maeder P, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002;20:1375-82.
6. Stupp R, Mason WP, van den Bent M J, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.
7. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459-66.
8. Tanaka M, Ino Y, Nakagawa K, Tago M, Todo T. High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma: a historical comparison. *Lancet Oncol* 2005;6:953-60.
9. European Synchrotron Radiation Facility. ESRF, BP 220, 38043 Grenoble Cedex 9, Francia. www.esrf.eu.
10. Thomlinson W, Suortti P, Chapman D. Recent advances in synchrotron radiation medical research. *NIM A* 2008;543:288-96.
11. Bräuer-Krisch E, Bravin A, Zhang L, Stepanek J, Blattmann H, Slatkin DN, et al. Characterization of a tungsten/gas multislit collimator for microbeam radiation therapy at the ESRF. *Rev Sci Instr* 2005;76:0643031-0674303-7.
12. Siegbahn EA, Stepanek J, Bräuer-Krisch E, Bravin A. Determination of dosimetrical quantities used in microbeam radiation therapy (MRT) with Monte Carlo simulations. *Med Phys* 2006;33:3248-59.
13. Mesa AV, Norman A, Solberg TD, Demarco JJ, Smathers JD. Dose distributions using kilovoltage X rays and dose enhancement from iodine contrast agents. *Phys Med Biol* 1999;44:1955-68.
14. Adam JF, Joubert A, Biston MC, Charvet AM, Pech M, Le Bas JF, et al. Prolonged survival of Fischer rats bearing F98 glioma after iodine-enhanced synchrotron stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:603-11.
15. Boudou C, Balosso J, Estève F, Elleaume H. Monte Carlo dosimetry for synchrotron stereotactic radiotherapy of brain tumors. *Phys Med Biol* 2005;50:4845-51.
16. Adam JF, Elleaume H, Joubert A, Biston MC, Charvet AM, Balosso J, et al. Synchrotron radiation therapy of malignant brain glioma loaded with an iodinated contrast agent: First trial on rats bearing F98 gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1413-26.
17. Biston MC, Joubert A, Adam JF, Elleaume H, Bohic S, Charvet AM, et al. Cure of Fisher rats bearing radioresistant F98 glioma treated with cis-platinum and irradiated with monochromatic synchrotron X-rays. *Cancer Res* 2004;64:2317-23.
18. Rousseau J, Boudou C, Barth JR, Balosso J, Estève F, Elleaume H. Enhanced survival and cure of F98 glioma-bearing rats following intracerebral delivery of carboplatin in combination with photon irradiation. *Clin Cancer Res* 2007;13:5195-201.
19. Adam JF, Biston MC, Rousseau J, Boudou C, Charvet AM, Balosso J, et al. Heavy element enhanced synchrotron stereotactic radiotherapy as a promising brain tumour treatment. *Phys Med* 2008;24:92-7.
20. Rousseau J, Adam JF, Deman P, Wu TD, Guerquin-Kern JL, Gouget B, et al. Intracerebral delivery of 5-iodo-2'-deoxyuridine in combination with synchrotron stereotactic radiation for the therapy of the F98 glioma. *J Synchrotron Radiat* 2009;16:573-81.
21. Flickinger JC, Kalend A. Use of normalized total dose to represent the biological effect of fractionated radiotherapy. *Radiother Oncol* 1990;17:339-47.
22. Salvat F, Fernández-Varea JM, Sempau J. PENELOPE, a code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. OECD Nuclear Energy Agency, Issy-les-Moulineaux-Francia, 2003.
23. Prezado Y, Fois G, Edouard M, Renier M, Nemoz C, Requardt H, et al. Biological equivalent dose studies for dose escalation in the stereotactic synchrotron radiation therapy clinical trials. *Med Phys* 2009;36:725-33.
24. Vautrin M, Benkebil M, Prezado Y, Martinez-Rovira I, Elleaume H, Estève F, Adam JF. Treatment Planning System for Synchrotron Stereotactic Radiotherapy clinical trials. Libro de resúmenes para el II European Workshop on Monte Carlo Treatment Planning Systems (MCTP2009); 2009, Oct 19-21; Cardiff (Reino Unido).
25. Ibbot GS. Specification and Acceptance Testing in Radiotherapy Treatment Planning Systems. 1 ed. IAEA-TECDOC-1540: International Atomic Energy Agency (IAEA); 2007.
26. Andreo P, Burns DT, Hohlfield K, Saiful Huq M, Kanai T, Laitano F, et al. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry Based Standards of Absorbed Dose to Water. International Atomic Energy Agency 2004 (IAEA) TRS398; 2004.
27. Berkvens P, Adam JF, Bravin A, Esteve F, Nemoz C, Prezado Y, et al. Safety issues related to the Synchrotron Stereotactic Radiation Therapy project at the ESRF. Proceedings of the 5th International Workshop on Radiation Safety at Synchrotron Radiation Sources; 2009, May 21-29; Trieste (Italy).
28. Curtis HJ. The use of a deuteron microbeam for simulating the biological effects of heavy cosmic-ray particles. *Rad Res Suppl* 1967;7:258-64.
29. Zeman W, Curtis HJ, Gebhard EI, Haymaker W. Tolerance of mouse-brain tissue to high-energy deuterons. *Science* 1959;130:1760-1.
30. Hopewell JW, Trott KR. Volumen effects in radiobiology as applied to radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;56:283-8.
31. Yaes RJ, Kalend A. Local stem cell depletion model for radiation myelitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:1247-59.
32. Poncelet BP, Wedeen VJ, Weisskopf RM, Cohen MS. Brain parenchyma motion: measurement with cine echo-planar MR imaging. *Radiology* 1992;185:645-51.
33. Slatkin D, Spanne P, Dilmanian FA, Gebbers JO, Laissue LA. Subacute neuropathological effects of microplanar beams of x-rays from a synchrotron wiggler. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:8783-7.
34. Laissue JA, Lyubimova N, Wagner HP, Archer DW, Slatkin DN, Di Michiel M, et al. Microbeam radiation therapy. *SPIE* 1999;3770:38-45.

35. Dilmanian FA, Morris G, Le Duc G, Huang X, Ren B, Baccarian T, et al. Response of avian embryonic brain to spatially segmented x-ray microbeams. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2001;47:485-93.
36. Laissue LA, Blattmann H, Di Michiel M, Slatkin DN, Lyubimova N, Guzman R, et al. The weanling piglet cerebellum: a surrogate for tolerance to MRT (Microbeam Radiation Therapy) in pediatric neuro-oncology. *SPIE* 2001;4508:65-73.
37. Régnard P, Le Duc G, Bräuer-Krisch E, Troprès I, Siegbahn E, Kusak A, et al. Irradiation of intracerebral 9L gliosarcoma by a single array of microplanar x-ray beams from a synchrotron: balance between curing and sparing. *Phys Med Biol* 2008;53:861-78.
38. Serduc R, van de Looij Y, Francony G, Verdonck O, van der Sanden B, Laissue JA, et al. Characterization and quantification of cerebral edema induced by synchrotron x-ray microbeam radiation therapy. *Phys Med Biol* 2008;53:1153-66.
39. Laissue JA, Geiser G, Spanne PO, Dilmanian FA, Gebbers JO, Geiser M, et al. Neuropathology of ablation of rat gliosarcomas and contiguous brain tissues using a microplanar beam of synchrotron-wiggler-generated X rays. *Int J Cancer* 2008;78:654-60.
40. Dilmanian FA, Button T, Le Duc G, Zhang N, Peña LA, Smith J, et al. Response of rat intracranial 9L gliosarcoma to microbeam radiation therapy. *Neuro Oncol* 2002;4:26-38.
41. Smilowitz HM, Blattmann H, Bräuer-Krisch E, Bravin A, Di Michiel M, Gebbers JO, et al. Synergy of gene-mediated immunoprophylaxis and microbeam radiation therapy for advanced intracerebral rat 9L gliosarcomas. *J Neurooncol* 2006;78:135-46.
42. Dilmanian FA, Morris G, Zhong N, Bacarian T, Hainfeld TE, Kalef-Ezra J, et al. Murine EMT-6 carcinoma: high therapeutic efficacy of microbeam radiation therapy. *Radiat Res* 2003;159:632-41.
43. Miura M, Blattmann H, Bräuer-Krisch E, Bravin A, Hanson AL, Nawrocky MM, et al. Radiosurgical palliation of aggressive murine SCCVII squamous cell carcinomas using synchrotron-generated X-ray microbeams. *Br J Radiol* 2006;79:71-5.
44. Serduc R, Bouchet A, Brauer-Krisch E, Laissue JA, Spiga J, Sarun S, et al. Synchrotron microbeam radiation therapy for rat brain tumor palliation influence of the microbeam width at constant valley dose. *Phys Med Biol* 2009;54:6711-24.
45. Brauer-Krisch E, Serduc R, Siegbahn EA, Le Duc G, Prezado Y, Bravin A, et al. Effects of pulse, spatially fractionated, microscopic synchrotron X ray beams on normal and tumoral brain tissue. *Mutat Res* 2009. En prensa.
46. Prezado Y, Thengumpallil S, Renier M, Bravin A, X-ray energy optimization in minibeam radiation therapy. *Med Phys* 36;36:4897-902.
47. Dilmanian FA, Zhong Z, Bacarian T, Benveniste H, Romanelli P, Wang R, et al. Interlaced X-ray: a radiosurgery approach with clinical potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:9709-14.
48. Ansel DJ, Romanelli P, Benveniste H, Foerster B, Kalef-Ezra J, Zhong Z, et al. Evolution of a focal brain lesion produced by interlaced microplanar X-rays. *Minim Invas Neurosurg* 2007;50:43-6.
49. Serduc R, van de Looij Y, Francony G, Verdonck O, van der Sanden B, Laissue J, et al. Characterization and quantification of cerebral edema induced by synchrotron x-ray microbeam radiation therapy. *Phys Med Biol* 2008;53:1153-66.
50. Prezado Y, Renier M, Bravin A. A new method to create minibeam patterns for Synchrotron Radiation Therapy: a feasibility study. *J Synchr Rad* 2009;16:582-5.