

# Efectos biológicos de la radiación ionizante mediante el modelo $\alpha$ - $\beta$



## Trabajo Fin de Grado

Carlos Gallego Molina

### Tutores

Maria Isabel Gallardo Fuentes

Grado en Física

Curso 2021/2022

Universidad de Sevilla



# Agradecimientos

Este trabajo no podría haber sido posible sin la ayuda y guía de María Isabel Gallardo Fuentes y sin la colaboración del Servicio de Radiofísica del Hospital Universitario Virgen Macarena. Cabe hacer mención aparte a Juan Luis González Montes, amigo desde donde llegan los recuerdos, por su ayuda en la programación en Python; y a Mario Gallego Castro, radiofísico, primo y amigo, por su infinita e inestimable atención mostrada.

Asimismo, si ha sido posible llegar hasta el desarrollo de este texto ha sido gracias al apoyo familiar, tanto económico como afectivo, durante el transcurso del Grado en Física. Mil gracias.

Por último, agradecer a mis amigos, con los que empecé y con los que termino, a los de siempre de Priego y a los de siempre de Sevilla, sin ellos no hubiera sido capaz.

# Índice de abreviaturas

ADN .....	Ácido DesoxirriboNucleico
CFD .....	Cabeza Femoral Derecha
CFI .....	Cabeza Femoral Izquierda
CTV .....	Volumen del Objetivo Clínico
DBE .....	Dosis Biológica Equivalente
DICOM .....	COmunicaciones e Imágenes DIgitales
DSB .....	Rotura Doble (Double Strand Break)
DVH .....	Histograma Dosis-Volumen
EQD2 .....	Dosis Equivalente en fracciones de 2 Gy
EUD .....	Dosis Equivalente Uniforme
FSU .....	SubUnidad Celular
LET .....	Transferencia Lineal de Energía
NTCP .....	Probabilidad de Complicación del Tejido Normal
OAR .....	Órgano de Riesgo
PTV .....	Volumen del Objetivo Planificado
RBE .....	Eficacia Relativa Biológica
SSB .....	Rotura Simple (Single Strand Break)
TCP .....	Probabilidad de Control Tumoral

# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Objetivos . . . . .	2
<b>2. Conceptos básicos</b>	<b>3</b>
2.1. Fase física . . . . .	3
2.1.1. Radiación ionizante. Características . . . . .	3
2.2. Fase química . . . . .	4
2.3. Fase biológica . . . . .	5
2.3.1. Reparación incorrecta del daño. Muerte celular . . . . .	5
2.3.2. Tejidos tumorales . . . . .	6
2.3.3. Tejidos normales . . . . .	6
2.3.4. Respuesta de los tejidos a la radiación: lenta y rápida . . . . .	8
2.4. Algunas magnitudes de interés . . . . .	8
2.4.1. Fracción de supervivencia celular. Curvas . . . . .	8
2.4.2. Curvas dosis-respuesta . . . . .	9
2.4.3. Eficacia biológica relativa (RBE) . . . . .	10
2.4.4. Fraccionamiento. Dosis biológica equivalente (DBE) . . . . .	10
2.4.5. Histogramas dosis-volumen (DVH) . . . . .	11
2.4.6. Efecto volumen. Dosis uniforme equivalente (EUD) . . . . .	12
<b>3. Modelo de supervivencia celular <math>\alpha</math>-<math>\beta</math></b>	<b>13</b>
3.1. Dosis biológica equivalente (DBE) . . . . .	14
3.2. Probabilidad de control tumoral (TCP) y de complicacion de tejidos normales (NTCP) . . . . .	15

<b>4. Materiales y Métodos</b>	<b>18</b>
4.1. Estudio preliminar . . . . .	18
4.1.1. Datos de estudio . . . . .	18
4.1.2. Configuración espacial del tratamiento . . . . .	19
4.1.3. Elección del corte de estudio . . . . .	21
4.2. Software utilizado . . . . .	22
4.3. Descripción de casos a estudiar . . . . .	23
<b>5. Análisis de datos y resultados</b>	<b>26</b>
5.1. Caso A . . . . .	26
5.2. Caso B . . . . .	30
5.3. Caso C . . . . .	35
5.4. Caso D . . . . .	41
<b>6. Resumen y conclusiones</b>	<b>44</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>47</b>

# Índice de tablas

4.1. Valores de $a$ , $\gamma_{50}$ , $TCP_{50}$ , $TD_{50}$ y $\alpha/\beta$ . . . . .	24
4.2. Descripción de los distintos casos a estudiar. . . . .	25
5.1. EUD, dosis máxima, mínima y media de las EQD2 de los OAR y tumor Caso A. . . . .	28
5.2. TCP y NTCP Caso A. . . . .	28
5.3. EUD (EQD2) Caso A y Caso B. . . . .	33
5.4. TCP y NTCP Caso A y Caso B. . . . .	33
5.5. EUD (EQD2) Caso A y Caso C. . . . .	38
5.6. TCP Y NTCP Caso A y Caso C. . . . .	38
5.7. EUD (EQD2) Caso A y D. . . . .	42
5.8. TCP Y NTCP Caso A y D. . . . .	43

# Resumen

En la actualidad, la radioterapia representa una de las formas más eficaces de tratamiento contra el cáncer. Esta, a través del uso de radiación ionizante sobre tejido vivo, busca la eliminación del tumor produciendo el menor daño posible al tejido sano. Para la elección de la planificación que mejor se adapte a tal fin se hace uso de distintas herramientas de evaluación radioterapéuticas. Tales herramientas están fundamentadas en el concepto de dosis absorbida y supervivencia celular que esta conlleva. El modelo de supervivencia celular  $\alpha$ - $\beta$  que relaciona la fracción de supervivencia celular,  $S$ , con la dosis absorbida,  $D$ ,  $S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$ , representa en la actualidad uno de los medios más eficaces y simples para calcular los efectos de la radiación en las células y posteriormente en los tejidos. En este trabajo, tras su estudio, se hará uso práctico de él para el análisis de distintas planificaciones de un tratamiento real con fotones para un cáncer de próstata. Para ello, a través del modelo descrito y en base a las dosis biológicas equivalentes (DBE) calculadas con él, se obtendrán los diagramas dosis-volumen (DVH), las dosis uniformes equivalentes (EUD) asociadas a distintos órganos de interés y los índices de probabilidad de complicación de tejido sano (NTCP) y control tumoral (TCP) con los que se analizarán los distintos casos de estudio. Para evaluar estas últimas magnitudes se hará uso también de otros modelos radiobiológicos.



# Capítulo 1

## Introducción

La radioterapia es un tratamiento médico en el que se hace uso de los efectos que causan las radiaciones ionizantes sobre los tejidos vivos cuya finalidad principal es el tratamiento del cáncer. En ella, a través del uso de uno o varios haces de energía, se busca la eliminación del tumor depositando la menor dosis de energía posible en el tejido sano. Para ello, se hace uso de los denominados tratamientos y planes radioterapéuticos. Estos hacen un estudio previo del paciente donde se identifica el tumor y órganos de riesgo (OAR)<sup>1</sup> presentes, el número y características de los haces de energía radiante a usar, la dosis a depositar en el isocentro<sup>2</sup>  $D$ , y el número de fracciones,  $n$ , en las que se va a producir tal deposición de dosis, siendo por tanto  $d = D/n$  la dosis depositada por fracción.

En la radioterapia, el tratamiento a ejecutar sobre el paciente se elige entre varias planificaciones elaboradas. Para la elección de la más conveniente se hace uso de las denominadas herramientas para la evaluación y comparación de planes radioterapéuticos. Entre estas destaca el uso de histogramas dosis-volumen (DVH), que permiten visualizar de forma rápida la distribución espacial de dosis de un tratamiento, y los índices de probabilidad de control tumoral (TCP) y probabilidad de complicación de los tejidos normales (NTCP), que representan los efectos clínicos últimos de la planificación. Estas herramientas se basan en el concepto de dosis absorbida y supervivencia celular que esta conlleva. Entre los distintos modelos que se dan en la actualidad para calcular los efectos

---

<sup>1</sup>Órganos de cuyo buen funcionamiento depende la vida o calidad de vida del paciente y que se ven afectados debido a su localización.

<sup>2</sup>Punto donde se cruzan los distintos haces de radiación usados durante el tratamiento y que coincide con el centroide del volumen del tumor al tratar.

de la radiación en las células y posteriormente en los tejidos, es el modelo de supervivencia celular  $\alpha$ - $\beta$  el que destaca por su simpleza y eficacia.

## 1.1. Objetivos

En este trabajo se busca a partir de una descripción del modelo  $\alpha$ - $\beta$  y sus parámetros calcular la dosis biológicamente equivalente (DBE) de distintos planes radioterapéuticos de un tratamiento con fotones. Asimismo, haciendo uso de esta, obtener las herramientas de evaluación radioterapéuticas DVH, TCP y NTCP que permitan sus análisis.

Con tal objetivo se estudiará primero, a través de los medios descritos, la planificación original de un tratamiento real con fotones proporcionado por el Servicio de Radiofísica del Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla). Tras ello, haciendo uso del modelo  $\alpha$ - $\beta$ , se construirán dos nuevos casos a analizar. El primer caso supondrá una comparación entre planes radioterapéuticos que mantienen la dosis  $D$  en el isocentro de la planificación original, mientras que el segundo consistirá en una comparación entre planes radioterapéuticos que mantienen la TCP original.

Por último, se estudiará la planificación de un tratamiento que se verá modificada al haberse cometido un fallo en la planificación original y se quiere, sin embargo, mantener ciertos parámetros que se daban en esta. Para el caso estudiado el fallo consistirá en un error cuantitativo en la deposición de las cinco primeras dosis y los parámetros a mantener serán la TCP y número de fracciones  $n$ .

# Capítulo 2

## Conceptos básicos

### 2.1. Fase física

La primera fase que se da en la irradiación de un sistema biológico consiste en la fase física. En esta, se produce la interacción entre la radiación ionizante y los átomos celulares produciéndose la excitación e ionización de las células del tejido vivo. Tiene lugar en un tiempo que va de los  $10^{-18}$  s a los  $10^{-12}$  s [1].

#### 2.1.1. Radiación ionizante. Características

La radiación ionizante consiste en partículas cargadas eléctricamente o sin carga que poseen la capacidad de ionizar directa o indirectamente la materia. La radiación ionizante directa está constituida por partículas cargadas ligeras (electrones) y pesadas (protones, partículas alfa y otros iones) que interactúan con la materia, sobre todo mediante la interacción coulombiana. La indirectamente ionizante se refiere a partículas sin carga: rayos X y rayos gamma de más de 10 keV y neutrones. Los fotones interactúan con la materia y causan ionización mediante el efecto fotoeléctrico, Compton o por producción de pares.

La magnitud que describe la deposición de energía en un medio debida a la radiación ionizante por unidad de masa es la dosis y su unidad en el Sistema Internacional es el  $J/kg$  que recibe el nombre de *Gray* ( $Gy$ ) [2].

Entre las aplicaciones de la radiación ionizante se encuentra el tratamiento de ciertas patologías, en general tumores. El resultado de un tratamiento depende de las carac-

terísticas del tipo de radiación ionizante que se use en él. Entre estas, en la radiobiología, destaca la densidad de ionización y la deposición de energía en función de la profundidad. La primera se describe en función del término de transferencia lineal de energía (LET), la cual es la energía media depositada por una partícula cargada por unidad de longitud y se suele medir en  $keV/\mu m$  [3]. Esta es baja para radiaciones electromagnéticas y alta para radiaciones de partículas cargadas.

En la deposición de energía en profundidad, mientras que los rayos X incrementan rápidamente su ratio de energía depositada a distancias cortas, decreciendo exponencialmente después según aumenta la penetración; los haces de partículas cargadas incrementan su energía depositada levemente a medida que aumenta la profundidad hasta que alcanza su máximo en el denominado pico de Bragg (Figura 2.1).

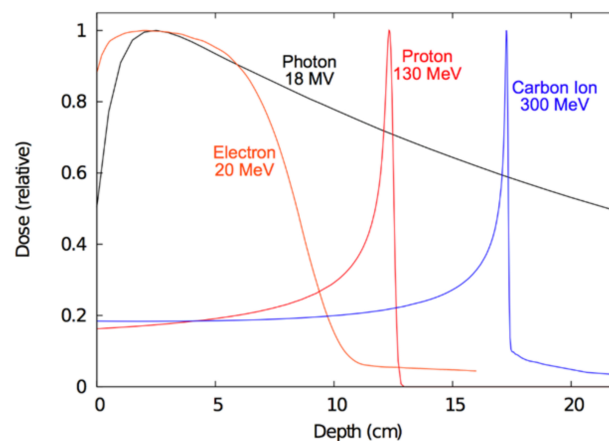


Figura 2.1: Curvas de deposición de dosis frente a la profundidad de penetración en agua para varios haces de radiación de energías típicas clínicas [4].

## 2.2. Fase química

La segunda fase en la interacción entre radiación ionizante y material orgánico se corresponde con la fase química. En esta, los átomos y moléculas dañados interaccionan con otros componentes celulares en rápidas reacciones químicas. Estas reacciones se completan alrededor de los  $10^{-3} s$  [1].

Aunque la radiación afecta a todos los componentes celulares, es el daño producido en la molécula de ADN el factor predominante en la muerte celular [5]. Este daño puede darse

directa o indirectamente. Las acciones directas se dan por la interacción directa entre la radiación ionizante y el ADN. Este tipo de lesiones celulares se clasifican en daños base, que representan cambios estructurales en los pares de bases del ADN que conforman su código, y roturas de cadena simples (SSB) y dobles (DSB). Estas son daños en la columna vertebral del fosfato la cual representa la porción de la doble hélice del ADN que proporciona soporte estructural a la molécula [6]. Las DSB son las mayores responsables de los efectos biológicos inducidos por la radiación. Así, radiaciones de alta LET, donde la densidad de ionización es muy elevada presentarán una deposición de energía muy localizada y la lesión celular provocada será difícilmente reparable. Sin embargo, radiaciones de baja LET supondrán una deposición de energía distribuida más uniformemente y el daño causado será menos severo y más fácilmente reparable.

Las acciones indirectas se deben a la escisión de otras moléculas (radiólisis) presentes en la célula, de las cuales el agua es la más abundante. Este proceso origina radicales libres, moléculas altamente reactivas con la capacidad de romper enlaces químicos que reaccionan con el ADN produciendo alteraciones por substracción de hidrógeno o adición de hidroxilos [3]. En general, el daño producido por las acciones indirectas es menos serio que el producido por las directas.

## 2.3. Fase biológica

La última fase es la fase biológica y en ella se incluyen todos los procesos subsecuentes. La manifestación de los efectos de esta fase abarca una escala de tiempo que va desde los segundos hasta los años.

### 2.3.1. Reparación incorrecta del daño. Muerte celular

Aunque la mayoría de lesiones celulares son reparadas correctamente, la reparación celular conlleva un porcentaje de errores que dan lugar a los distintos tipos de casos de daño incorrectamente reparado [7]. Estos son las pequeñas alteraciones en el genoma que producen mutaciones que “aun siendo compatibles con la supervivencia y proliferación celular” pueden ser cancerígenas; y las aberraciones cromosómicas, producidas cuando el proceso de reparación une incorrectamente los extremos de distintas DSBs [8]. Estas últimas son las mayores responsables de la muerte celular que sigue a la exposición de

radiación ionizante.

### 2.3.2. Tejidos tumorales

Los tejidos tumorales están compuestos por un conjunto heterogéneo de células con distintos niveles reproductivos junto a un estroma compuesto por células no tumorales. Así, un tumor estará formado por células no reproductivas donde se ha producido el proceso de diferenciación o la senescencia celular, por células muertas o que van a morir por necrosis o apoptosis y por células que tienen gran capacidad reproductiva. Estas últimas son las que contribuyen al crecimiento tumoral y son las denominadas clonogénicas<sup>1</sup> [9].

En la descripción del volumen relevante en la planificación de un tratamiento se distinguen ciertas secciones definidas a través de la Comisión Internacional de Medidas y Unidades de Radiación (ICRU, 1999) [3]. Entre las distintas distinciones sobre el volumen podemos encontrar: el volumen bruto del tumor (GTV), que es el volumen detectable del tumor; el volumen del blanco clínico (CTV), volumen GTV más volúmenes con extensiones subclínicas esperadas; y el volumen del blanco planificado (PTV), volumen CTV más un margen de seguridad para movimientos o deformaciones del volumen CTV.

### 2.3.3. Tejidos normales

La respuesta de los tejidos sanos a la radiación depende además de la radiosensibilidad de sus células, a su organización proliferativa y funcional.

#### Organización proliferativa

Atendiendo a su grado de organización proliferativa, los tejidos se clasifican en tejidos jerárquicos, flexibles e híbridos [10].

Los tejidos jerárquicos (v.g., médula ósea, capas epiteliales) son aquellos en los que existe una clara separación entre compartimientos celulares. Dentro de estos, existe el proliferativo, donde se encuentran las células madre<sup>2</sup>, el de transición y el de células

---

<sup>1</sup>Células que poseen la capacidad de formar colonias de células idénticas a la original dentro de algún ambiente de crecimiento establecido.

<sup>2</sup>Células que tienen la capacidad de mantenerse en número a la vez que producir células que puedan diferenciarse y proliferar para reemplazar al resto de la población funcional celular.

funcionales maduras. Este tipo de tejidos suelen denominarse tejidos “de recambio” por su alta tasa de recambio celular. En ellos la irradiación esteriliza las células madre sin tener un impacto directo en las células maduras, resultando el fallo del daño de estas primeras.

Los tejidos flexibles (v.g., hígado, tiroides) son aquellos que están compuestos por células idénticas las cuales además de tener la capacidad de reproducirse en caso de necesidad, también cuentan con una capacidad funcional total. La tasa de recambio celular en estos tejidos es baja.

Por último, se encuentran los tejidos híbridos. En estos tipos de tejidos existe una población minoritaria de células madre mientras la mayoría de células son sub-clonogénicas, es decir, capaces de generar un número de divisiones limitadas.

### **Organización funcional**

Otra forma de clasificación de los tejidos es en función de cómo se organicen sus subunidades funcionales (FSU). Estas, se definen como el volumen de tejido más grande, o unidad de células, que puede ser regenerado a partir de una única célula clonogénica superviviente y su desaparición se produce de forma independiente. Las FSU pueden encontrarse en paralelo o en serie [11].

En órganos con una estructura en paralelo (v.g., pulmón, riñón, hígado) funcionan independientemente observándose los efectos de la radiación cuando el número de FSU supervivientes es demasiado bajo para mantener la función fisiológica del órgano. Es decir, existe un umbral de volumen que no se puede exceder dentro del cual se pueden administrar grandes valores de dosis.

Por el contrario, en órganos donde las FSU se encuentren en serie (v.g., espina dorsal, tronco encefálico, estructuras ópticas) la funcionalidad depende del correcto funcionamiento de cada FSU. En este caso la inactivación de una única FSU conlleva un efecto dominó inactivando el órgano en su totalidad, de ello que aquí la importancia no radique en la distribución de la dosis a lo largo del órgano, sino en los denominados “puntos calientes” ya que la desactivación de uno de ellos conlleva la de todo el órgano.

### 2.3.4. Respuesta de los tejidos a la radiación: lenta y rápida

Los tejidos se clasifican según el tiempo de respuesta que tardan en mostrar los efectos de la radiación en dos grupos: tejidos de respuesta rápida y de respuesta lenta [12].

Los tejidos de respuesta rápida (v.g., piel, vejiga) son aquéllos en los que los efectos se observan antes de noventa días y se corresponden con los tejidos “de recambio” donde se da una alta proliferación y una baja capacidad de reparación del daño subletal.

Los de respuesta lenta (v.g., espina dorsal, riñón), son tejidos donde los efectos se observan después de noventa días y se corresponden con tejidos de baja proliferación y tasa de recambio celular y alta tasa de reparación del daño subletal.

## 2.4. Algunas magnitudes de interés

### 2.4.1. Fracción de supervivencia celular. Curvas

Son el gráfico donde se traza la fracción celular superviviente frente a la dosis de radiación ionizante. La fracción superviviente es esencialmente una función exponencial de la dosis administrada, y por tanto la representación semilogarítmica representa la mejor forma de análisis y comparación de los efectos.

Sin embargo, en esta representación, las curvas, en su inicio, presentan una especie de “codo” debido a los procesos de reparación celular que predominan a baja dosis. Así, cuando la dosis tiene valores bajos, las muertes celulares son escasas debido a que los procesos de reparación son muy eficaces y la fracción de células supervivientes disminuye muy lentamente. Sin embargo, a medida que aumenta la dosis aumenta la intensidad de las lesiones celulares, los procesos de reparación son cada vez menos eficaces y la fracción de células supervivientes disminuye acercándose al decaimiento exponencial. En células de alta proliferación, donde los procesos de reparación son menos eficaces, y en radiaciones de alto LET, que suponen una deposición de dosis muy localizada y mayor gravedad de lesión celular, la pendiente de este “codo” será más elevada que en tejidos de baja proliferación y radiaciones de bajo LET (Figura 2.2).



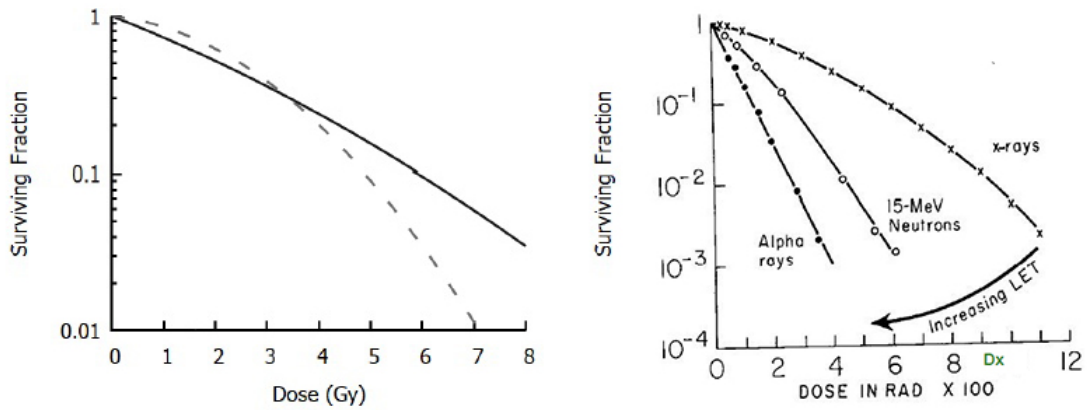


Figura 2.2: Izquierda: curvas de supervivencia celular para células de alta recuperación (línea punteada) y baja recuperación (línea sólida). Derecha: curvas de supervivencia para un mismo tipo de célula y radiaciones con distinto LET [7].

### 2.4.2. Curvas dosis-respuesta

Las curvas dosis-respuesta representan la probabilidad de que se produzca un determinado suceso (*endpoint*) y tienen forma sigmoideal (Figura 2.3). Los *endpoints* son características del estado de salud que se utilizan para evaluar el resultado del tratamiento: síntomas, signos o medidas funcionales de enfermedad o toxicidad. Mientras los criterios de valoración clínicos del tumor son resultados deseables del tratamiento, los de tejidos normales son efectos secundarios que afectan a la calidad de vida relacionada con la salud del paciente [13].

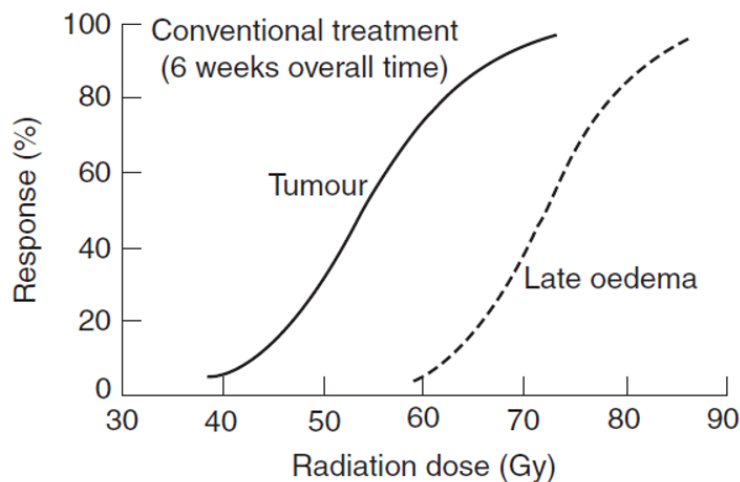


Figura 2.3: Curvas de dosis-respuesta donde se muestra la respuesta de control tumoral junto a la probabilidad de que se produzca un edema tardío [14].

Dos de los índices de respuesta más usados son la probabilidad de control tumoral (TCP) para el tumor y la probabilidad de complicación de tejido normal (NTCP) para los tejidos sanos.

### 2.4.3. Eficacia biológica relativa (RBE)

La eficacia biológica relativa (RBE) se define como el cociente entre la dosis de referencia<sup>3</sup>,  $D_{ref}$ , y la dosis de radiación que se esté estudiando,  $D_{test}$ , para producir el mismo efecto biológico:

$$RBE = \frac{D_{ref}}{D_{test}}.$$

Esta depende del LET como se observa en la Figura 2.4. Radiaciones de muy baja LET son más ineficaces, mientras que radiaciones con muy alta LET “desaprovechan” energía al depositar más de la necesaria para producir la muerte celular. En el máximo de la representación gráfica RBE-LET se encuentra la radiación con el LET óptimo [15].

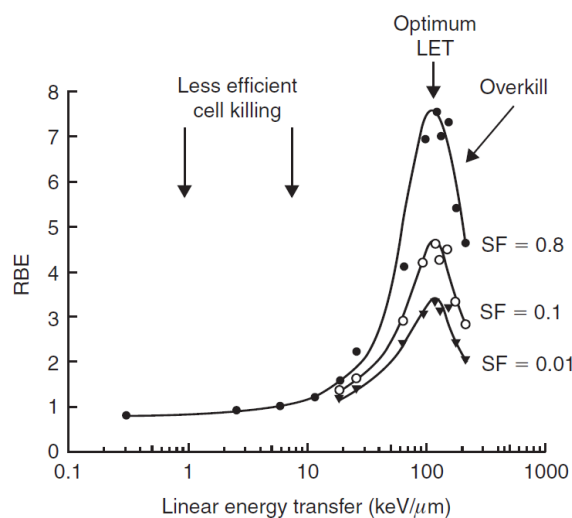


Figura 2.4: RBE frente a la LET para fracciones celulares supervivientes 0.01, 0.1 y 0.8 [15].

### 2.4.4. Fraccionamiento. Dosis biológica equivalente (DBE)

El fraccionamiento consiste en la distribución de una dosis  $D$  en un número de fracciones  $n$  de tal forma que la dosis por fracción resultante en cada fracción es  $d = D/n$ . Es

<sup>3</sup>Normalmente rayos X de 250 kVp o rayos- $\gamma$   $^{60}\text{Co}$ .

una forma de optimizar el efecto de la radiación sobre el tumor y los tejidos sanos basada en las distintas propiedades que estos presentan. Así, por ejemplo, el hecho de que los tumores tengan, en general, baja capacidad de reparación de las lesiones subletales y que el tejido sano posea una mayor capacidad de reparación hace que los tumores presenten, en general, una dependencia menor al fraccionamiento respecto a la del tejido sano (Figura 2.5).

Una magnitud que tiene en cuenta este efecto es la dosis biológica equivalente (DBE), definida como la dosis impartida a una dosis por fracción infinitamente pequeña que produce el mismo efecto biológico que la del tratamiento. Esta resulta de gran utilidad para comparar los efectos de distintos esquemas de fraccionamiento.

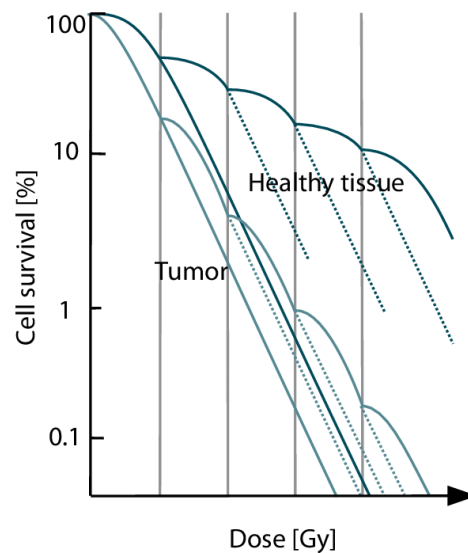


Figura 2.5: Curvas de supervivencia celular para una dosis fraccionada para tejido sano y tumor. El tejido normal es capaz de reparar las lesiones celulares subletales de forma más eficaz que el tumor. Así, la supervivencia celular del tejido sano se ve significativamente incrementada respecto a la supervivencia celular del tumor [16].

### 2.4.5. Histogramas dosis-volumen (DVH)

Introducidos por Michael Goiten y Verhey en 1979 [17], son histogramas que relacionan las distribuciones de dosis de radiación en 3D con el volumen del tejido que recibe tal dosis en un formato gráfico 2D y se utilizan como herramienta de evaluación de planes radioterapéuticos, útiles para comparar los efectos que producen planificaciones con distinto fraccionamiento [18][19].

Visualizables en dos formas: diferencial o acumulativa (Figura 2.6).

En la primera de ellas el eje de ordenadas indica el volumen (en porcentaje o en términos absolutos) de una estructura que recibe un determinado valor de dosis situado en el eje de abscisas.

En la segunda forma de visualización, la acumulativa, el eje de ordenadas muestra el volumen total de la estructura que recibe una dosis mayor o igual que la presente en el eje de abscisas. Así para un valor del eje de abscisas de 0 *Gy* el valor en el eje de ordenadas será 100 ya que el total del volumen recibe esa o más cantidad de dosis.

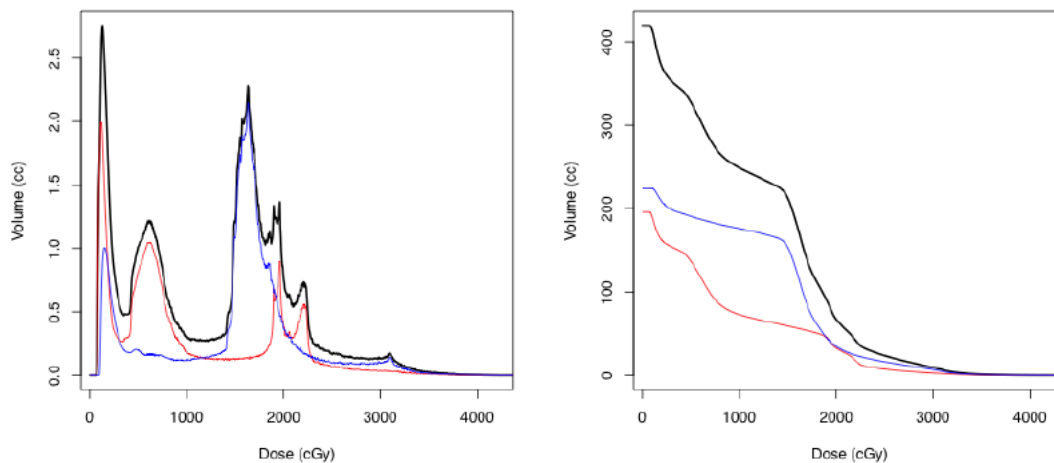


Figura 2.6: DVH diferenciales (izquierda) y acumulativos (derecha) de los riñones izquierdo y derecho (rojo/azul) junto a la dosis total del riñón (negro) [20].

#### 2.4.6. Efecto volumen. Dosis uniforme equivalente (EUD)

La influencia del volumen de tejido irradiado sobre los efectos que la radiación produce en ese mismo tejido se denomina efecto volumen y depende de la organización funcional que presente el tejido en cuestión. Una magnitud sensible a este efecto es la dosis uniforme equivalente (EUD). Esta representa la dosis homogénea equivalente a una distribución de dosis inhomogénea liberada en un volumen de interés [21].

Sobre todos estos conceptos volveremos en el capítulo siguiente.

# Capítulo 3

## Modelo de supervivencia celular $\alpha$ - $\beta$

El modelo  $\alpha$ - $\beta$  es un modelo de supervivencia celular que ajusta la fracción superviviente de células,  $S$ , en un cultivo celular por lo general, tras ser expuesto éste a una dosis  $D$  [22]:

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}. \quad (3.1)$$

Este, a través de solo dos parámetros, proporciona una buena descripción de la supervivencia celular frente a la radiación ionizante utilizada. Además, es capaz de explicar tanto los efectos diferenciales sobre tejidos de rápida y lenta proliferación como los producidos por radiaciones de distinto LET y debidos al fraccionamiento [22].

Los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  representan la radiosensibilidad celular. Estos se suelen proporcionar en valor de su cociente  $\alpha/\beta$ , que corresponde a la dosis en la cual la contribución lineal y cuadrática son iguales (Figura 3.1), junto al valor de  $\alpha$ , y determinan el comportamiento de la curva de supervivencia (Figura 2.2). En ella se observa una región inicial dominada por la componente lineal  $\alpha$  a bajas dosis seguida de un incremento en la curvatura tanto en cuanto el término cuadrático  $\beta$  se va haciendo más significativo. En células con altos valores de  $\alpha/\beta$  el ratio de muerte celular permanece casi constante a medida que se incrementa la dosis (Figura 2.2 izquierda: línea continua), mientras que células con  $\alpha/\beta$  bajo (Figura 2.2 derecha: línea punteada) muestran mayor curvatura que corresponde a una mayor mortalidad por unidad de dosis a altas dosis.

Una interpretación intuitiva para estas dos contribuciones a la muerte celular es que el término  $\alpha$  refleja la muerte celular producida por daños letales causados por un “único

impacto” mientras que el término  $\beta$  representa la muerte celular por “múltiples impactos” resultante de la interacción de los distintos daños [7] (Figura 3.1).

El valor de  $\alpha/\beta$  es característico de cada tipo de tejido y radiación y se obtiene experimentalmente. Si se atiende a la Figura 2.2 se observa como a los tejidos de respuesta rápida (alta proliferación celular y baja capacidad de reparación de daño) y a la radiación de alto LET (daños celulares de gran gravedad) le corresponden valores altos de  $\alpha/\beta$  acordes al “codo” de elevada pendiente de la curva de supervivencia y al efecto poco significativo que el fraccionamiento produce en ellos.

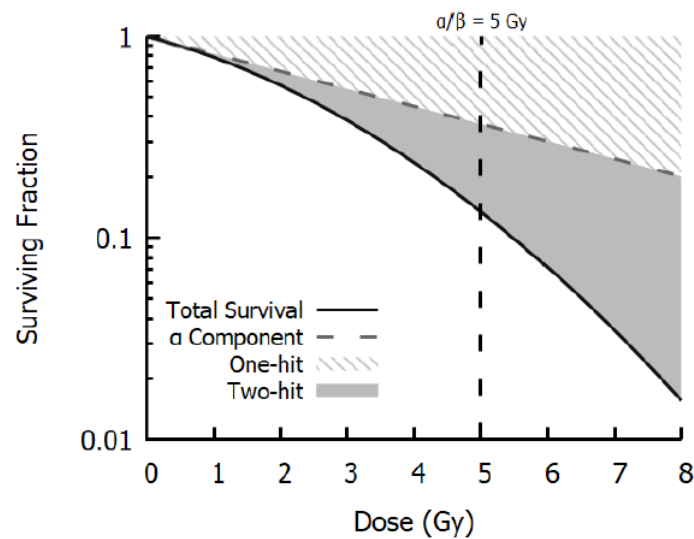


Figura 3.1: Fracción de células superviviente frente a la dosis ( $Gy$ ). El daño se ha clasificado en según si ha sido producido por impactos simples y múltiples: a bajas dosis los efectos están dominados por la eventos de un solo impacto, mientras a que altas dosis son los impactos múltiples los dominantes en la muerte celular [7].

Tejidos de respuesta lenta (baja proliferación celular y alta capacidad de reparación) y la radiación de bajo LET (daños celulares de leve gravedad) llevan asociados valores de  $\alpha/\beta$  bajos que concuerdan con el “codo” de baja pendiente que muestra la curva de supervivencia y con su alta dependencia al fraccionamiento.

### 3.1. Dosis biológica equivalente (DBE)

Dejando el tiempo suficiente para completar los procesos de reparación entre una sesión y otra, el efecto acumulativo,  $E$ , producido por las  $n$  sesiones cada una con una fracción de dosis  $d$  será:

$$E = -n \cdot \ln(F_s) = n(\alpha d + \beta d^2) = D(\alpha + \beta d),$$

donde  $D = nd$ . Dividiendo por  $\alpha$  obtenemos la denominada dosis biológica equivalente (DBE) [22]:

$$DBE = E/\alpha = D \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right). \quad (3.2)$$

El modelo  $\alpha$ - $\beta$  se puede extender para calcular los efectos de una reparación incompleta del daño debida a un tiempo entre fracciones menor que el necesario para que esta resulte completa. Este fue introducido por Thames (1985) [23] e introduce el factor  $H_m$  que expresa la cantidad de daño no reparado y que depende del número de fracciones igualmente espaciadas en el tiempo,  $m$ , del intervalo de tiempo entre ellas,  $T_{fracc}$ , y del tiempo de reparación tisular,  $T_{1/2}$ :

$$DBE = E/\alpha = D \left( 1 + \frac{d(1 + H_m)}{\alpha/\beta} \right). \quad (3.3)$$

## 3.2. Probabilidad de control tumoral (TCP) y de complicacion de tejidos normales (NTCP)

Usando el modelo  $\alpha$ - $\beta$ , dado un número de células  $N_0$ , el número medio de células supervivientes  $N$  será  $N = N_0 S$ . Teniendo en cuenta que la TCP consiste en la eliminación de todas las células tumorales y que la probabilidad de tener un número de células supervivientes  $N'$  distinta de  $N$ , según la estadística de Poisson es:

$$P_{N',N} = \frac{N^{N'} e^{-N}}{N'!},$$

la TCP se conseguirá cuando  $N' = 0$ :

$$TCP = P_{0,N} = \frac{N^0 e^{-N}}{0!} = e^{-N} = \exp \left( -N_0 e^{-\alpha D - \beta D^2} \right). \quad (3.4)$$

Esto, sin embargo, no es totalmente cierto pues en el cálculo expuesto de la TCP no se tienen en cuenta las variaciones interpaciente (las distintas radiosensibilidades que muestra el tumor en cada paciente) e intrapaciente (la inhomogeneidad de la radiosensibilidad

del propio tumor). Estas, conllevan que los valores  $\alpha$  y  $\beta$  presenten unas incertidumbres que deben ser tenidas en cuenta en el cálculo de las TCP para obtener resultados acordes a los observados experimentalmente.

Otro modelo a destacar para el cálculo de la TCP está basado en la EUD y fue propuesto por Niemierko. Este establece la siguiente relación matemática para el cálculo de la EUD (ver apartado 2.4.6) tanto para tumores como para tejidos normales [24][25]:

$$EUD = \left( \sum_{i=1} (v_i EQD2_i^a) \right)^{1/a}, \quad (3.5)$$

donde  $a$  representa el parámetro adimensional específico para cada OAR o tumor;  $v_i$ , adimensional, representa el volumen parcial que recibe una dosis  $EQD2_i$  en  $Gy$  [25], cuyos valores son obtenidos a partir de las matrices de dosis correspondientes a DBE a 2  $Gy$  por fracción. Esta dosis se calculan a través de la Ecuación 3.2 imponiendo  $d = 2 Gy$ :

$$EQD2 \left( 1 + \frac{2}{\alpha/\beta} \right) = D \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right),$$

$$EQD2 = D \frac{d + (\alpha/\beta)}{2 + (\alpha/\beta)}. \quad (3.6)$$

La elección del parámetro  $a$  determina el comportamiento del modelo y depende de la organización funcional del tejido (apartado 2.3.3) [26]:

- Tumores:  $a < 0 \Rightarrow EUD \simeq D_{minima}$ . La supervivencia de un tumor dependerá del volumen que reciba la dosis mínima debido a que será este donde el número de células clonogénicas será más alto.
- Tejidos normales en serie:  $a > 1 \Rightarrow EUD \simeq D_{maxima}$ . En estos, con bajo efecto volumen, la ruptura de un módulo funcional provoca el colapso del órgano siendo el que reciba una dosis más alta el que muestre la mayor probabilidad.
- Tejidos normales en paralelo:  $a \simeq 1 \Rightarrow EUD \simeq D_{media}$ . Para estos, con alto efecto volumen, el fallo del órgano depende del fallo de un cierto umbral del volumen de ahí que la dosis respuesta sea cercana a la media.



Para el cálculo de la NTCP basada en la EUD, Niemierko propuso una parametrización de la dosis-respuesta a través de la función [27]:

$$NTCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TD_{50}}{EUD}\right)^{4\gamma_{50}}}, \quad (3.7)$$

donde  $TD_{50}$  es la dosis de tolerancia para una probabilidad de complicación del 50% en un intervalo de tiempo específico (v.g., cinco años en los datos de tolerancia de tejidos normales en Emani *et al.* [28]) para un órgano de interés irradiado homogéneamente y  $\gamma_{50}$  es un parámetro adimensional del modelo que especifica la estructura normal o el tumor de interés y describe la pendiente de la curva dosis-respuesta. De igual manera para la TCP [29]:

$$TCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50}}{EUD}\right)^{4\gamma_{50}}}. \quad (3.8)$$

En este caso el parámetro  $TD_{50}$  ha sido sustituido por  $TCD_{50}$  que es la dosis para el control del 50% de los tumores cuando estos han sido irradiados homogéneamente.

# Capítulo 4

## Materiales y Métodos

### 4.1. Estudio preliminar

#### 4.1.1. Datos de estudio

En la actualidad los datos médicos se proporcionan en el estándar DICOM [30]. Este no solo es un formato de archivo, sino que es un protocolo de visualización, almacenamiento y transferencia de datos construido y diseñado para la medicina. Además, representa el estándar universal en imágenes médicas digitales proporcionando las herramientas para el diagnóstico, representación y procesamiento de sus datos [30].

Los componentes básicos de este estándar son los elementos DICOM, definidos por una etiqueta (*Tag*) unívoca que identifica el elemento y sus datos; un valor de representación, VR (*Value Representation*), identificado por dos caracteres que indica la clase de dato del elemento; el valor de la longitud del elemento (*Value Length*) debido al protocolo binario del estándar DICOM; y el valor del campo del elemento, la información en sí.

Los datos utilizados en este trabajo han sido proporcionados por el Servicio de Radiofísica del Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla) [31] en este estándar. Se facilitaron dos archivos DICOM de un paciente anónimo sometido a un tratamiento de radioterapia con fotones tras haberle sido detectado un tumor de próstata (Figura 4.1):

- Archivo de dosis. Contiene, en forma matricial, el valor y localización de dosis que recibió el paciente.
- Archivo de estructuras. Contiene los órganos de riesgo (OAR) presentes y su locali-

zación, así como la localización del CTV y PTV. Los contornos de los OAR y zonas de tumor presentes en este archivo siguen en las representaciones gráficas llevadas a cabo en este estudio la siguiente leyenda:

Estructura	Color del contorno
Cabeza Femoral Derecha (CFD)	Azul
Cabeza Femoral Izquierda (CFI)	Verde
Recto	Gris oscuro
Vejiga	Amarillo
CTV	Negro
PTV	Rojo
Isocentro	Cruz negra

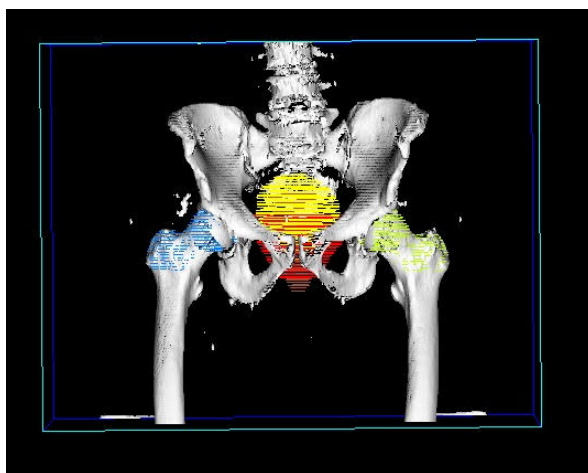


Figura 4.1: Imagen en 3D del paciente donde se ilustra la localización del tumor (en rojo) [31].

#### 4.1.2. Configuración espacial del tratamiento

Los datos tanto del archivo de dosis como el de estructuras se presentan, no para el volumen total irradiado, sino para cada uno de los distintos cortes virtuales realizados en ese volumen. Estos cortes son equidistantes y se realizan en la dirección del *Eje Z* (Figura 4.2) de tal forma que cada uno de esos cortes se divide a su vez en pequeños elementos de volumen denominados vóxeles, con un tamaño tal que la dosis depositada dentro de estos se puede considerar constante. En los datos proporcionados los vóxeles presentan un tamaño de  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$  y la dimensión de cada corte es: 138 vóxeles en el *Eje X*, 87 vóxeles en el *Eje Y* y 1 vóxel en el *Eje Z*, teniendo el corte por tanto una superficie de  $261 \times 414 \text{ mm}^2$  y volumen de  $261 \times 414 \times 3 \text{ mm}^3$ .

DICOM tiene definido un Sistema de Referencia de Coordenadas (SRC) para el cuerpo del paciente bastante intuitivo. Este se define como se muestra en la Figura 4.2.

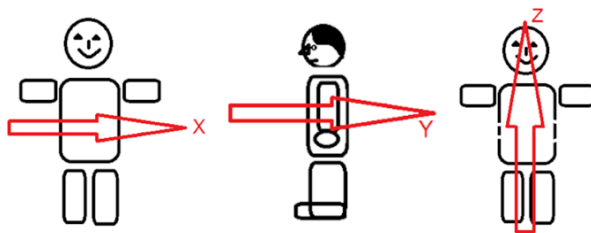


Figura 4.2: Dirección de los distintos ejes del SRC respecto al cuerpo del paciente [32].

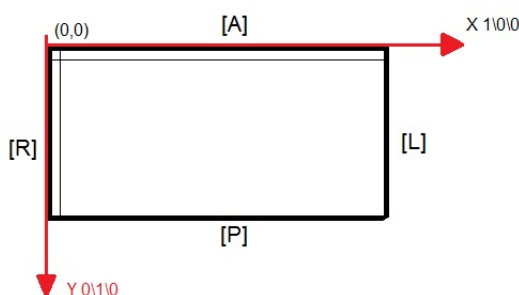


Figura 4.3: Dirección de los ejes de corte del estudio [32].

La orientación de los ejes en los cortes viene definida por un vector de 6 componentes. Sus tres primeras son las componentes del vector  $X$  ( $X_x, X_y, X_z$ ) y las tres últimas son las del vector  $Y$  ( $Y_x, Y_y, Y_z$ ).  $X_x$  es la proyección de  $X$  en el *Eje X*,  $X_y$  la proyección (o coseno) de  $X$  con el *Eje Y* y así en adelante. Estas son los cosenos de dirección de la imagen del plano relativa al SRC. El primer conjunto de tres componentes es la dirección de las filas que componen la imagen en el SRC y el segundo conjunto de componentes es la dirección de las columnas que componen la imagen en el SRC. Para este estudio toma el valor  $(1,0,0,0,1,0)$ , lo que significa que el vector  $X$  se orienta exactamente con la dirección de la fila de la matriz de píxeles de la imagen y el vector  $Y$  con la dirección de la columna de la matriz de píxeles de la imagen (Figura 4.3). Las coordenadas del plano imagen o coordenadas DICOM se calculan a través de la relación matemática [33]:

$$\begin{bmatrix} P_x \\ P_y \\ P_z \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X_x \Delta i & Y_x \Delta j & 0 & S_x \\ X_y \Delta i & Y_y \Delta j & 0 & S_y \\ X_z \Delta i & Y_z \Delta j & 0 & S_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} i \\ j \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 3 & 0 & 0 & -199,0 \\ 0 & 3 & 0 & -323,4 \\ 0 & 0 & 0 & -123,9 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} i \\ j \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}, \quad (4.1)$$

donde  $P_i$  son las coordenadas del vóxel  $(i, j)$  en el plano imagen del paciente en  $mm$ ;  $S_i$  las coordenadas del punto central del primer vóxel transmitido que se corresponde con el vóxel de la esquina superior izquierda,  $(-199.0, -323.4, -123.9)$  en nuestro caso;  $X_i/Y_i$  las componentes del vector dirección  $X/Y$ ;  $i/j$  el índice de la columna/fila del plano imagen siendo el primer índice 0;  $\Delta i/\Delta j$  la resolución de los píxeles de la columna/fila en  $mm$ .

### 4.1.3. Elección del corte de estudio

La primera elección del corte en el *Eje Z* del volumen irradiado del paciente suele recaer en el corte donde se encuentra el isocentro (Figura 4.4). Para el tratamiento dado este punto se encuentra en la posición  $x = -3,9 mm$ ,  $y = -172,5 mm$  y  $z = 3,0 mm$  en coordenadas DICOM (Figura 4.5).

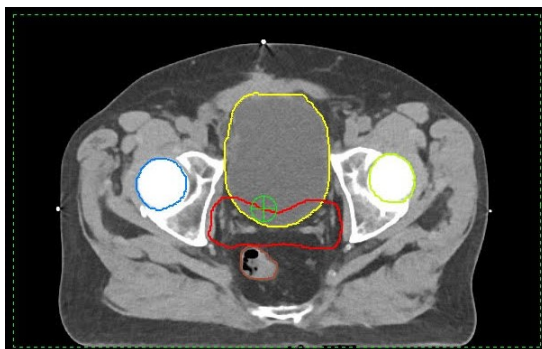


Figura 4.4: Corte longitudinal del TAC donde se encuentra el isocentro (puntero verde) en coordenadas locales del TAC [31].

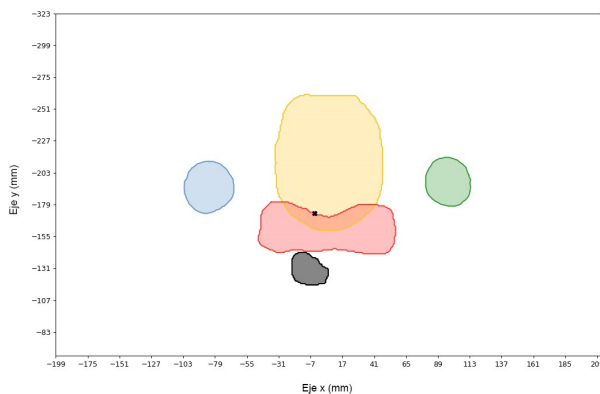


Figura 4.5: Corte  $z = 3,0 mm$  en coordenadas DICOM.

Se elige sin embargo el corte  $z = -12,0 mm$  (los colores de las distintas estructuras

están definidos en Sección 4.1.1), en coordenadas DICOM, ya que este presenta parte del recto invadida por el PTV (Figura 4.6), lo que resulta de más interés para el cálculo de las NTCP de tal órgano.

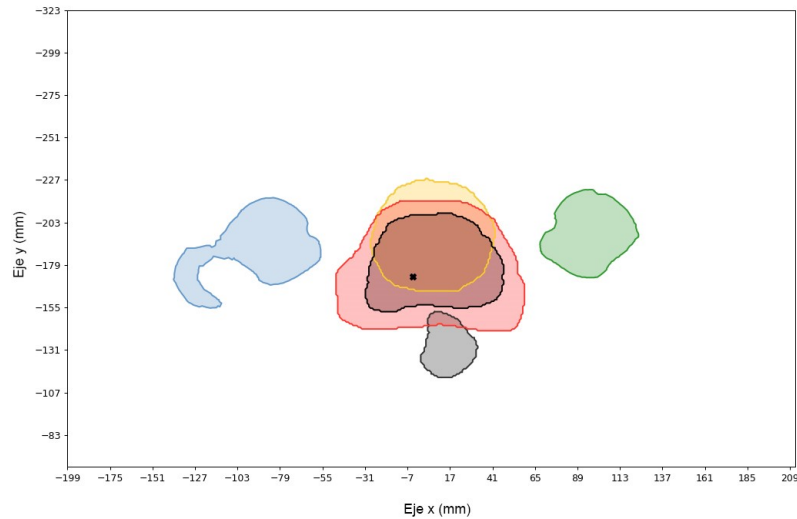


Figura 4.6: Corte  $z = 3,0 \text{ mm}$  en coordenadas DICOM. Las estructuras representados son: CFD (azul), CFI (verde), recto (gris oscuro), vejiga (amarillo), CTV (negro) y PTV (rojo).

La posición en el *Eje Z* de los cortes presentes en el archivo estructuras y dosis no tienen porqué coincidir, de hecho, en esta memoria se obtiene (a través de la relación matemática 4.1) que los cortes más próximos al corte elegido en el archivo de dosis son  $z = -12,9 \text{ mm}$  y  $z = -9,9 \text{ mm}$ , por lo que la matriz de dosis para el corte elegido se obtendrá por interpolación lineal de ambos cortes.

## 4.2. Software utilizado

El estudio y los cálculos de la memoria presente se han realizado en el lenguaje de programación interpretado de libre acceso Python [34]. En especial se ha hecho uso de la biblioteca “dicompyler-core”, una biblioteca de módulos básicos de radioterapia para archivos DICOM con la que se ha llevado a cabo el análisis y extracción de datos, así como el cálculo y representación de los DVH.

Para la representación de las matrices de dosis en mapa de calor junto a los respectivos contornos de las zonas de estudio se ha hecho uso de la biblioteca “Seaborn”, la cual se

utiliza para la realización de gráficos estadísticos, y del paquete de Python “Shapely”, el cual se usa para el análisis teórico de conjuntos y manipulación de figuras planas.

Para el resto de cálculos se ha hecho uso de funciones creadas específicamente para tales fines en las cuales se utilizan especialmente dos librerías: “NumPy”, biblioteca de Python que da soporte para crear y operar con vectores y matrices grandes multidimensionales, y “Pandas”, una extensión de “NumPy” para manipulación y análisis de datos.

Asimismo, las figuras presentadas (4.5, 4.6) están generadas con Python.

### 4.3. Descripción de casos a estudiar

Para todos los estudios se procede al cálculo de la matriz de DBE (calculada a través de la Ecuación 3.2) presentada en mapas de calor, DVH de DBE, NTCP (calculadas a través de la Ecuación 3.7) y TCP (calculadas a través de la Ecuación 3.8) de los OAR y tumor para cada planificación. El cálculo de las TCP se podría realizar de igual modo a través del modelo  $\alpha$ - $\beta$  (Ecuación 3.4 generalizada) pero al desconocer las incertidumbres de los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  (éstas no se suelen especificar en la literatura) resulta imposible y se opta por tanto por el modelo de Niemierko.

Debido a la invasión del tumor tanto en la vejiga como en el recto (Figura 4.6), para cada uno de los casos de estudio, la matriz de DBE se calcula para dos situaciones: la primera, donde al volumen total del PTV se le aplica su cociente  $\alpha/\beta$  correspondiente y la segunda, donde al volumen total de la vejiga y recto se les aplica su cociente  $\alpha/\beta$ .

Respecto a los DVH, estos se presentarán en su forma acumulativa para la cabeza femoral derecha (CFD) e izquierda (CFI) y recto, y de forma diferencial para vejiga y PTV. Esta elección se debe a que los DVH diferenciales de las cabezas femorales y recto presentan una distribución de gran anchura y al presentarse comparando los de varias planificaciones se obtiene una gráfica donde las representaciones se solapan, siendo imposible por esto proceder a un análisis efectivo en su forma diferencial. Mientras, PTV y vejiga presentan unos DVH diferenciales cuya distribución presenta anchura pequeña y permite su estudio en tal forma.

Los parámetros utilizados en el cálculo de las magnitudes DBE<sup>1</sup>, EUD, TCP y NTCP son [28][35][36]:

	a	$\gamma_{50}$	$TCD_{50}$ (Gy)	$TD_{50}$ (Gy)	$\alpha/\beta$ (Gy)
Cabezas femorales	4	4		65.50	0.85
Recto	8.33	4		80.00	3.90
Vejiga	2	4		80.00	8.00
Tumor de próstata	-10	1	28.34		1.50

Tabla 4.1: Valores de  $a$ ,  $\gamma_{50}$ ,  $TCP_{50}$ ,  $TD_{50}$  y  $\alpha/\beta$ .

El caso de estudio presenta el comportamiento contrario al de la mayoría de tumores y tejido normal. Mientras que lo corriente es que los tumores posean un  $\alpha/\beta$  alto (y por tanto baja dependencia a los efectos del fraccionamiento) y los tejidos un  $\alpha/\beta$  bajo (y alta dependencia a los efectos de este fraccionamiento); el caso de estudio, un tumor de próstata, presenta un valor de  $\alpha/\beta$  bajo. Estos efectos se estudiarán en el Capítulo 5.

En el Caso A se procederá al estudio de la planificación original del tratamiento [31].

El Caso B supondrá el análisis de dos variaciones de la planificación original, en las cuales, manteniendo la dosis total en el isocentro  $D$ , se modifica el número de fracciones  $n$  y dosis por fracción  $d$ .

En principio en el Caso C se quiere conservar la TCP, es decir, la DBE en todo el PTV, sin embargo, esta condición implicaría modificar la distribución espacial de dosis relativas en este volumen y si se hiciera así, no tendría sentido mantenerla en el resto. Una solución sería añadir condiciones extra en el resto de estructuras, pero esto conduciría con gran probabilidad a una distribución de dosis final difícil de conseguir en un tratamiento real.

Se opta entonces por mantener la distribución espacial de dosis relativas del tratamiento original (Caso A) y definir el nuevo tratamiento (Caso C) igualando las DBE sólo en el isocentro. Al ser la distribución de dosis en el PTV muy homogénea, esta solución conduciría a valores de la TCP muy similares entre ambos tratamientos, como se pretendía.

<sup>1</sup>Los valores de los distintos  $\alpha/\beta$  han sido proporcionados por el Servicio de Radiofísica del Hospital Universitario Virgen Macarena [31].



Así utilizando la Ecuación 3.2 aplicada al isocentro (situado en el tumor):

$$n_A d_A \left(1 + \frac{d_A}{\alpha/\beta_t}\right) = n_C d_C \left(1 + \frac{d_C}{\alpha/\beta_t}\right). \quad (4.2)$$

En la primera planificación, Caso C.1, se elige  $d_{C1} = 2 \text{ Gy}$  y de la ecuación anterior se obtiene  $n_{C1} = 33$ . Para la segunda planificación, se elige  $n_{C2} = 15$ , y de nuevo, la condición descrita da  $d_{C2} = 3,30 \text{ Gy}$ .

Por último, en el Caso D, se analizará una planificación en la que se ha cometido un fallo y se desea una reestructuración de ésta que mantenga ciertos parámetros de la original, en concreto el número de sesiones y la TCP (es decir, la DBE en el tumor). El fallo consistirá en un error en la deposición de las cinco primeras dosis donde en vez de una dosis por fracción  $d = 2,40 \text{ Gy}$  se ha administrado una dosis  $d = 5,00 \text{ Gy}$ . Se obtiene por tanto una planificación total que estará compuesta por dos partes diferenciadas D.1 y D.2.

Así, a través de nuevo de la Ecuación 3.2:

$$DBE_A^t = DBE_D^t = DBE_{D1}^t + DBE_{D2}^t,$$

se obtiene  $d_{D2} = 1,30 \text{ Gy}$ .

Como resumen, a continuación, se presenta una tabla con la descripción de cada una de las distintas planificaciones (en negrita los datos fijados a priori):

Iso	Casos					
	A	B		C		D
		B1	B2	C1	C2	
$D \text{ (Gy)}$	<b>60.00</b>	<b>60.00</b>	<b>60.00</b>	66.00	49.00	51
$d \text{ (Gy)}$	2.40	<b>2.00</b>	4.00	<b>2.00</b>	3.30	$5.00_{D1} \ 1.30_{D2}$
$n$	<b>25</b>	30	<b>15</b>	33	<b>15</b>	<b>25 = 5_{D1} + 20_{D2}</b>
DBE (Gy)	156	140	220	<b>156</b>	<b>156</b>	<b>156</b>

Tabla 4.2: Descripción de los distintos casos a estudiar.

# Capítulo 5

## Análisis de datos y resultados

### 5.1. Caso A

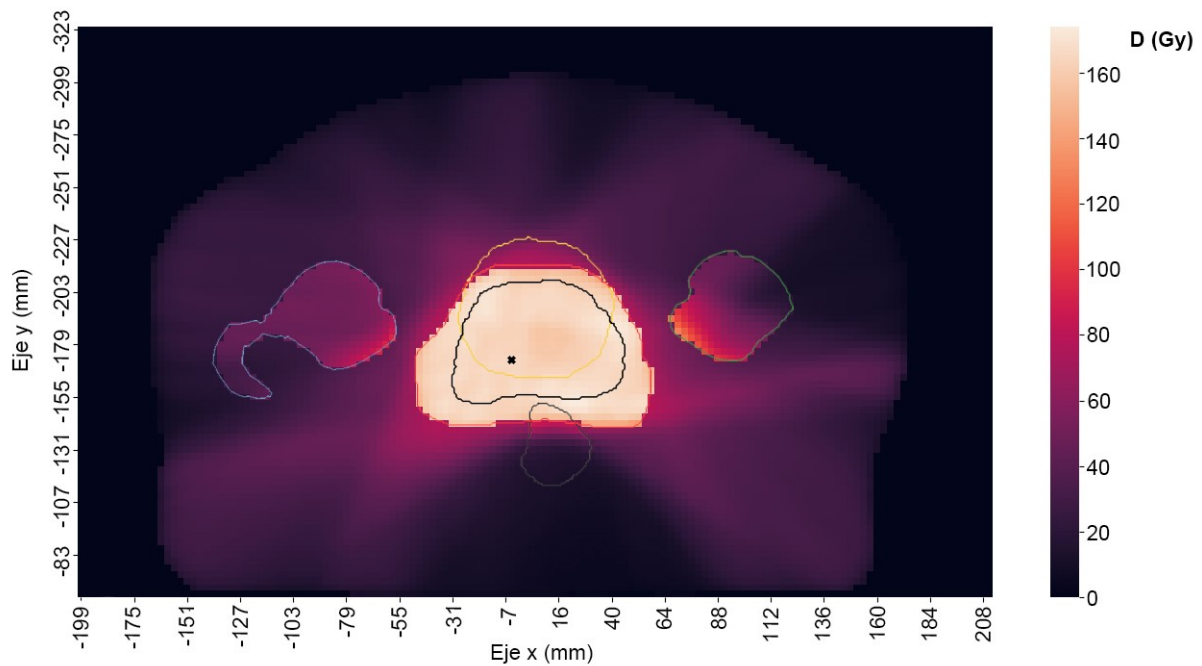


Figura 5.1: Mapa de calor de la matriz de DBE del corte  $z = -12,0 \text{ mm}$  donde se le ha aplicado al volumen total del PTV su  $\alpha/\beta$  correspondiente. Caso A. Las estructuras representadas se corresponden con las de la Figura 4.6.

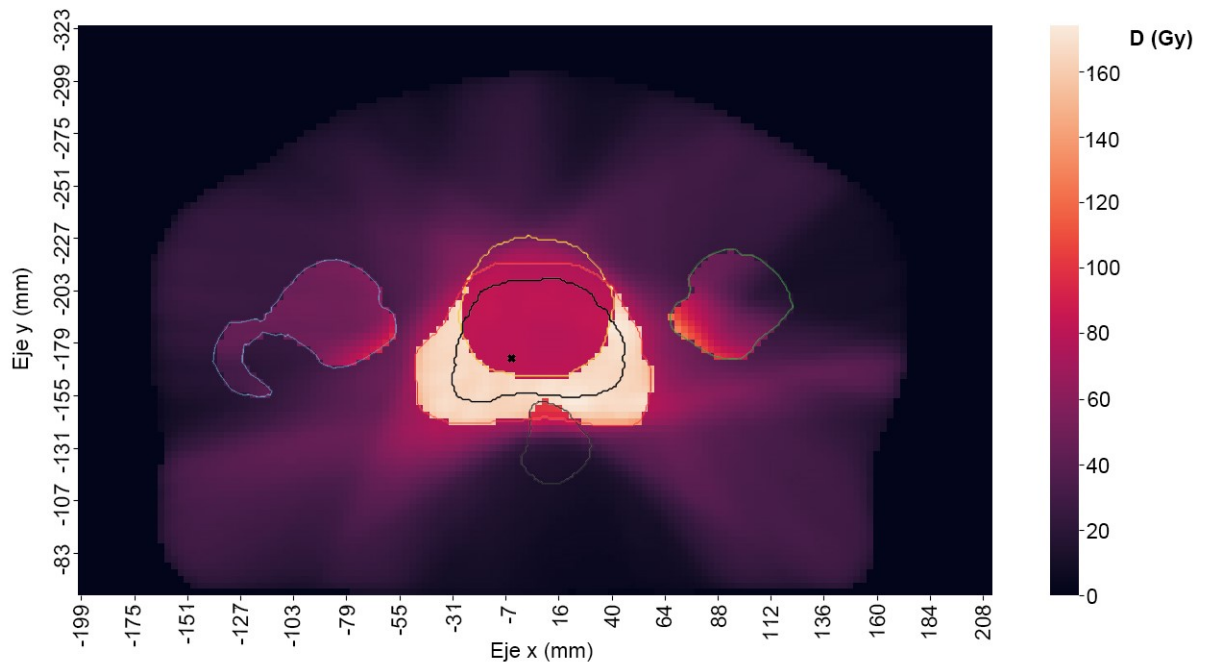


Figura 5.2: Mapa de calor de la matriz de DBE del corte  $z = -12,0 \text{ mm}$  donde se le ha aplicado al volumen total de la vejiga y recto sus  $\alpha/\beta$  correspondientes. Caso A.

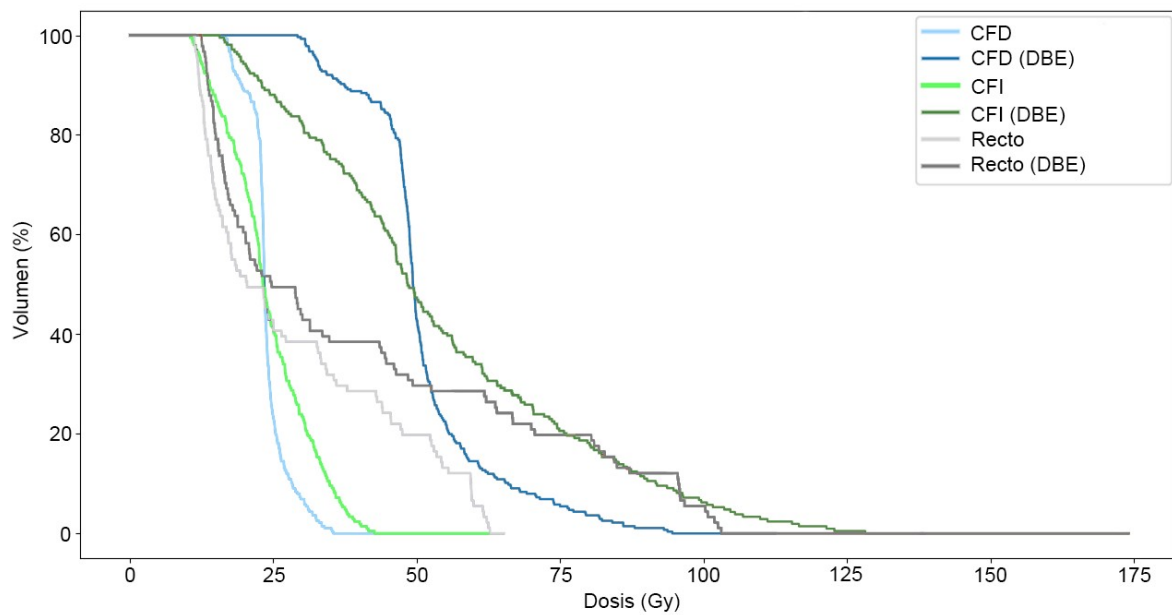


Figura 5.3: DVH acumulativos para el corte  $z = -12,0 \text{ mm}$  y el Caso A ( $n = 25$ ,  $d = 2,40 \text{ Gy}$ ) para CFD (líneas azules), CFI (líneas verdes) y recto (líneas grises) para las dosis  $D$  y DBE (colores de más claros a más oscuros).

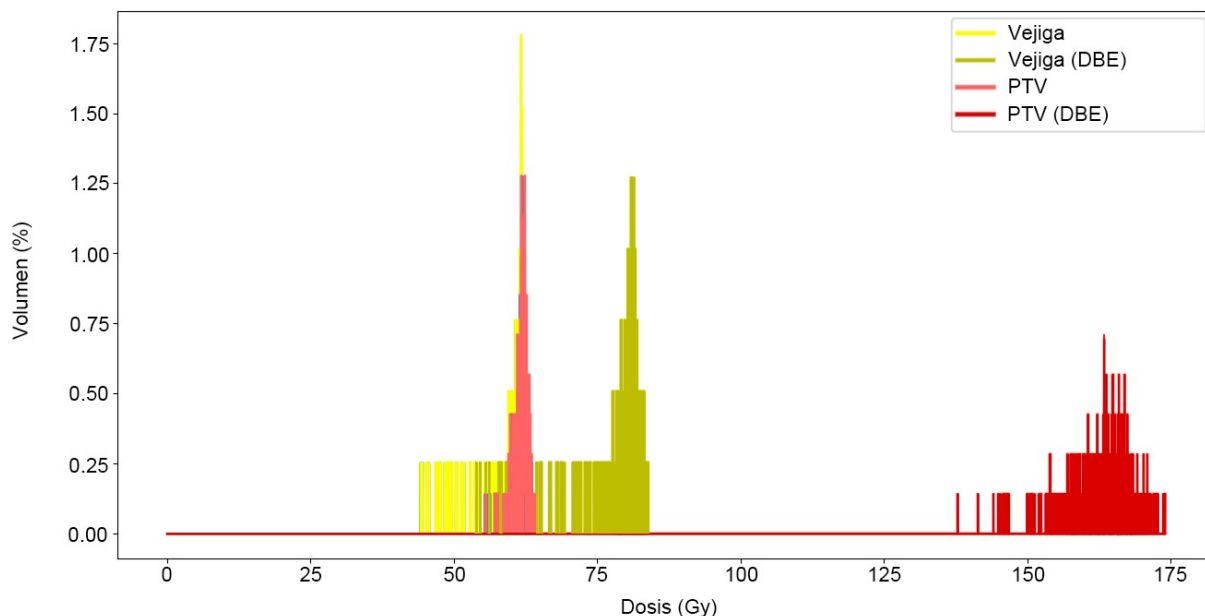


Figura 5.4: DVH diferenciales para el corte  $z = -12,0 \text{ mm}$  y el Caso A ( $n = 25$ ,  $d = 2,40 \text{ Gy}$ ) para vejiga (amarillos) y PTV (rojos) para las dosis  $D$  y DBE (colores de más claros a más oscuros).

	Dosis ( $Gy$ )					
	CFD	CFI	Recto	Vejiga	CTV	PTV
EUD	16.55	20.81	51.74	63.10	70.49	69.79
Dosis máxima	28.20	38.23	68.14	67.08	74.00	74.61
Dosis media	15.31	16.17	26.79	62.94	70.63	70.18
Dosis mínima	8.71	4.67	8.26	43.15	67.12	59.10

Tabla 5.1: EUD, dosis máxima, mínima y media de las EQD2 de los OAR y tumor Caso A.

NTCP (%)				TCP (%)	
CFD	CFI	Recto	Vejiga	CTV	PTV
$3.11 \cdot 10^{-8}$	$1.22 \cdot 10^{-6}$	$9.36 \cdot 10^{-2}$	2.19	97.5	97.4

Tabla 5.2: TCP y NTCP Caso A.

En los mapas de calor 5.1 y 5.2 se observa como este tratamiento supone una distribución espacial de dosis que, aunque consigue salvaguardar las cabezas femorales de dosis altas a la vez que localizar la mayor deposición de dosis en el tumor, no consigue mantener al recto y vejiga con dosis bajas. Esto se debe tanto a la proximidad de estos dos órganos respecto al tumor como a la cierta invasión que éste ha llevado a cabo en cierto volumen de ambos.

Esto mismo es observable en el análisis de los DVH. En los de las cabezas femorales (Figura 5.3) se visualiza como las dosis, aun abarcando un amplio rango, están alejadas de las dosis máximas. Por el contrario el DVH del recto (Figura 5.3) presenta un rango de dosis que abarca desde los 10 *Gy* hasta la dosis máxima y el de la vejiga (Figura 5.4) una distribución estrecha de dosis centrada en la dosis máxima. Respecto al PTV, su DVH (Figura 5.4) refleja también lo visualizado en los mapas de calor: una deposición de una dosis máxima  $D$  bastante homogénea que intentar conseguir la mayor regresión tumoral. La diferencia entre los DVH de la dosis  $D$  y de la DBE es más notable para cabezas femorales y tumor ya que estos, al presentar un valor  $\alpha/\beta$  bajo, muestran una dependencia mayor al fraccionamiento que el recto y sobre todo que la vejiga, cuyo  $\alpha/\beta$  es el mayor de todos los tejidos estudiados.

Con los DVH obtenidos se ha procedido al cálculo de la EUD haciendo uso de la Ecuación 3.5. Los resultados se muestran en la Tabla 5.1 acompañados de las dosis máximas, mínimas y medias de las EQD2 de cada estructura.

Por otro lado, los valores de los EUD reflejan lo explicado anteriormente. Mientras que las cabezas femorales presentan los valores más bajos, CTV y PTV lo más altos. Respecto a los valores de las EUD del recto y vejiga se observa que son mucho más altos que los de las cabezas femorales siendo el de la vejiga el mayor de todos debido a que es esta la que presenta una mayor zona invadida por el tumor y por ende más altas dosis.

Se observa que para la vejiga, que es la que presenta un valor  $a$  (parámetro de la Ecuación 3.5) más próximo a 1, la EUD es muy similar a la dosis media. Para ambas cabezas femorales las EUD se aproximan a la dosis media aunque de forma más distante pues el valor de  $a$ , aun cercano a 1, es 4. Para el recto, con un valor de  $a$  alto ( $a = 8$ ), la EUD se aproxima a la dosis máxima y para el CTV y PTV con valor de  $a = -10$  la dosis tiende a la mínima. Se concluye que los resultados son los esperados según lo explicado en la Sección 2.4.6.

Por último, se ha procedido al cálculo de las NTCP y TCP mediante las expresiones 3.7 y 3.8. Los resultados se muestran en la Tabla 5.2.

En el análisis de las TCP se visualiza como estas presenta altos índices que se explican atendiendo a las EUD del PTV y CTV y como estas representan un valor mucho más

elevado que la  $TCD_{50}$  del tumor.

Para las NTCP se observa un gran contraste entre resultados. Este responde a la gran diferencia que se da entre las EUD de los órganos y como, mientras las EUD de las cabezas femorales muestran un valor muy alejado de sus correspondientes  $TD_{50}$  y por tanto bajos valores en las NTCP, las EUD del recto y vejiga muestran unos valores mucho más cercanos y por tanto unas NTCP más elevadas tanto en cuanto menor es la diferencia entre el valor de la EUD y de la  $TD_{50}$ , de ahí que el valor de la NTCP de la vejiga sea la mayor.

## 5.2. Caso B

DVH, TCP y NTCP se muestran comparados con los resultados del Caso A para facilitar su análisis.

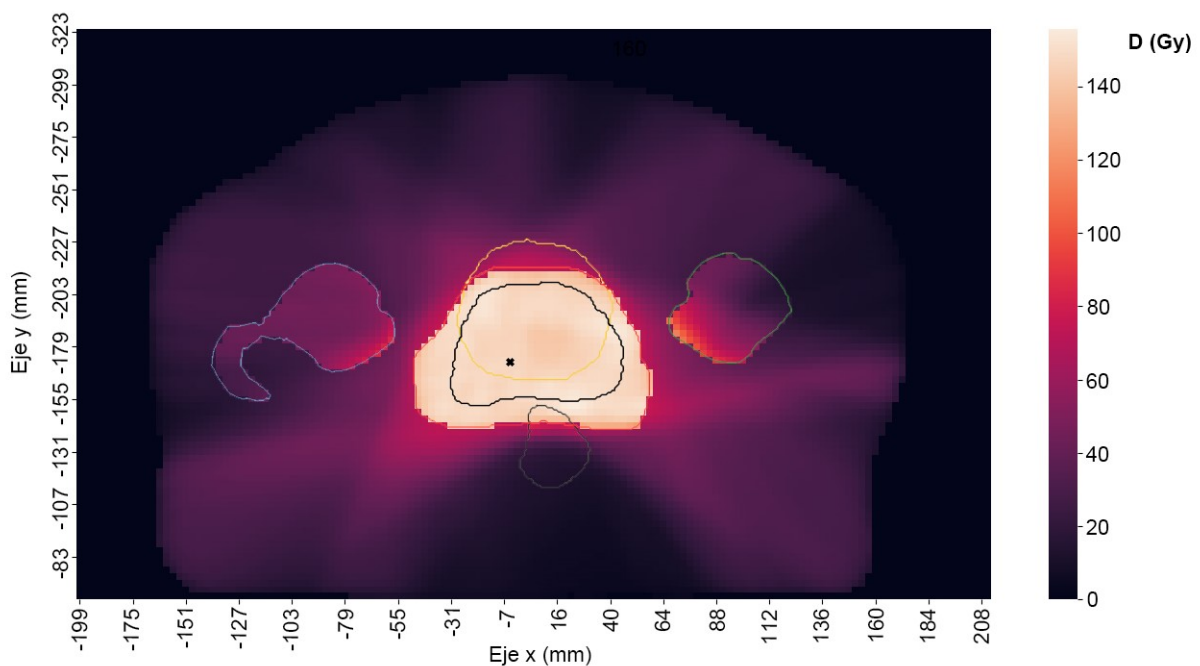


Figura 5.5: Mapa de calor de la matriz de DBE del corte  $z = -12,0 \text{ mm}$  donde se le ha aplicado al volumen total del PTV su  $\alpha/\beta$  correspondiente. Caso B.1.

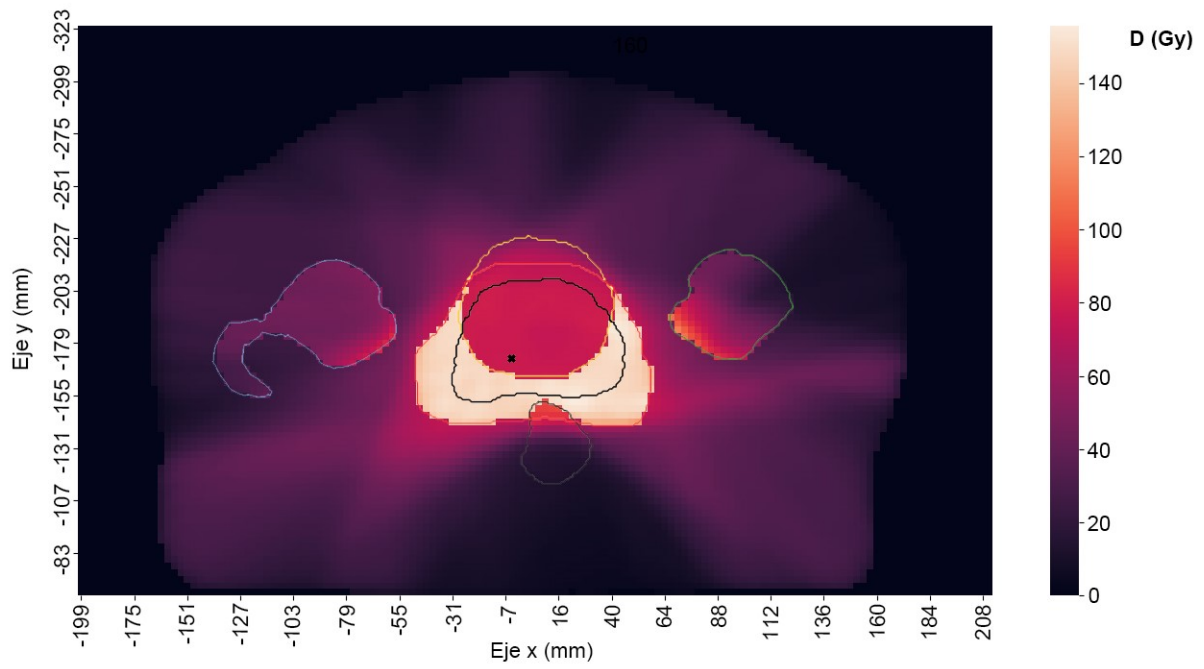


Figura 5.6: Mapa de calor de la matriz de DBE del corte  $z = -12,0 \text{ mm}$  donde se le ha aplicado al volumen total de la vejiga y recto sus  $\alpha/\beta$  correspondientes. Caso B.1.

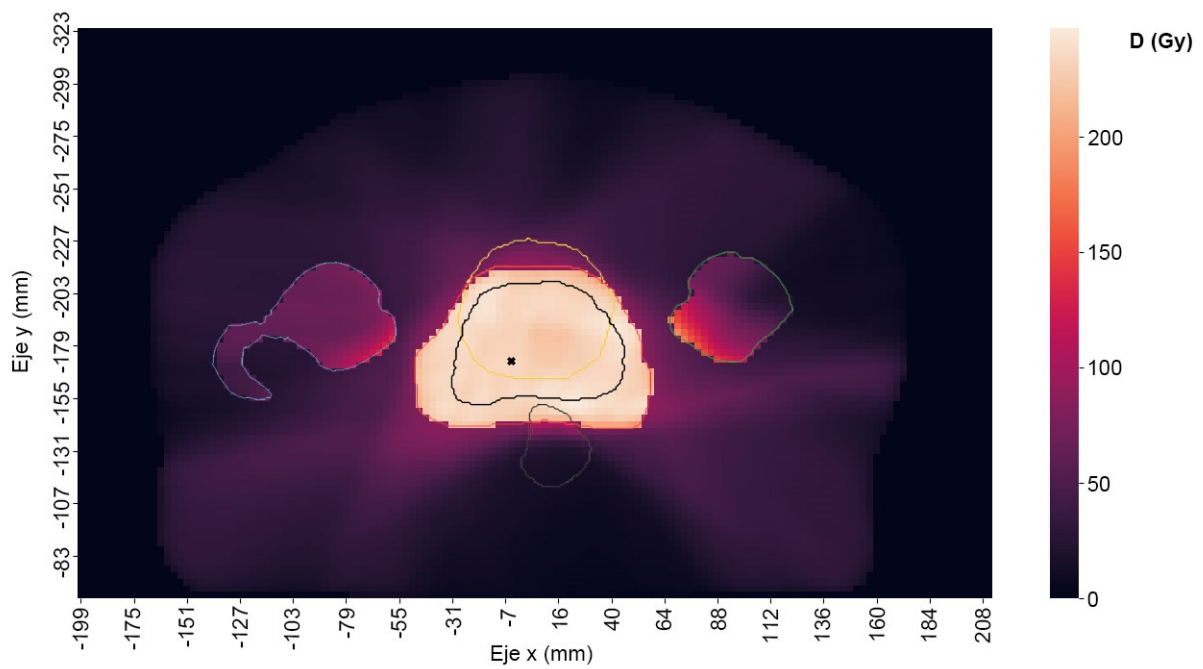


Figura 5.7: Mapa de calor de la matriz de DBE del corte  $z = -12,0 \text{ mm}$  donde se le ha aplicado al volumen total del PTV su  $\alpha/\beta$  correspondiente. Caso B.2.

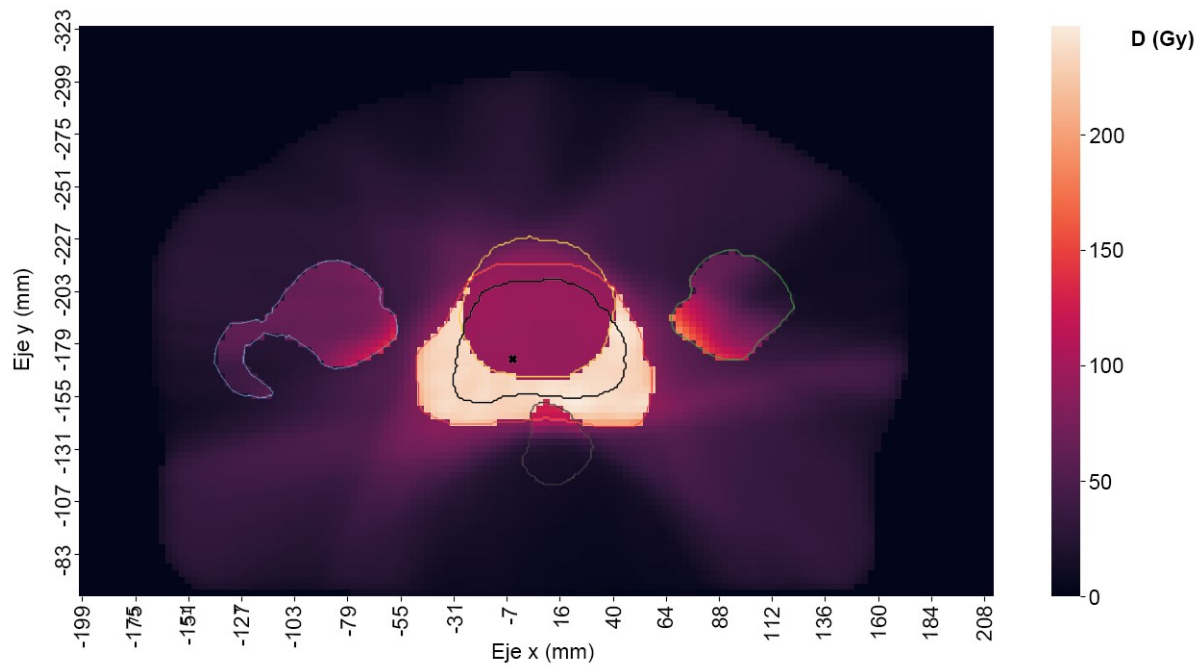


Figura 5.8: Mapa de calor de la matriz de DBE del corte  $z = -12,0 \text{ mm}$  donde se le ha aplicado al volumen total de la vejiga y recto sus  $\alpha/\beta$  correspondientes. Caso B.2.

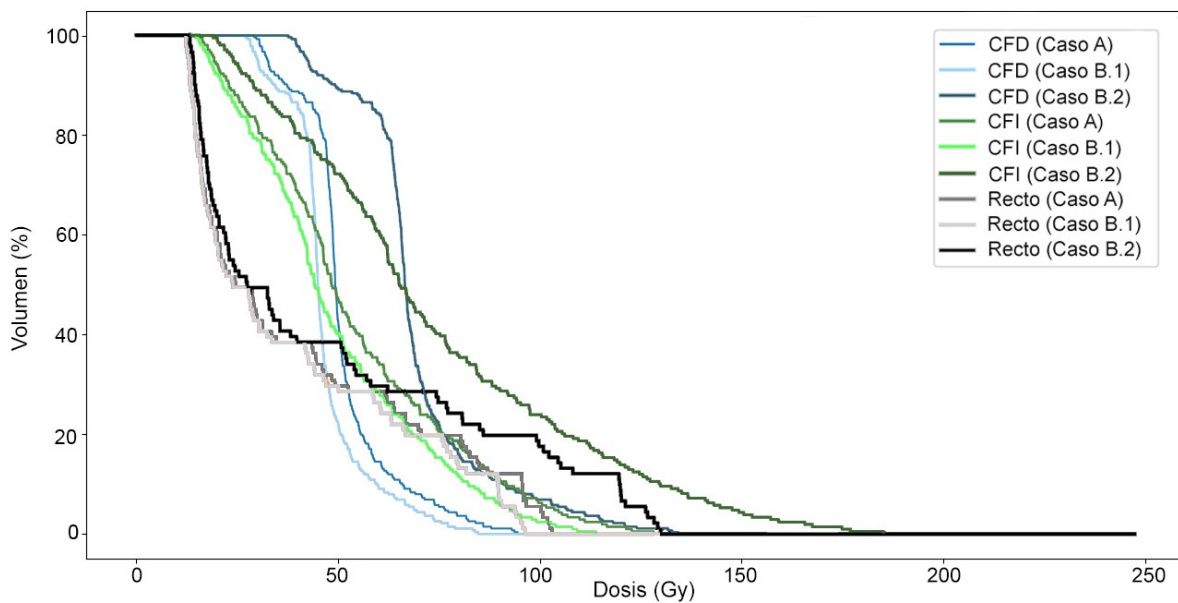


Figura 5.9: DVH acumulativos de DBE para el corte  $z = -12,0 \text{ mm}$  para CFD (línea azules), CFI (líneas verdes) y recto (líneas grises) para el Caso A ( $n = 25$ ,  $d = 2,40 \text{ Gy}$ ), B.1 ( $n = 30$ ,  $d = 2,00 \text{ Gy}$ ) (colores más claros) y B.2 ( $n = 15$ ,  $d = 4,00 \text{ Gy}$ ) (colores más oscuros).



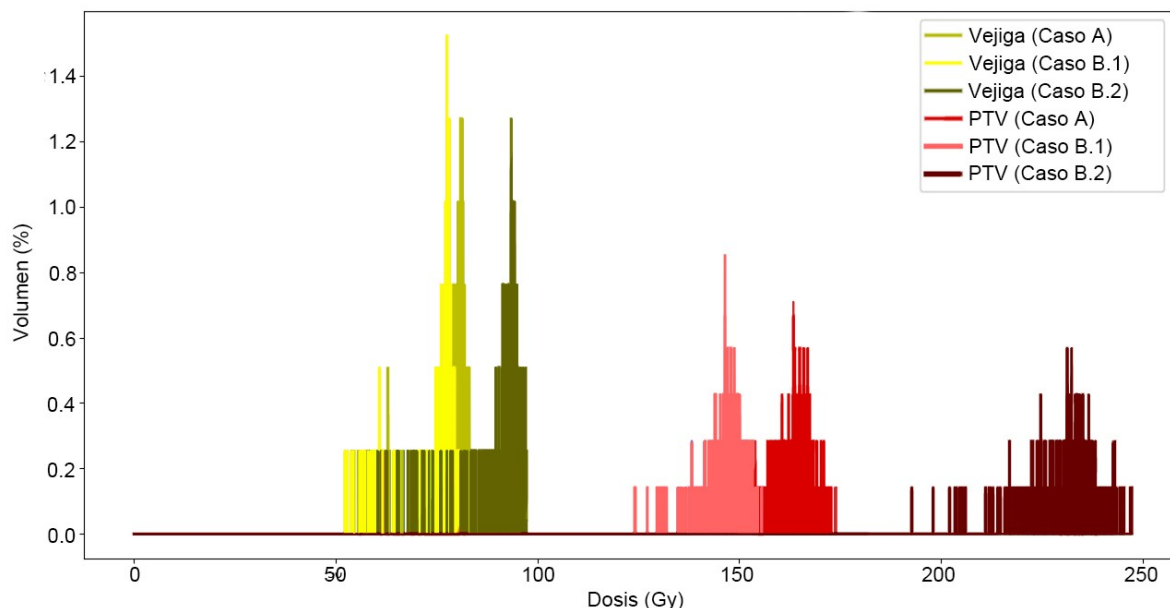


Figura 5.10: DVH diferenciales de DBE para el corte  $z = -12,0 \text{ mm}$  para vejiga (amarillos) y PTV (rojos) para el Caso A ( $n = 25$ ,  $d = 2,40 \text{ Gy}$ ), B.1 ( $n = 30$ ,  $d = 2,00 \text{ Gy}$ ) (colores más claros) y B.2 ( $n = 15$ ,  $d = 4,00 \text{ Gy}$ ) (colores más oscuros).

	EUD (Gy)					
	CFD	CFI	Recto	Vejiga	CTV	PTV
Caso A	16.55	20.81	51.74	63.10	70.49	69.79
Caso B.1	15.00	18.67	48.47	60.65	63.17	62.57
Caso B.2	22.75	29.37	64.85	72.91	99.76	98.66

Tabla 5.3: EUD (EQD2) Caso A y Caso B.

	NTCP (%)				TCP (%)	
	CFD	CFI	Recto	Vejiga	CTV	PTV
Caso A	$3.11 \cdot 10^{-8}$	$1.22 \cdot 10^{-6}$	$9.36 \cdot 10^{-2}$	2.19	97.5	97.4
Caso B.1	$6.48 \cdot 10^{-9}$	$2.15 \cdot 10^{-7}$	$3.29 \cdot 10^{-2}$	1.18	96.1	96.0
Caso B.2	$5.06 \cdot 10^{-6}$	$3.03 \cdot 10^{-4}$	3.36	18.5	99.4	99.3

Tabla 5.4: TCP y NTCP Caso A y Caso B.

En los DVH comparativos presentados se observa que: para el tratamiento original, las zonas de estudio reciben una DBE que se sitúa entre la DBE de la planificación del Caso B.1 con una  $d = 2 \text{ Gy}$  y la DBE de la planificación del caso B.2 con  $d = 4 \text{ Gy}$ . Este hecho se explica atendiendo a la fórmula de obtención de la DBE (Ecuación 3.2) en la que se observa como esta aumenta/disminuye con la dosis por fracción  $d$ .

Así, el caso B.1 con una dosis por fracción  $d = 2 Gy$  supone una dosis por fracción menor que la original y por tanto origina una DBE menor (Figura 5.5 y Figura 5.6).

Mientras, el caso B.2 ( $d = 4 Gy$ ) presenta el comportamiento contrario: la dosis por fracción diagnosticada es mayor que la del tratamiento original y por tanto la DBE resulta también mayor (Figura 5.7 y Figura 5.8). Este hecho es especialmente significativo para las cabezas femorales (Figura 5.9) y tumor (Figura 5.10) donde se aprecia una diferencia mayor entre DBE en comparación con la que se da en otros tejidos como en el caso de la vejiga. Este hecho se explica atendiendo al distinto valor  $\alpha/\beta$  que presentan las distintas estructuras. Mientras que tanto las cabezas femorales como el tumor llevan asociados un valor de  $\alpha/\beta$  bajo (lo que supone una gran dependencia al efecto del fraccionamiento), el valor asociado a la vejiga (Figura 5.10) es mucho más alto (lo que apenas supone dependencia al efecto del fraccionamiento).

El análisis de las EUD (Tabla 5.3) corrobora lo expuesto en el análisis de los DVH: el tratamiento B.1 disminuye la deposición de DBE, reduciéndose por tanto las EUD correspondientes a este tratamiento; el tratamiento B.2 las aumenta, incrementándose el valor de tales EUD.

Las NTCP y TCP (Tabla 5.4) muestran concordancia con los efectos explicados en este tratamiento. Para la planificación B.2, con mayores EUD, el valor de ambos índices respecto al original aumenta; mientras que para la planificación B.1, con menores EUD, disminuye.

El hecho de que los valores de las TCP (teniendo el tumor un bajo  $\alpha/\beta$  y habiéndose observado en sus DBE una gran diferencia entre planificaciones) apenas varíen mientras que los valores de las NTCP del recto y, especialmente, de la vejiga (con altos  $\alpha/\beta$  y menores diferencias entre las distintas DBE) si lo hagan parece no concordar con los efectos esperados del fraccionamiento. La respuesta se encuentra atendiendo a las EUD. Las del tumor, aun variando en gran medida, se mantienen siempre muy alejadas de la  $TCD_{50}$  de éste por lo que las TCP varían poco. Por el contrario, las del recto y vejiga, aun variando en menor medida, si suponen un cambio más representativo en la diferencia de éstas respecto a las  $TD_{50}$  de tales órganos de ahí que el cambio en sus NTCP sea mayor.

### 5.3. Caso C

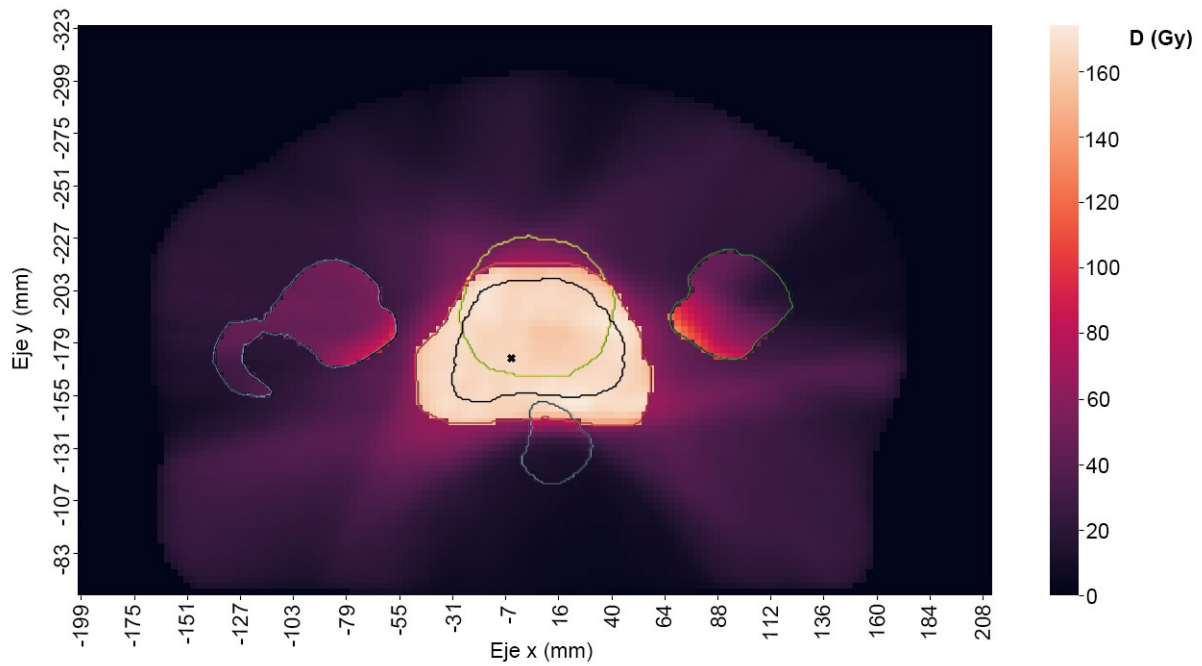


Figura 5.11: Mapa de calor de la matriz de DBE del corte  $z = -12,0 \text{ mm}$  donde se le ha aplicado al volumen total del PTV su  $\alpha/\beta$  correspondiente. Caso C.1.

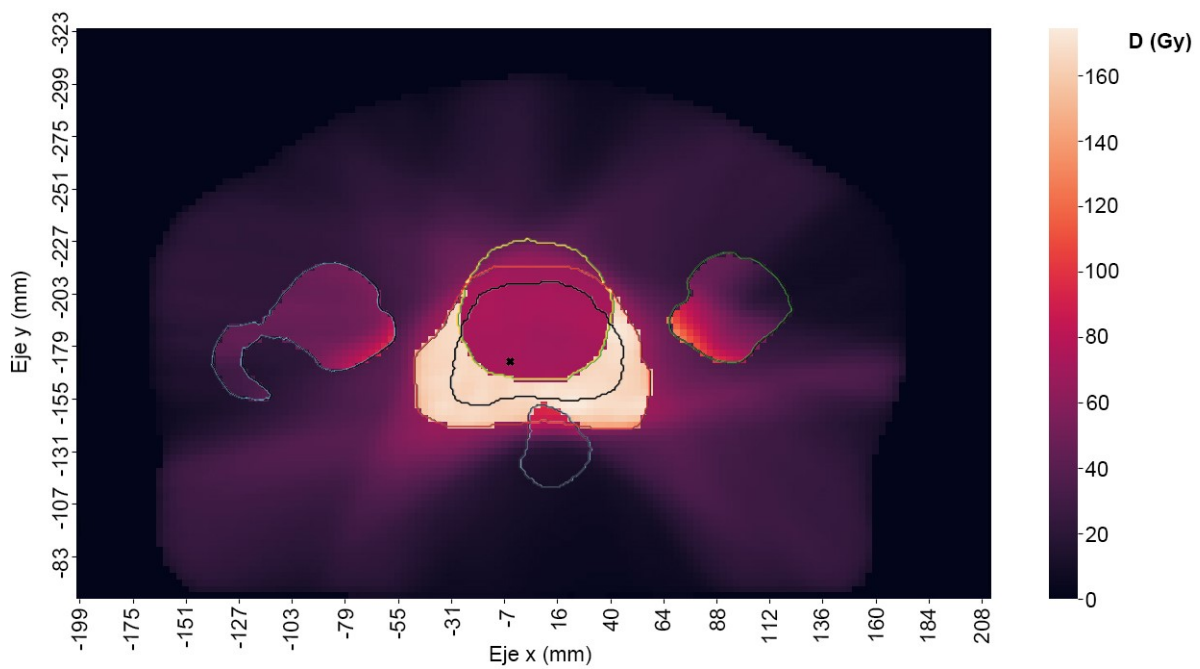


Figura 5.12: Mapa de calor de la matriz de DBE del corte  $z = -12,0 \text{ mm}$  donde se le ha aplicado al volumen total de la vejiga y recto sus  $\alpha/\beta$  correspondientes. Caso C.1.

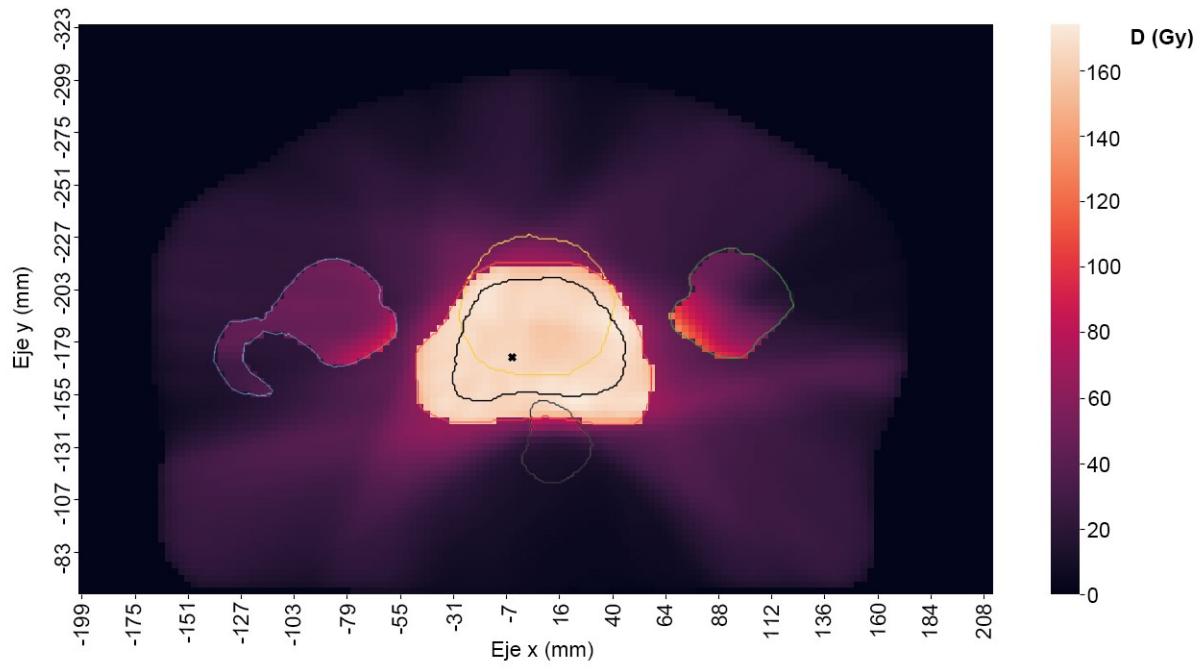


Figura 5.13: Mapa de calor de la matriz de DBE del corte  $z = -12,0 \text{ mm}$  donde se le ha aplicado al volumen total del PTV su  $\alpha/\beta$  correspondiente. Caso C.2.

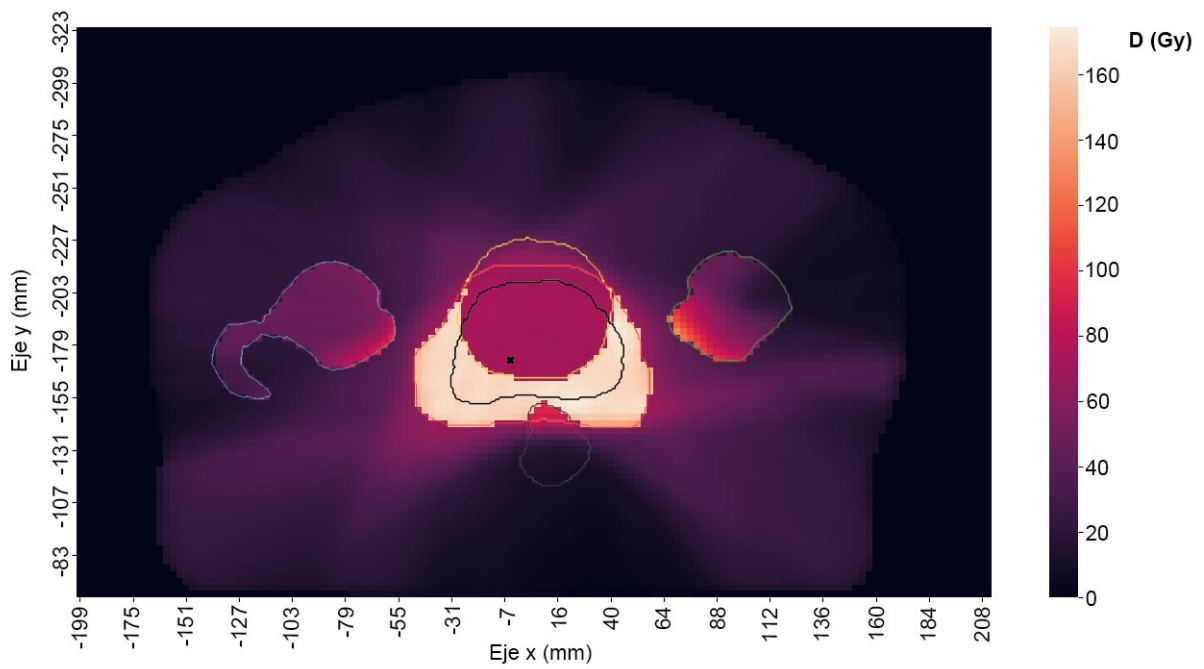


Figura 5.14: Mapa de calor de la matriz de DBE del corte  $z = -12,0 \text{ mm}$  donde se le ha aplicado al volumen total de la vejiga y recto sus  $\alpha/\beta$  correspondientes. Caso C.2.

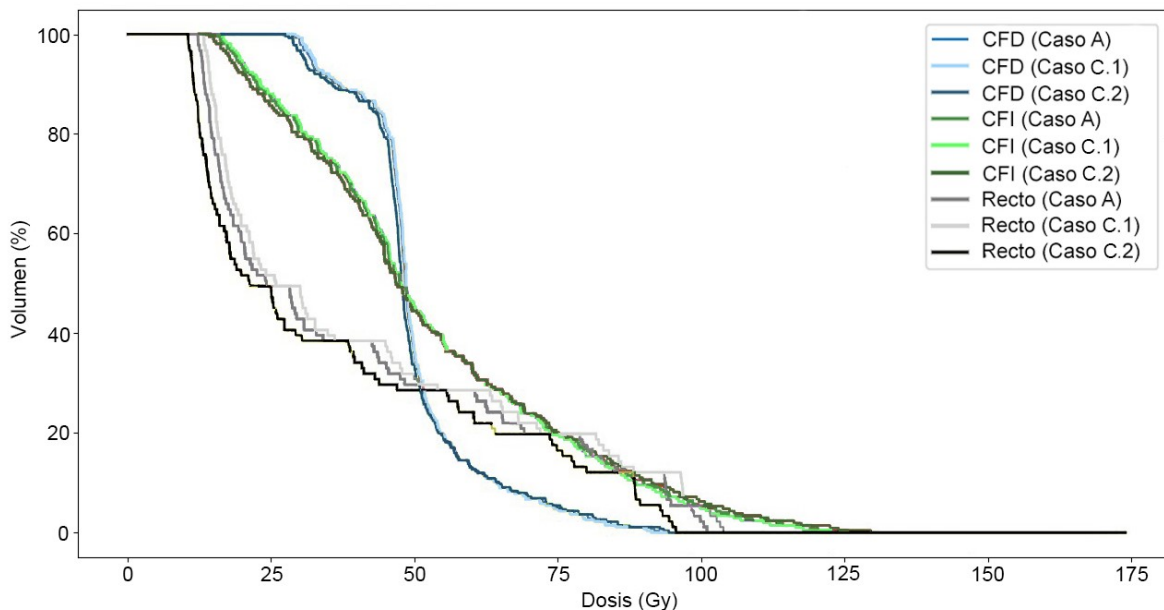


Figura 5.15: DVH acumulativos de DBE para el corte  $z = -12,0 \text{ mm}$  para CFD (línea azules), CFI (líneas verdes) y recto (líneas grises) para el Caso A ( $n = 25$ ,  $d = 2,40 \text{ Gy}$ ), C.1 ( $n = 33$ ,  $d = 2,00 \text{ Gy}$ ) (colores más claros) y C.2 ( $n = 15$ ,  $d = 3,30 \text{ Gy}$ ) (colores más oscuros).

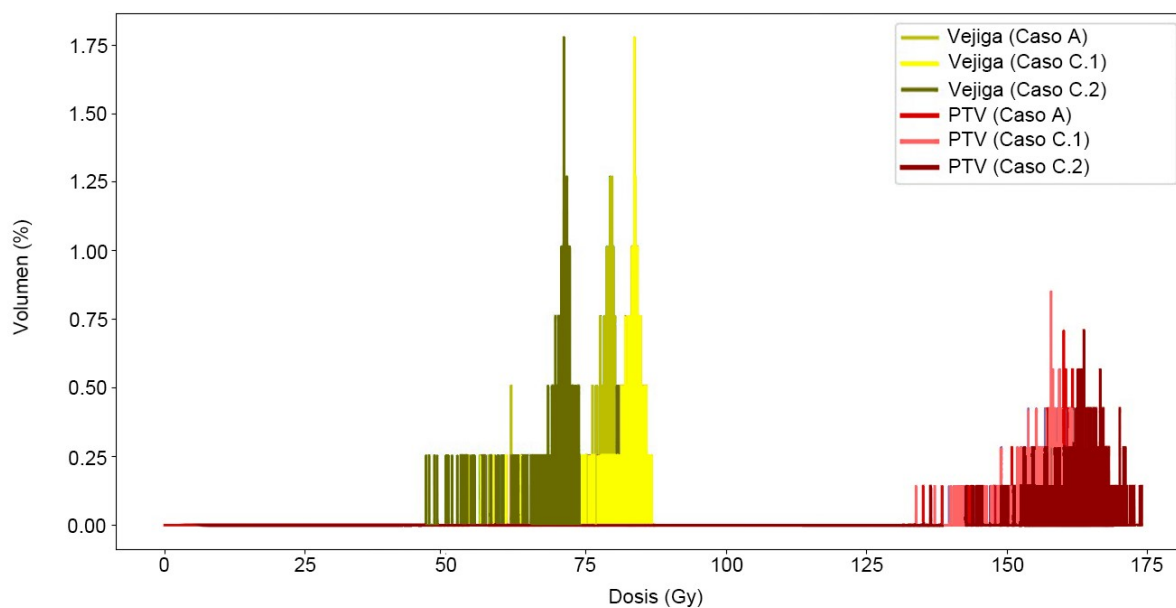


Figura 5.16: DVH diferenciales de DBE para el corte  $z = -12,0 \text{ mm}$  para vejiga (amarillos) y PTV (rojos) para el Caso A ( $n = 25$ ,  $d = 2,40 \text{ Gy}$ ), C.1 ( $n = 33$ ,  $d = 2,00 \text{ Gy}$ ) (colores más claros) y C.2 ( $n = 15$ ,  $d = 3,30 \text{ Gy}$ ) (colores más oscuros).

	EUD (Gy)					
	CFD	CFI	Recto	Vejiga	CTV	PTV
Caso A	16.55	20.81	51.74	66.72	70.49	69.79
Caso C.1	16.50	20.54	53.31	67.44	69.49	68.82
Caso C.2	16.52	21.14	48.76	56.61	71.74	70.98

Tabla 5.5: EUD (EQD2) Caso A y Caso C.

	NTCP (%)				TCP (%)	
	CFD	CFI	Recto	Vejiga	CTV	PTV
Caso A	$3.11 \cdot 10^{-8}$	$1.22 \cdot 10^{-6}$	$9.36 \cdot 10^{-2}$	2.19	97.5	97.4
Caso C.1	$2.98 \cdot 10^{-8}$	$9.88 \cdot 10^{-7}$	$1.51 \cdot 10^{-1}$	5.18	97.3	97.2
Caso C.2	$3.05 \cdot 10^{-8}$	$1.56 \cdot 10^{-6}$	$3.63 \cdot 10^{-2}$	$3.93 \cdot 10^{-1}$	97.6	97.5

Tabla 5.6: TCP Y NTCP Caso A y Caso C.

El Caso C descrito en el apartado 4.3 requiere un análisis más exhaustivo.

Para este caso se pretendía que las distintas planificaciones mantuviesen la TCP, es decir, la misma DBE en el tumor. Dada la homogeneidad de dosis en el tumor esa condición se consigue con buena aproximación exigiendo que se igualen las DBE de ambos tratamientos en el isocentro.

Por otro lado, la condición de mantener la distribución de dosis relativas implica que para cada vóxel (i,j):

$$d_C(i, j) = \frac{d_C}{d_A} d_A(i, j), \quad (5.1)$$

siendo  $d_A(d_C)$  la dosis por fracción de los tratamiento A (C) en el isocentro y estando relacionadas por la expresión 5.1. Se puede ahora comparar las DBE en distintas estructuras  $k$  para los vóxeles en ellas. Así:

$$\begin{aligned}
& DBE_A(i, j; k) - DBE_C(i, j; k) = \\
&= 25d_A(i, j) \left( 1 + \frac{d_A(i, j)}{(\alpha/\beta)_k} \right) - n_C d_C(i, j) \left( 1 + \frac{d_C(i, j)}{(\alpha/\beta)_k} \right) \\
&= 25 \frac{d_A}{d_C} d_C(i, j) \left( 1 + \frac{d_A d_C(i, j)}{d_C (\alpha/\beta)_k} \right) - n_C d_C(i, j) \left( 1 + \frac{d_C(i, j)}{(\alpha/\beta)_k} \right) \\
&= d_C(i, j) \left[ \left( 25 \frac{d_A}{d_C} - n_C \right) + \frac{d_C(i, j)}{(\alpha/\beta)_k} \left( 25 \left( \frac{d_A}{d_C} \right)^2 - n_C \right) \right].
\end{aligned}$$

Para el Caso C.1 ( $n_{C1} = 33$ ,  $d_{C1} = 2,00 Gy$ ):

$$\begin{aligned} DBE_A(i, j; k) - DBE_{C1}(i, j; k) &\geq 0 \\ -3 + 3 \frac{d_C(i, j)}{(\alpha/\beta)_k} &\geq 0 \\ d_C(i, j) &\geq (\alpha/\beta)_k, \end{aligned}$$

y en el Caso C.2 ( $n_{C2} = 15$ ,  $d_{C1} = 3,30 Gy$ ):

$$\begin{aligned} DBE_A(i, j; k) - DBE_{C2}(i, j; k) &\geq 0 \\ +3 - \frac{d_C(i, j)}{(\alpha/\beta)_k} &\geq 0 \\ d_C(i, j) &\leq \frac{3}{2}(\alpha/\beta)_k. \end{aligned}$$

Así, en la CFD y CFI para el Caso C.1 se encuentra que  $DBE_{C1} \geq DBE_A \forall d_C(i, j) \leq 0,85 Gy$ , mientras que para el Caso C.2:  $DBE_{C2} \leq DBE_A \forall d_C(i, j) \leq 1,28 Gy$ . Esto se corresponde con los DVH de ambas cabezas femorales (Figura 5.15) donde se observa para el Caso C.1 unas DBE primero mayores y luego menores que la original, y para el Caso C.2 unas DBE menores y luego mayores.

En el recto (Figura 5.15) y vejiga (Figura 5.16), con mayores  $\alpha/\beta$  que el tumor, para el Caso C.1 se da  $DBE_{C1} \geq DBE_A \forall d_C(i, j) \leq 3,90 Gy$  y  $DBE_{C1} \geq DBE_A \forall d_C(i, j) \leq 9,00 Gy$  respectivamente, y como la dosis máxima,  $d_C(i, j)$ , de esta planificación corresponde a  $2 Gy$  por fracción, como se observa, las DBE del recto y vejiga siempre son mayores. Por el contrario, para el Caso C.2, con una dosis por fracción máxima de  $4 Gy$ , se da en el recto y vejiga que  $DBE_{C2} \leq DBE_A \forall d_C(i, j) \leq 5,85 Gy$  y que  $DBE_{C2} \leq DBE_A \forall d_C(i, j) \leq 13,50 Gy$  por lo que las DBE del recto y vejiga serán siempre menores.

Para el PTV (Figura 5.16), en concordancia con lo expuesto, se observan DBE muy similares aunque no iguales.

Asimismo, se observa como las diferencias entre DBE de las distintas planificaciones son más acusadas cuanto mayor es la diferencia entre el ratio del  $\alpha/\beta$  del tumor y de la estructura considerada. Para el caso de estudio esta es mayor en tejidos con un  $\alpha/\beta$  alto debido al  $\alpha/\beta$  bajo que presenta el tumor de próstata.

En los resultados obtenidos en las EUD (Tabla 5.5) se observa lo comentado anteriormente. Recto y vejiga presentan mayores EUD que las originales para el Caso C.1 y menores para el caso C.2 mientras que las EUD del CTV y PTV son muy parecidas entre ellas. El caso de las cabezas femorales requiera una explicación más detallada.

La CFD presenta para ambos casos una EUD menor que la original. Sin embargo, se encuentra que para el Caso C.2 es mayor. Esto, se explica atendiendo al DVH de la CFD (Figura 5.15), en él, tanto para el caso C.1 como para el Caso C.2 se diferencian dos partes: una primera donde la DBE es mayor que la original para el Caso C.1 y menor para el Caso C.2; y una segunda donde la DBE es menor que la original para el Caso C.1 y mayor para el Caso C.2. Así se concluye que tanto para el Caso C.1 como para el Caso C.2 la contribución de la parte donde la DBE es menor que la original es mayoritaria, aunque en menor medida para el Caso C.2. Esto, junto al hecho de que la CFI reciba mayores dosis, explica que para esta, la EUD del Caso C.2, a diferencia de lo que ocurría para la CFD, sea mayor: aunque el número de vóxeles con una DBE mayor que la DBE original no es mayoritario, si lo es la suma de sus DBE respecto a la suma de las DBE cuyo valor era menor que la DBE original.

Las NTCP y TCP (Tabla 5.6) concuerdan con los resultados expuestos anteriormente. Cabe destacar como las TCP, sin ser iguales, apenas varían entre modificaciones. Se confirma por tanto que igualando las DBE del isocentro se consigue una buena aproximación en la condición de igualdad de TCP debido a la homogeneidad de dosis en el tumor.

El Caso C, debido a la igualdad en la TCP, muestra una clara elección por la planificación C.2 pues presenta los mejores resultados: aun con unas TCP iguales a la original, disminuye las NTCP a la vez que reduce el número de sesiones conllevando esto una mejora práctica para el paciente.



## 5.4. Caso D

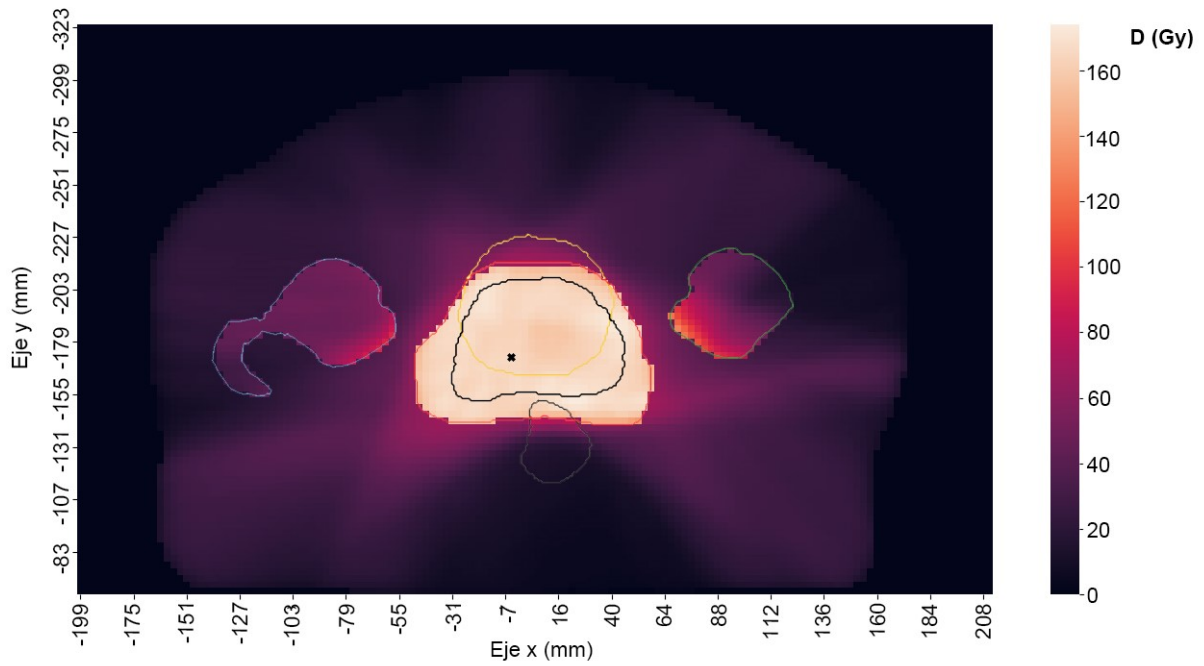


Figura 5.17: Mapa de calor de la matriz de DBE del corte  $z = -12,0$  mm donde se le ha aplicado al volumen total del PTV su  $\alpha/\beta$  correspondiente. Caso D.

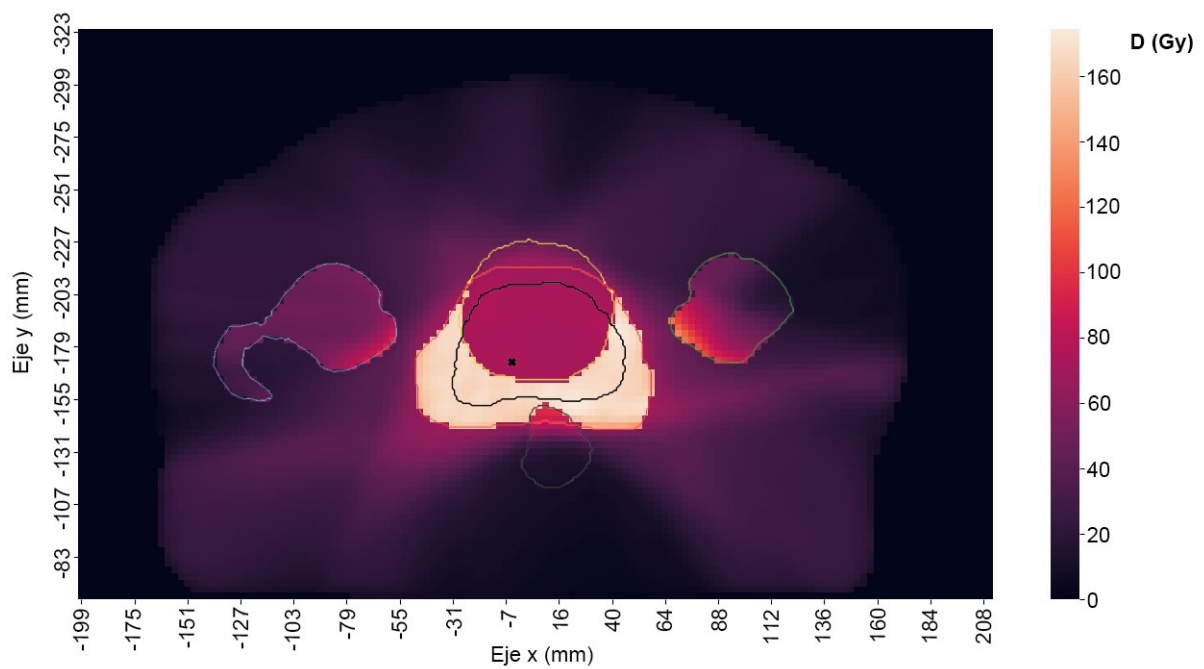


Figura 5.18: Mapa de calor de la matriz de DBE del corte  $z = -12,0$  mm donde se le ha aplicado al volumen total de la vejiga y recto sus  $\alpha/\beta$  correspondientes. Caso D.

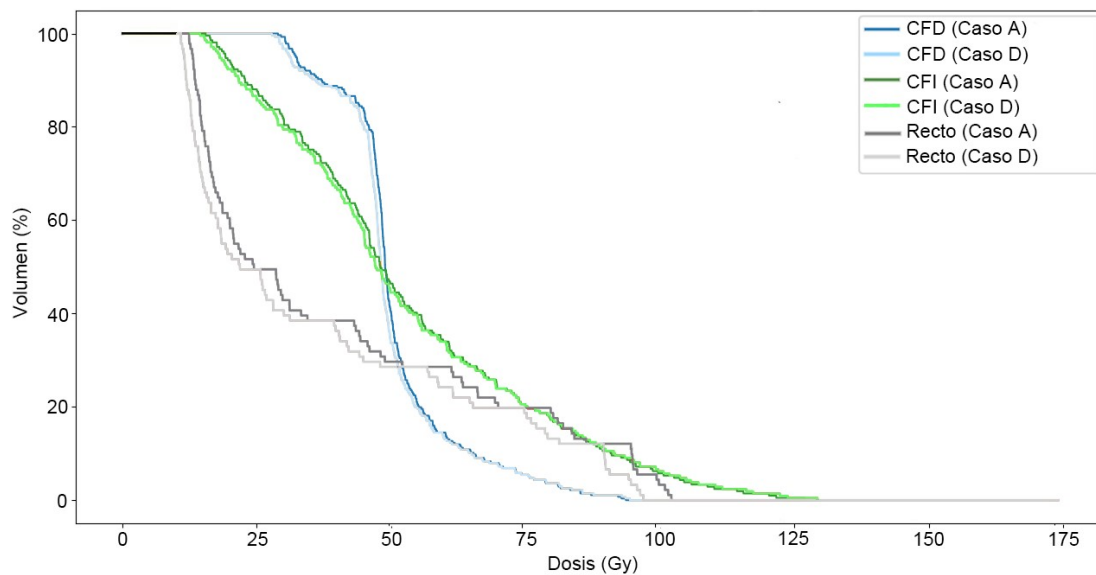


Figura 5.19: DVH acumulativos de DBE para el corte  $z = -12,0 \text{ mm}$  para CFD (líneas azules), CFI (líneas verdes) y recto (líneas grises) para el Caso A ( $n = 25, d = 2,40 \text{ Gy}$ ) y el Caso D ( $n_1 = 5, d_1 = 5,00 \text{ Gy}; n_2 = 20, d_2 = 1,30 \text{ Gy}$ ) (colores de más oscuros a más claros).

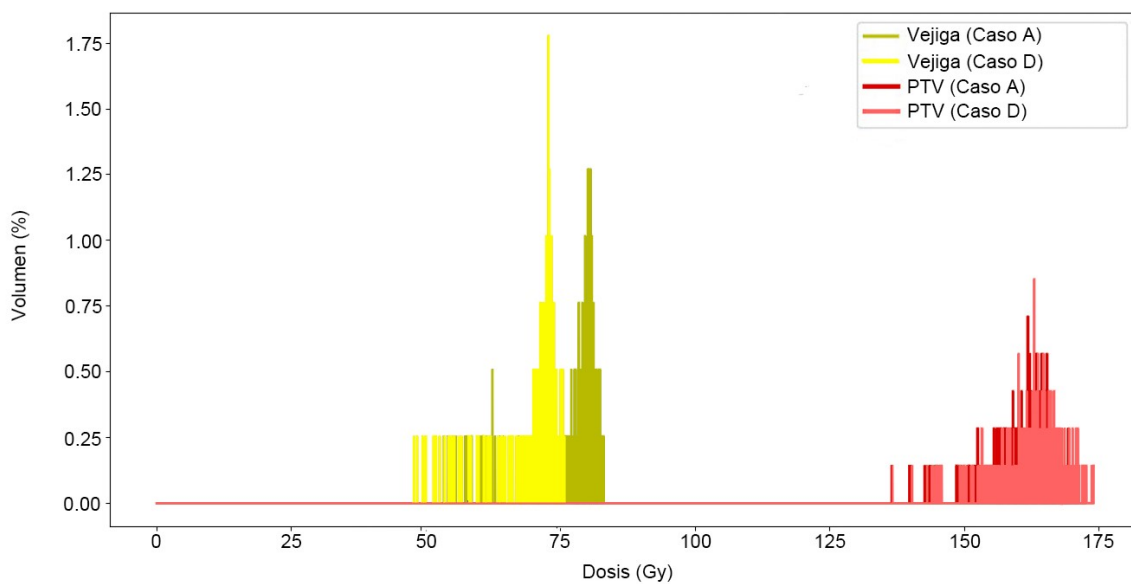


Figura 5.20: DVH diferenciales de DBE para el corte  $z = -12,0 \text{ mm}$  para vejiga (amarillos) y PTV (rojos) para el Caso A ( $n = 25, d = 2,40 \text{ Gy}$ ) y el Caso D ( $n_1 = 5, d_1 = 5,00 \text{ Gy}; n_2 = 20, d_2 = 1,30 \text{ Gy}$ ) (colores de más oscuros a más claros).

	EUD ( $Gy$ )					
	CFD	CFI	Recto	Vejiga	CTV	PTV
Caso A	16.55	20.81	51.74	63.10	70.49	69.79
Caso D	16.41	20.93	48.94	57.35	71.01	70.26

Tabla 5.7: EUD (EQD2) Caso A y D.

	NTCP (%)				TCP (%)	
	CFD	CFI	Recto	Vejiga	CTV	PTV
Caso A	$3.11 \cdot 10^{-8}$	$1.22 \cdot 10^{-6}$	$9.36 \cdot 10^{-2}$	2.19	97.5	97.4
Caso D	$2.73 \cdot 10^{-8}$	$1.34 \cdot 10^{-6}$	$3.85 \cdot 10^{-2}$	$4.84 \cdot 10^{-1}$	97.5	97.4

Tabla 5.8: TCP Y NTCP Caso A y D.

Analizado de igual modo que el Caso C y teniendo en cuenta que:

$$d_A(i, j) = d_{D1}(i, j) + d_{D2}(i, j) = \frac{d_{D1}}{d_A} d_A(i, j) + \frac{d_{D2}}{d_A} d_A(i, j),$$

se obtiene para el Caso D<sup>1</sup>:

$$\begin{aligned} DBE_A(i, j; k) - DBE_D(i, j; k) &\geq 0 \\ d_A(i, j) &\leq 1,46(\alpha/\beta)_k. \end{aligned}$$

Así, para la CFD y CFI se encuentra que  $DBE_D \leq DBE_A \forall d_A(i, j) \leq 1,24 Gy$ . Esto se corresponde con los DVH (Figura 5.19) donde se observa para el Caso D unas DBE primero menores y luego mayores que la original. A su vez, para el recto (Figura 5.19) y vejiga (Figura 5.20), con mayores  $\alpha/\beta$  que el tumor,  $DBE_D \leq DBE_A \forall d_A(i, j) \leq 5,69 Gy$  y  $DBE_D \leq DBE_A \forall d_A(i, j) \leq 13,14 Gy$  respectivamente, y como la dosis máxima,  $d_A(i, j)$ , de la planificación original corresponde a  $2,40 Gy$  por fracción, las DBE del recto y vejiga siempre son menores. Para el PTV (Figura 5.20), al igual que ocurría para el Caso C.2, se observan DBE muy similares aunque no iguales.

El análisis de las EUD (Tabla 5.7) confirma estos resultados: las EUD del recto y vejiga suponen una disminución de las originales, mientras que las EUD del CTV y PTV apenas suponen diferencia. Respecto a las cabezas femorales se observa como la CFD, al contrario que la CFI, presenta una EUD menor que la original. La explicación a este hecho es igual que la dada para el Caso C.

Las NTCP y TCP (Tabla 5.8) corroboran lo anterior. Las NTCP, excepto la de la CFI, disminuyen destacando el descenso que se da en la de la vejiga, la cual presenta el  $\alpha/\beta$  más alto y con más cambio respecto al del tumor. Las TCP, por el mismo motivo que en el Caso C, muestran unos resultados muy similares aunque no exactos.

<sup>1</sup>En este caso no se puede calcular la resta  $DBE_A - DBE_D$  en función de  $d_D(i, j)$  ya que  $d_D(i, j) \neq d_{D1}(i, j) + d_{D2}(i, j)$ .

# Capítulo 6

## Resumen y conclusiones

En el desarrollo de esta memoria se han estudiado tanto las magnitudes como diversos modelos asociados a los tratamientos de radioterapia. Junto al análisis de las distintas fases que se suceden en la interacción de la radiación ionizante con un sistema biológico y los efectos y magnitudes asociados a ellas, se ha llevado a cabo el estudio del modelo de supervivencia celular  $\alpha$ - $\beta$  y el cálculo a través de él de las DBE de distintas planificaciones. Debido a las limitaciones que este presenta para la evaluación de EUD, TCP y NTCP, se ha hecho uso del segundo modelo radioterapéutico estudiado, el modelo de Niemierko, para el cálculo de estos índices.

El computo de estas magnitudes se ha llevado a cabo a través de la comprensión y manejo del estándar de datos médicos DICOM y el lenguaje de programación interpretado Python. El aprendizaje obtenido en ambas herramientas ha hecho posible la ulterior realización de los códigos necesarios para la lectura y análisis de los ficheros clínicos DICOM, el cálculo de magnitudes y la representación gráfica de los resultados.

Los casos estudiados han sido distintas planificaciones de un tratamiento real para cáncer de próstata con fotones tenido lugar en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

El examen de la planificación original del tratamiento (Caso A) ha concluido que la distribución espacial de dosis localiza la mayor deposición de dosis en el tumor, aunque la proximidad de éste respecto al recto y vejiga junto a cierto volumen de estos órganos invadido por el mismo provoca que ambos órganos reciban dosis altas. Sin embargo, el

análisis de las NTCP y TCP ha demostrado que esta planificación supone unas altas TCP junto a unas bajas NTCP. Sobresale entre estas últimas la de la vejiga aun sin ser preocupante.

El estudio del segundo caso (Caso B), que presentaba planificaciones con la misma deposición de dosis  $D$  en el isocentro que la planificación original, ha encontrado que el reducir o aumentar la dosis por fracción  $d$  produce el mismo efecto en la DBE resultante. A su vez, se ha comprobado como las DBE de los tejidos con un  $\alpha/\beta$  bajo se muestran más afectadas por el fraccionamiento que las de los tejidos con un  $\alpha/\beta$  alto y que esta dependencia al fraccionamiento no se refleja en las TCP y NTCP debido a que estas dependen de las diferencias entre las EDU y  $TC_{50}$  y  $TCD_{50}$ .

El análisis del Caso C, donde se mantiene la TCP original, es decir, la misma DBE del tumor, determina que tal condición se cumple con éxito aun no consiguiéndose unas TCP exactas. Esto, resultado de mantener la distribución de dosis relativas y por tanto de ser posible solo la igualdad de DBE en el isocentro y no en todo el PTV, conlleva que la  $d_C(i, j) = \frac{d_C}{d_A} d_A(i, j)$  y que sea el comportamiento de la resta  $DBE_A(i, j; k) - DBE_C(i, j; k) \geq 0$  el que determine el aumento o disminución en la DBE.

El estudio del último caso, Caso D, se da para una planificación donde se produce un error en la deposición de las cinco primeras dosis debida a una deposición de dosis por fracción  $d = 5,00 Gy$  en vez de una  $d = 2,40 Gy$  y en el cual se desea mantener como resultado final la TCP y número de fracciones del original. Tal estudio, análogo en lo determinante a igualdad de TCP que el expuesto en el análisis del Caso C, demuestra la capacidad del modelo  $\alpha$ - $\beta$  para la obtención de nuevos tratamientos, que, aun partiendo de un error en la aplicación del original, son capaces de mantener ciertas condiciones del primero.

Por último, cabe destacar como el modelo de cálculo desarrollado en esta memoria proporciona unos códigos que pueden “correrse” en el propio Servicio de Radiofísica ya que lee directamente los ficheros de salida del planificador comercial utilizado. Asimismo, señalar su capacidad de extensión a nuevos estudios que abarcasen tanto planificaciones donde la reparación del daño fuera incompleta como tratamientos con radiaciones de distinta LET, como es el caso de los tratamientos radioterapéuticos con protones.



# Bibliografía

- [1] Ajit Singh y Harwant Singh. *Time-scale and nature of radiation-biological damage: Approaches to radiation protection and post-irradiation therapy*. 1982. DOI: 10 . 1016/0079-6107(83)90014-7.
- [2] H.E. Johns y J.R. Cunningham. *The Physics of Radiology*. A monograph in the Bannerstone division of American lectures in radiation therapy. Charles C. Thomas, 1983. ISBN: 9780398046699.
- [3] Albert van der Kogel. *Basic Clinical Radiobiology Fourth Edition*. 2009. DOI: 10 . 1201/b13224.
- [4] Adeel Kaiser et al. “Proton Therapy Delivery and Its Clinical Application in Select Solid Tumor Malignancies”. En: *Journal of visualized experiments : JoVE* 144 (2019). ISSN: 1940087X. DOI: 10.3791/58372.
- [5] R. L. Warters et al. “Radionuclide toxicity in cultured mammalian cells: elucidation of the primary site of radiation damage.” En: *Current topics in radiation research quarterly* 12 (1-4 1978). ISSN: 00113964.
- [6] J. F. Ward. “DNA Damage Produced by Ionizing Radiation in Mammalian Cells: Identities, Mechanisms of Formation, and Reparability”. En: *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology* 35.C (1988), págs. 95-125. ISSN: 00796603. DOI: 10.1016/S0079-6603(08)60611-X.
- [7] Stephen Joseph McMahon. “The linear quadratic model: Usage, interpretation and challenges”. En: *Physics in Medicine and Biology* 64.1 (2019), 01TR01. ISSN: 13616560. DOI: 10.1088/1361-6560/aaf26a.
- [8] John R.K. Savage y D. G. Papworth. “Frequency and distribution studies of asymmetrical versus symmetrical chromosome aberrations”. En: *Mutation Research -*

- Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 95.1 (1982), págs. 7-18. ISSN: 00275107. DOI: 10.1016/0027-5107(82)90062-8.
- [9] Michael C. Joiner y Albert van der Kogel. *Tumour growth and response to radiation*. 2020. DOI: 10.1201/b15450-10.
- [10] T. E. Wheldon y A. S. Michalowski. “Alternative models for the proliferative structure of normal tissues and their response to irradiation”. En: *British Journal of Cancer* 53.SUPPL. 7 (1986). ISSN: 00070920.
- [11] H. Rodney Withers, Jeremy M.G. Taylor y Boguslaw Maciejewski. “Treatment volume and tissue tolerance”. En: *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 14.4 (1988). ISSN: 03603016. DOI: 10.1016/0360-3016(88)90098-3.
- [12] W. Dörr. “Radiobiology of tissue reactions”. En: *Annals of the ICRP* 44.1 Suppl (2015), págs. 58-68. ISSN: 1872969X. DOI: 10.1177/0146645314560686.
- [13] Søren M. Bentzen et al. “Biomarkers and Surrogate Endpoints for Normal-Tissue Effects of Radiation Therapy: The Importance of Dose-Volume Effects”. En: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 76 (3 SUPPL. 2010). ISSN: 03603016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.076.
- [14] Søren M. Bentzen y Marie Overgaard. “Relationship between early and late normal-tissue injury after postmastectomy radiotherapy”. En: *Radiotherapy and Oncology* 20 (3 1991). ISSN: 01678140. DOI: 10.1016/0167-8140(91)90092-U.
- [15] G W Barendsen. “Responses of cultured cells, tumours, and normal tissues to radiations of different linear energy transfer.” En: *pp 293-356 of Current Topics in Radiation Research. Vol. IV. Ebert, Michael Howard, Alma (eds.). New York, John Wiley and Sons, Inc., 1968.* (oct. de 1968). URL: <https://www.osti.gov/biblio/4500126>.
- [16] Nikolaus Ammann. “Robotized 4D Ultrasound for cardiac Image-Guided Radiation Therapy”. Tesis doct. Ene. de 2012.
- [17] William U. Shipley et al. “Proton Radiation as Boost Therapy for Localized Prostatic Carcinoma”. En: *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 241 (18 1979). ISSN: 15383598. DOI: 10.1001/jama.1979.03290440034024.



- [18] Philip Mayles, Alan Nahum y Jean Claude Rosenwald. *Handbook of radiotherapy physics: Theory and practice*. 2007. DOI: 10.1118/1.2969650.
- [19] R. E. Drzymala et al. “Dose-volume histograms”. En: *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 21 (1 1991). ISSN: 03603016. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90168-4.
- [20] Reid F Thompson. “RadOnc : An R Package for Analysis of Dose-Volume Histogram and Three-Dimensional Structural Data Software”. En: *JROI Journal of Radiation Oncology Informatics* 6 (1 2014). ISSN: 1663-618X. DOI: 10.5166/jroi-6-1-25.
- [21] Francisco Henríquez y Silvia Castrillón. “A quality index for equivalent uniform dose”. En: *Journal of Medical Physics* 36 (3 2011). ISSN: 09716203. DOI: 10.4103/0971-6203.83466.
- [22] J. F. Fowler. *The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy*. 1989. DOI: 10.1259/0007-1285-62-740-679.
- [23] Howard D. Thames. “An ‘incomplete-repair’ model for survival after fractionated and continuous irradiations”. En: *International Journal of Radiation Biology* 47 (3 1985). ISSN: 09553002. DOI: 10.1080/09553008514550461.
- [24] Hiram A. Gay y Andrzej Niemierko. “A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy”. En: *Physica Medica* 23 (3-4 2007). ISSN: 11201797. DOI: 10.1016/j.ejmp.2007.07.001.
- [25] G. J. Kutcher et al. “Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations”. En: *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 21 (1 1991). ISSN: 03603016. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90173-2.
- [26] Qiuwen Wu et al. “Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose”. En: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 52 (1 2002). ISSN: 03603016. DOI: 10.1016/S0360-3016(01)02585-8.
- [27] Andrzej Niemierko y Michael Goitein. “Modeling of normal tissue response to radiation: The critical volume model”. En: *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 25 (1 1993). ISSN: 03603016. DOI: 10.1016/0360-3016(93)90156-P.

- [28] B. Emami et al. “Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation”. En: *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 21 (1 1991). ISSN: 03603016. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90171-Y.
- [29] Andrzej Niemierko y Michael Goitein. “Implementation of a model for estimating tumor control probability for an inhomogeneously irradiated tumor”. En: *Radiotherapy and Oncology* 29 (2 1993). ISSN: 01678140. DOI: 10.1016/0167-8140(93)90239-5.
- [30] Oleg S. Pianykh. *Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)*. 2012. DOI: 10.1007/978-3-642-10850-1.
- [31] *Servicio de Radiofísica del Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla)*. URL: <https://www.hospitalmacarena.es/blog/oncologia-radioterapica-y-radiofisica/>.
- [32] *Getting Oriented using the Image Plane Module*. URL: <http://dicomiseasy.blogspot.com/2013/06/getting-oriented-using-image-plane.html>.
- [33] *Defining the DICOM orientation*. URL: [https://nipy.org/nibabel/dicom/dicom\\_orientation.html](https://nipy.org/nibabel/dicom/dicom_orientation.html).
- [34] *Lenguaje de programación Python*. URL: <https://www.python.org/doc/versions/>.
- [35] Paul Okunieff et al. “Radiation dose-response of human tumors”. En: *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 32 (4 1995). ISSN: 03603016. DOI: 10.1016/0360-3016(94)00475-Z.
- [36] S Rana y CY Cheng. “Radiobiological impact of planning techniques for prostate cancer in terms of tumor control probability and normal tissue complication probability”. En: *Annals of Medical and Health Sciences Research* 4 (2 2014). ISSN: 2141-9248. DOI: 10.4103/2141-9248.129023.