



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Análisis de la probabilidad de control tumoral sin complicación a partir de histogramas dosis-volumen en pacientes con cáncer de próstata

Diego Fernando Aponte Castañeda

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogotá, Colombia
2015

Análisis de la probabilidad de control tumoral sin complicación a partir de histogramas dosis-volumen en pacientes con cáncer de próstata

Diego Fernando Aponte Castañeda

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Física Médica

Direcora:

Ph.D. y PD, Maria Cristina Plazas

Codirectora:

Ph.D, Yuly Edith Sánchez

Línea de Investigación:

Radioterapia

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogotá, Colombia

2015

Dedicatoria

*A mis padres, hermanos y mi hijo B. Stiven
Aponte, los amo con todo mí $1 - r \sin \theta$.*

Agradecimientos

Quiero dar las gracias a mis profesores y compañeros de la Maestría en Física Médica que en momento me incentivaron y prestaron de manera generosa su colaboración para el de desarrollo y culminación de este trabajo.

Le doy gracias a mi directora, la Profesora María Cristina Plazas por todas la enseñanzas académicas y en especial a las enseñanzas de vida que me ha brindado en el tiempo que ha sido mi profesora, también a mi codirectora la Profesora Yuly Edith Sánchez y a mi compañero Leonardo Vega, por sus sugerencias, tiempo y apoyo ya que fueron los faros de este trabajo.

Finalmente y con la más sentida gratitud a mi familia, que me apoyó siempre y confiaron en mí, que me brindaron una voz de apoyo en cada etapa de la maestría.

Resumen

En este trabajo se presenta un método para calcular la probabilidad de control tumoral sin complicación (UTCP) a partir de los histogramas Dosis Volumen (HDV) de planes dosimétricos de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata teniendo como órganos a riesgo (OR) la vejiga y el recto. Para ello se realizó un programa llamado *indices1.m* el cual calcula la probabilidad de control tumoral (TCP), la probabilidad de complicación de tejido normal (NTCP) se calculó con un programa llamado *indices2.m*, adicionalmente se realizó el programa *indices3.m* para el cálculo de la UTCP.

El modelo que se presenta para calcular la probabilidad de control tumoral (TCP), usa la estadística de Poisson y el modelo lineal cuadrático (LQ) para la fracción de supervivencia de las células clonógenas, además se agrega la repoblación celular que puede existir durante todo el tratamiento. Para encontrar la probabilidad de complicación en tejido sano (NTCP) se usó el modelo de Lyman-Kutcher-Burman (LKB) teniendo en cuenta varios parámetros, como son: La fracción de volumen del órgano irradiado, los valores de dosis que recibe un órgano sano para una complicación del 50% (TD_{50}).

Palabras clave: Probabilidad de control tumoral sin complicación (UTCP), probabilidad de control tumoral (TCP), Probabilidad de Complicación de Tejido Normal (NTCP), modelo de Lyman-Kutcher-Burman.

Abstract

In this work a method to calculate the probability of tumor control without complication (UTCP) from histograms Dose Volume (HDV) dosimetric treatment plans for patients with prostate cancer having as organs at risk (OR) bladder and rectum is presented. This requires a program called Indices1.m which calculates the probability of tumor control (TCP), the probability of normal tissue complication (NTCP) was calculated with a program called Indices2.m additionally the Indices3.m program was held for calculating the UTCP.

The model presented to calculate the tumor control probability (TCP), using Poisson statistics and linear quadratic model (LQ) for the survival fraction of clonogenic cells also cell repopulation that can exist throughout adds the treatment. To find the probability of complication in healthy tissue (NTCP) model Lyman-Kutcher-Burman (LKB) taking into account various parameters used, such as: The volume fraction of the irradiated body, the dose values receiving an organ healthy for a complication of 50% (TD_{50}).

Keywords: probability of tumor control without complication (UTCP), Tumor Control Probability (TCP), Normal Tissue Complication Probability (NTCP), Lyman-Kutcher-Burman model.

Contenido

	Pág.
Resumen	7
Abstract.....	9
Lista de figuras.....	13
Lista de tablas	17
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	19
Introducción	21
1. Justificación y objetivos.....	23
1.1 Motivación y justificación	23
1.2 Objetivos.....	24
1.2.1 Objetivo general	24
1.2.2 Objetivos específicos	24
2. Conceptos básicos de radioterapia externa.....	25
2.1 Estructuras anatómicas	25
2.2 Acelerador lineal de uso clínico	27
2.3 Planificación del tratamiento	29
2.4 Radioterapia Conformacional (3DCRT)	31
2.5 Evaluación de planes de tratamiento	32
2.5.1 Histogramas Dosis Volumen (HDV)	33
2.5.1.1 HDV Diferencial (dHDV).....	33
2.5.1.2 HDV acumulativo (aHDV).....	35
2.5.2 Reporte y estadística de dosis	36
2.5.3 Índice de conformidad (IC)	36
2.5.4 Índice de homogeneidad (IH)	37
3. Modelos Radiobiológicos	39
3.1 Curvas de supervivencia celular	39
3.2 Modelo de blanco simple - impacto simple.....	41
3.3 Modelo de blanco múltiple – impacto simple.....	42
3.4 Modelo lineal cuadrático (LQ)	43
3.5 Dosis Biológica Efectiva (DBE)	47
3.6 Crecimiento tumoral.....	47

3.6.1	Modelo de Gompertz	49
3.7	Probabilidad de Control Tumoral (TCP).....	49
3.8	Probabilidad de Complicación de Tejido Normal (NTCP)	51
3.8.1	Modelo de Lyman	52
3.8.2	Lyman-Kutcher-Burman (LKB).....	53
3.9	Probabilidad de Control Tumoral sin Complicación (UTCP)	54
4.	Conceptos básicos de anatomía.....	57
4.1	Región de tratamiento paciente con Cáncer de próstata	57
4.2	Glándula prostática	58
4.2.1	Anatomía de la zona prostática.....	59
4.2.2	Fisiología de la próstata.....	61
4.2.3	Funciones de la próstata.....	62
4.3	Vejiga.....	63
4.3.1	Anatomía de la vejiga	63
4.3.2	Fisiología de la vejiga	64
4.3.3	Inervación de la vejiga	65
4.4	Recto.....	66
4.4.1	Músculos de la región ano-rectal	67
4.4.2	Vascularización de la región ano-rectal.....	67
5.	Análisis y resultados	69
5.1	Planeaciones.....	70
5.1.1	Análisis de las distribuciones de dosis de los planes dosimétricos.....	72
5.2	Histogramas.....	72
5.2.1	Análisis de los histogramas Dosis-Volumen.....	76
5.3	Algoritmo de cálculo	78
5.4	Cálculo de los índices radiobiológicos	79
5.4.1	Análisis de los índices radiobiológicos	81
6.	Conclusiones y recomendaciones	87
6.1	Conclusiones.....	87
6.2	Recomendaciones.....	88
	Bibliografía	89
A.	Anexo.....	89
B.	Anexo.....	97
C.	Anexo.....	107
D.	Anexo.....	115
E.	Anexo.....	119
F.	Anexo.....	123
G.	Anexo.....	125
H.	Anexo.....	127

Lista de figuras

	Pág.
Figura 2-1. Representación esquemática de los volúmenes definidos en radioterapia de haz externo por la ICRU en el reporte 50: GTV, volumen tumoral macroscópico; CTV, volumen blanco clínico; PTV, volumen blanco de planificación; TV, volumen tratado; IV, volumen irradiado; OR, órgano en riesgo. Adaptado de (10).....	26
Figura 2-2. Componentes básicos de un acelerador lineal de uso clínico: Los electrones son acelerados dentro de la guía de ondas, luego son dirigidos, enfocados y seleccionados por campos magnéticos para obtener haces de radiación utilizados en tratamientos.	28
Figura 2-3. Estructura de un acelerador lineal usado en radioterapia.	29
Figura 2-4. Ejemplo de un HDV. El eje vertical indica el porcentaje de volumen que recibe la dosis indicada por el eje horizontal en cada una de las estructuras.	30
Figura 2-5. Idea básica de la radioterapia conformacional: diagrama de un PTV y dos OAR's.....	32
Figura 2-6. Volumen en cuestión dividido en voxeles en el que se calcula un valor de dosis para cada uno.....	33
Figura 2-7. HDV diferencial. El eje <i>x</i> muestra bins de 1 Gy. El eje <i>y</i> muestra el volumen relativo y arriba de cada columna se muestra la cantidad de voxeles que reciben dosis en dentro del rango de cada bin.....	34
Figura 2-8. HDV acumulativo. Esta figura contiene los mismos datos que el dHDV pero mostrados en forma acumulada.	35
Figura 3-1. Curva de supervivencia celular a la radiación de células HeLa. (Imagen tomada del artículo “ <i>Evaluación el efecto de la hipoxia en la supervivencia de células tumorales y endoteliales sometidas a radiaciones ionizantes.</i> Agudelo, A., y otros. 2013., IRPA, págs. 15-19). (16).....	40
Figura 3-2. Curva de supervivencia celular del Modelo de blanco simple – impacto simple en escala semilogarítmica. Se observa un comportamiento lineal decreciente de la fracción celular a medida que se va adicionando dosis hasta tendiendo llegar a cero células supervivientes.	41
Figura 3-3. Curva de la fracción de supervivencia del Modelo Blanco Múltiple – Impacto Simple en escala semilogarítmica. Se observa el hombro inicial en donde las células son resistentes a dosis bajas y a cierta dosis el comportamiento es lineal decreciente.....	42

Figura 3-4. Curva de supervivencia celular del modelo lineal cuadrático en escala semilogarítmica para fracción única.	44
Figura 3-5. Curvas de las funciones $g(T)$ y $h(D)$ respectivamente. Imagen tomada de “López, Juan C. <i>Modelling and optimization in radiotherapy</i> . Madrid : Complutense University of Madrid, 2010”. (19)	46
Figura 3-6. Curva característica del comportamiento del crecimiento tumoral: fase inicial geométrica, una fase lineal y una fase de plateau final.	48
Figura 3-7. a) Muestra la fracción del volumen v de un órgano que recibe una dosis homogénea D , y el resto del órgano no recibe dosis. b) El correspondiente histograma dosis volumen acumulativo.	52
Figura 3-8. Representación esquemática de las restricciones en los valores calculados de NTCP para el cálculo del valor del score S_a	55
Figura 4-1. Reconstrucción volumétrica del esqueleto pélvico en una proyección anteroposterior y lateral. Imagen tomada de “Revisión de la anatomía de la pelvis con TC y RM. Cabrejas Morales, R. 2012, SERAM. (24).	57
Figura 4-2. Corte axial de TC donde vemos la musculatura anterior de la pelvis y los músculos de la región glútea. Imagen tomada de “Revisión de la anatomía de la pelvis con TC y RM. Cabrejas Morales, R. 2012, SERAM. (24).....	58
Figura 4-3. Anatomía zonal de la próstata. (TZ) zona de transición, (SV) vesícula seminal, (CZ) zona central, (PZ) zona periférica.	59
Figura 4-4. Aparato reproductor masculino. Glándula prostática. Imagen tomada de “Giraldo Román, Andrés Felipe. <i>Análisis en imágenes de resonancia magnética pesadas por difusión</i> . Bogotá : UN, 2013” (25).....	60
Figura 4-5. Glándula prostática normal y aumentada de tamaño por hiperplasia benigna de próstata. Imagen tomada de “Giraldo Román, Andrés Felipe. <i>Análisis en imágenes de resonancia magnética pesadas por difusión</i> . Bogotá : UN, 2013” (25)	62
Figura 4-6. Capas de la pared de la vejiga. Imagen tomada de “AECC. Asociación Española Contra el Cáncer. www.aecc.es . https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/CANCERDEVEJIGA/Paginas/anatomia.aspx . (26).....	64
Figura 4-7. Vejiga urinaria y su inervación. Imagen tomada de “Guyton, Artur C. y Hall, John E. <i>Tratado de fisiología médica</i> . 11. Mississippi : ElSevier, 2006”. (27)	65
Figura 4-8. a) Esquema del intestino grueso. b) Esquema de la región ano-rectal. Imagen tomada de “LaparoscopiaBilbao. <i>LaparoscopiaBilbao</i> . http://www.laparoscopiabilbao.com/cancer-de-recto.html . (28).	66
Figura 4-9. Esquema de la circulación arterial del recto y ano (Vista posterior). Imagen tomada de “Szereszowski, Jaime. <i>Anatomía del recto, conducto anal y aparato esfinteriano</i> . Buenos Aires : Universidad de Buenos Aires (UBA)”. (30).....	67
Figura 5-1. Configuración de campos de tratamiento y posicionamiento de las cuñas moduladoras del haz de fotones. a) cinco campos. b) seis campos. c) siete campos.	69
Figura 5-2. Imagen tomada del TPS Eclipse® de Varian Medical System, en donde se observa la distribución de dosis en un corte axial de las imágenes de tomografía	

computarizada usadas en las planeaciones candidatas para el paciente 1. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.	70
Figura 5-3. a) Histograma acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 4. b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos.....	73
Figura 5-4. Histograma comparativo de las probabilidades de control tumoral (TCP) para cada paciente cada una de las configuraciones de campos.	81
Figura 5-5. Histogramas individuales comparativos de la NTCP en vejiga y recto respectivamente para el paciente 1.	82
Figura 5-7. Histograma comparativo de las probabilidades de control tumoral sin complicación (UTCP), a) para el paciente 1. b) Comparativo general con todos los pacientes.....	85
Figura 6-1. Corte axial más representativo de las planeaciones candidatas para el paciente 2. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.	93
Figura 6-2. Corte axial más representativo de las planeaciones candidatas para el paciente 3. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.	93
Figura 6-3. Corte axial más representativo de las planeaciones candidatas para el paciente 4. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.	94
Figura 6-4. Corte axial más representativo de las planeaciones candidatas para el paciente 5. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.	94
Figura 6-5. Corte axial más representativo de las planeaciones candidatas para el paciente 6. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.	94
Figura 6-6. Corte axial más representativo de las planeaciones candidatas para el paciente 7. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.	94
Figura 6-7. Corte axial más representativo de las planeaciones candidatas para el paciente 8. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.	95
Figura 6-8. Corte axial más representativo de las planeaciones candidatas para el paciente 9. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.	95
Figura 6-9. Corte axial más representativo de las planeaciones candidatas para el paciente 10. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.	96
Figura 6-10. a) Histograma acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 2 b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos.....	97
Figura 6-11. a) Histograma acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 3 b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos.....	98
Figura 6-12. a) Histograma dosis volumen acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 4 tomada del TPS Eclipse para el CTV1, CTV2, Vejiga y Recto. b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos, reconstruidos con el programa Matlab (R2010a).....	100

Figura 6-13. a) Histograma acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 5 b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos.	101
Figura 6-14. a) Histograma acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 6. b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos.	102
Figura 6-15. a) Histograma acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 7 b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos.	103
Figura 6-16. a) Histograma acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 8. b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos.	104
Figura 6-17. a) Histograma acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 9. b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos.	104
Figura 6-18. a) Histograma acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 10. b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos.	106
Figura 6-19. Histogramas individuales comparativos de la NTCP en vejiga para cada uno de los pacientes.	119
Figura 6-20. Histogramas individuales comparativos de la NTCP en recto para cada uno de los pacientes.	121

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 5-1. Tolerancia del tejido normal (vejiga y recto) a irradiaciones terapéuticas. Extraído del artículo "Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation". Emami, B., Lyman y A Brown. 1991, Radiation Oncology Biol. Phys, Vol. 21, págs. 109-122.....	76
Tabla 5-2. Valores de dosis – Volumen (constraints) para la vejiga y recto, extraídos del artículo "Use of normal tissue complication probability models in the clinic". Lawrence B, Marks. 3, 2010, Radiotherapy and Oncology, Vol. 76, págs. S10 - S19.....	76
Tabla 5-3. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 1 en cada configuración de campos.....	77
Tabla 5-4. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 1 en cada configuración de campos.....	77
Tabla 5-6. Valores comparativos de los índices radiobiológicos usando el programa Alvireo Target para el paciente 1.....	79
Tabla 5-7. Variables de entrada para el cálculo de la TCP de cada uno de los planes dosimétricos.....	79
Tabla 5-8. Parámetros publicados por Burman (22) y (3) para los órganos de interés. Variables de entrada para el cálculo de la NTCP.....	80
Tabla 5-9. Variables de entrada para el cálculo de la UTCP de cada uno de los planes dosimétricos. Datos tomados del programa Alvireo Target.....	80
Tabla 5-10. Índices radiobiológicos de cada uno de los planes dosimétricos a partir de los HDV's para el paciente 1.....	80
Tabla 6-1. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 2 en cada configuración de campos.....	107
Tabla 6-2. Valores de volumen a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 2 en cada configuración de campos.....	107
Tabla 6-3. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 3 en cada configuración de campos.....	108
Tabla 6-4. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 3 en cada configuración de campos.....	108
Tabla 6-5. Valores de dosis a partir de los aHDV de los volúmenes de vejiga y el recto para el paciente 4 en cada configuración de campos.....	108
Tabla 6-6. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 3 en cada configuración de campos.....	109

Tabla 6-7. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 5 en cada configuración de campos.....	109
Tabla 6-8. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 5 en cada configuración de campos.....	109
Tabla 6-9. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 6 en cada configuración de campos.....	110
Tabla 6-10. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 6 en cada configuración de campos.....	110
Tabla 6-11. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 7 en cada configuración de campos.....	110
Tabla 6-12. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 7 en cada configuración de campos.....	111
Tabla 6-13. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 8 en cada configuración de campos.....	111
Tabla 6-14. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 8 en cada configuración de campos.....	111
Tabla 6-15. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 9 en cada configuración de campos.....	112
Tabla 6-16. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 9 en cada configuración de campos.....	112
Tabla 6-17. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 10 en cada configuración de campos.....	112
Tabla 6-18. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 10 en cada configuración de campos.....	113
Tabla 6-19. Índices radiobiológicos de cada plan de tratamiento a partir de los HDV's para el paciente 2.	115
Tabla 6-20. Índices radiobiológicos de cada plan de tratamiento a partir de los HDV's para el paciente 3.	115
Tabla 6-21. Índices radiobiológicos de cada plan de tratamiento a partir de los HDV's para el paciente 4.	115
Tabla 6-22. Índices radiobiológicos de cada plan de tratamiento a partir de los HDV's para el paciente 5.	116
Tabla 6-23. Índices radiobiológicos de cada plan de tratamiento a partir de los HDV's para el paciente 6.	116
Tabla 6-24. Índices radiobiológicos de cada plan de tratamiento a partir de los HDV's para el paciente 7.	116
Tabla 6-25. Índices radiobiológicos de cada plan de tratamiento a partir de los HDV's para el paciente 8.	116
Tabla 6-26. Índices radiobiológicos de cada plan de tratamiento a partir de los HDV's para el paciente 9.	117
Tabla 6-27. Índices radiobiológicos de cada plan de tratamiento a partir de los HDV's para el paciente 10.....	117

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>UTCP (en Inglés)</i>	Probabilidad De Control Tumoral Sin Complicaciones
<i>3DCRT</i>	Radioterapia Conformada en tres dimensiones
<i>ADN</i>	Ácido desoxirribonucleico
<i>aHDV</i>	Histograma Dosis Volumen Acumulativo
<i>dHDV</i>	Histograma Dosis Volumen diferencial
<i>HDV</i>	Histograma Dosis Volumen
<i>IC</i>	Índice de conformidad
<i>IH</i>	Índice de homogeneidad
<i>IMRT(en Inglés)</i>	Radioterapia de Intensidad Modulada
<i>LKB</i>	Lyman-Kutcher-Burman
<i>LQ (en Inglés)</i>	Lineal Cuadrático
<i>NTCP (en Inglés)</i>	Probabilidad de Complicación en Tejido Normal
<i>OR</i>	Órgano a Riesgo
<i>PTV (en inglés)</i>	Volumen de tratamiento
<i>QUANTEC</i>	Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic
<i>RTOG</i>	Radiation Therapy Oncology Group
<i>TCP (en Inglés)</i>	Probabilidad De Control Tumoral
<i>TD 5 / 5</i>	Probabilidad de complicacion del 5% a 5 años
<i>TD 5 / 50</i>	Probabilidad de complicacion del 50% a 5 años

Introducción

Generalmente en radioterapia se realiza el análisis de los planes dosimétricos para tratamientos de pacientes con cáncer a partir de índices dosimétricos como son el índice de conformidad, índice de homogeneidad y ciertos valores de dosis-volumen estipulados a partir del histograma dosis volumen (HDV siglas en inglés), pero en ciertos casos estos histogramas no son fáciles o intuitivos para su comparación cuando se tiene un grupo de planes dosimétricos para el mismo caso.

En este trabajo se presenta un método para calcular índices radiobiológicos como son la probabilidad de control tumoral (TCP siglas en inglés), la probabilidad de complicación en el tejido sano (NTCP siglas en inglés) y la probabilidad de control tumoral sin complicaciones (UTCP siglas en inglés) en planes dosimétricos en técnica conformada en tres dimensiones (3DCRT) de pacientes con cáncer de próstata.

Los modelos matemáticos aplicados fueron el modelo de Poisson para el cálculo de la TCP donde incorpora el modelo Lineal Cuadrático (LQ) y la relación α/β para el tumor, el modelo de Lyman-Kurcher-Burman para la NTCP donde se considera la Distribución de Probabilidad Normal, la TD_{50} y la fracción del volumen irradiado. Para la UTCP se usó modelo de la función objetivo según la complicación del órgano, presentado por Mohan y colaboradores (1).

1. Justificación y objetivos

1.1 Motivación y justificación

El estudio realizado por Lyman *et al* (2) en su artículo de 1987 “Optimization of radiation therapy, III: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms” es la piedra angular para la implementación de índices radiobiológicos en la radioterapia oncológica, posteriormente se ve reflejado en el trabajo de Lyman & Emami *et al* (3) en su artículo de 1991 “Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation” donde se implanta la Probabilidad de Complicación en Tejido Normal (NTCP) y es corroborado por trabajo de experiencia clínica para ciertos porcentajes de volumen de órganos sanos irradiados. Actualmente existen trabajos de cálculo de la NTCP en cada una de las regiones anatómicas en diferentes condiciones (4), (5) también se han mejorado los parámetros radiobiológicos a partir de algoritmos computacionales mejorando el cálculo de los mismos (6), (7).

En el ámbito diario de la radioterapia se evalúan los planes dosimétricos a partir de alguna recomendación internacional de las grandes escuelas de la radioterapia o mezclas de ellas como el Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) o Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). La información del volumen y la dosis límite que pueden recibir los órganos son muy importantes en esta evaluación pero en ciertas circunstancias estos valores no es posible alcanzarlos, debido a las técnicas y complejidad geométrica del volumen blanco (PTV), pero no necesariamente que un valor de límite de dosis a un órgano a riesgo (OR) no cumpla estrictamente, no indica que el plan esté mal o que no pueda ser mejor que uno que cumpla por poca diferencia. Por tal razón se hace necesaria la evaluación de los planes dosimétricos a

partir de índices radiobiológicos y así poder tener otro argumento para la escogencia del mejor plan dosimétrico.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

Analizar en planeaciones dosimétricas de cáncer de próstata, la probabilidad de control tumoral sin complicación en tejido sano (UTCP) a partir de la probabilidad de control tumoral (TCP) y la probabilidad de complicación en tejido sano (NTCP).

1.2.2 Objetivos específicos

- Implementar y validar un algoritmo computacional que permita el análisis de los histogramas dosis volumen (HDV) de planeaciones dosimétricas para pacientes con cáncer de próstata.
- Evaluar la Probabilidad De Control Tumoral (TCP) y la Probabilidad De complicación en Tejido Sano (NTCP) de planeaciones dosimétricas para pacientes con cáncer de próstata.
- Analizar la probabilidad de control tumoral sin complicación en tejido sano (UTCP) en diferentes planeaciones dosimétricas para pacientes con cáncer de próstata a partir del algoritmo computacional validado.

2. Conceptos básicos de radioterapia externa

El uso de haces de partículas u ondas electromagnéticas de alta energía producidas por un equipo llamado acelerador lineal o LINAC que se encuentra fuera del cuerpo es lo que se le conoce como radioterapia de haz externo o radioterapia externa. El objetivo de la radioterapia es destruir células cancerígenas a través de procesos físicos, químicos, biológicos y por último clínicos. (8)

La radioterapia se considera como una de las principales alternativas para el tratamiento de pacientes con cáncer debido a las nuevas tecnologías introducidas durante los últimos veinte años ya que han logrado aumentar de manera significativa la calidad de los tratamientos.

En este capítulo se presentan algunos aspectos básicos de la radioterapia externa con el fin de contextualizar la metodología y los resultados del presente trabajo.

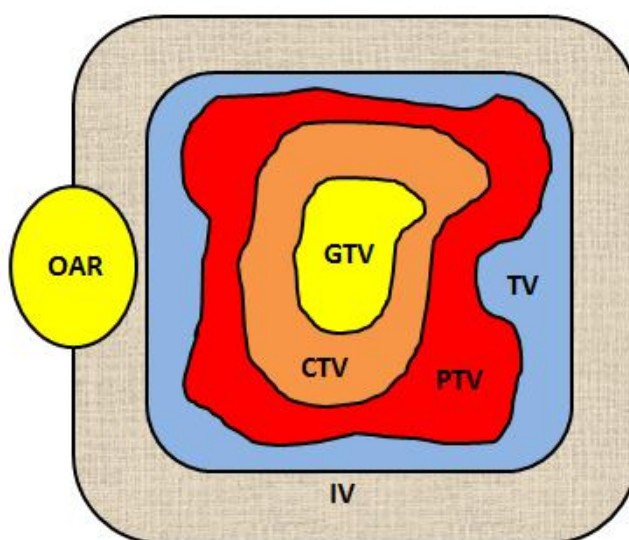
2.1 Estructuras anatómicas

A partir de imágenes anatómicas adquiridas con un equipo de Tomografía Computarizada (CT) de una persona en posición de tratamiento, el médico Oncólogo Radioterapeuta delimita los volúmenes internos de interés así como el volumen a ser tratado o volumen blanco (PTV). Para ello se debe tener en cuenta los posibles cambios de las posiciones relativas de los volúmenes y de los haces durante el tratamiento.

De acuerdo a los reportes técnicos de la International Commission on Radiation Units and Measurements 50 y 62 se han definido los diferentes volúmenes tal como se presenta a continuación (9) (10).

- **Gross Target Volume (GTV):** El GTV o volumen tumoral macroscópico es la extensión palpable o visible del tumor maligno. También es evaluado mediante diferentes técnicas de imagen.

Figura 2-1. Representación esquemática de los volúmenes definidos en radioterapia de haz externo por la ICRU en el reporte 50: GTV, volumen tumoral macroscópico; CTV, volumen blanco clínico; PTV, volumen blanco de planificación; TV, volumen tratado; IV, volumen irradiado; OR, órgano en riesgo. Adaptado de (9).



- **Clinical Target Volume (CTV):** El CTV o volumen blanco clínico es la suma del GTV con el margen local de enfermedad subclínica. También puede ser aquel en el que sólo existe enfermedad subclínica (p. ej., ganglios linfáticos regionales y sus volúmenes de diseminación subclínica).
- **Planning Target Volume (PTV):** El PTV o volumen blanco de planificación es un concepto geométrico que se usa en la planificación de tratamiento, se define para seleccionar los tamaños y configuraciones apropiadas de los haces, teniendo en cuenta los efectos netos de todas las posibles variaciones geométricas, de manera que se asegure que la dosis prescrita es administrada al CTV.

- **Treated Volume (TV):** El TV o volumen tratado es el volumen encerrado por la superficie de isodosis seleccionada y especificada por el radioterapeuta como la apropiada para conseguir el propósito de tratamiento.
- **Irradiated Volume (IV):** El IV o volumen irradiado es aquel que recibe una dosis significativa en relación con la tolerancia del tejido normal.
- **Organ at risk (OAR):** Los OAR u órganos a riesgo son tejidos normales cuya sensibilidad a la radiación puede inferir significativamente en la planificación del tratamiento o en la dosis prescrita.

La representación esquemática de las definiciones de los volúmenes de interés en radioterapia se muestra en la **Figura 2-1**

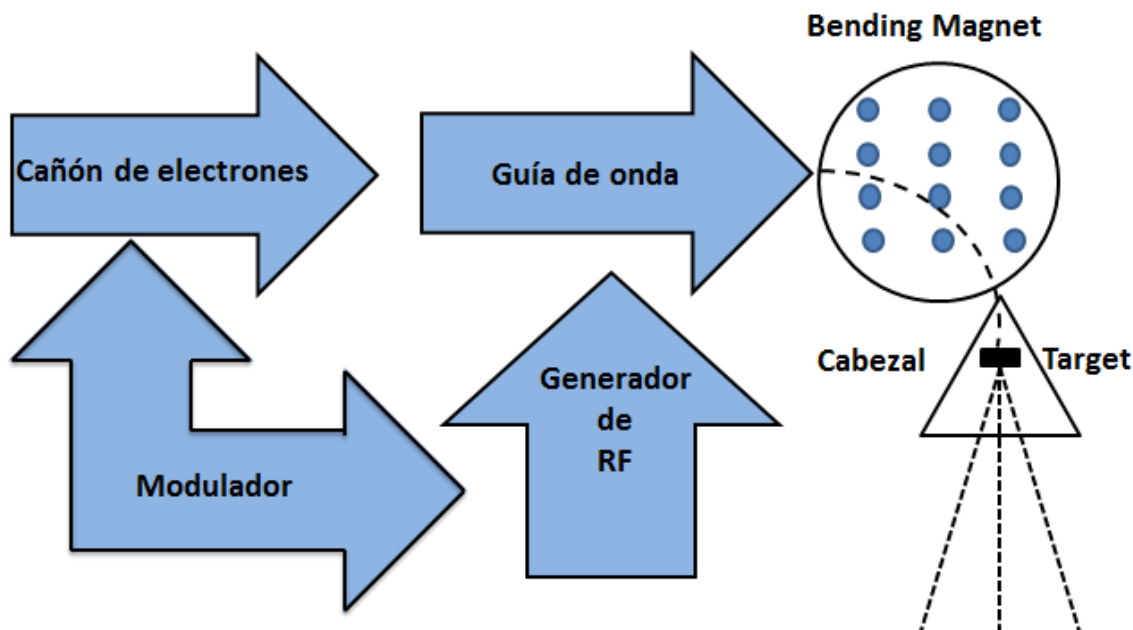
2.2 Acelerador lineal de uso clínico

Un acelerador lineal de electrones clínico es el equipo utilizado en radioterapia externa tanto en modo electrón o modo fotón. Con el uso de campos electromagnéticos de radiofrecuencia se aceleran electrones a energías del orden de los MeV , que pueden ser usados directamente para tratamientos en lesiones con profundidades de hasta 70 mm según la energía. Para tumores más profundos es conveniente el uso de fotones que son generados cuando un haz de electrones altamente energéticos se dirige hacia un objetivo que está compuesto de un material de alto número atómico como el tungsteno, a través del proceso de emisión Bremsstrahlung o radiación de frenado.

Los componentes básicos de un acelerador lineal tal como se muestran en la **Figura 2-2** son: un cañón de electrones, un generador de radiofrecuencias, una guía de ondas y la cabeza de tratamiento. En el cañón de electrones se producen los electrones que se inyectan a la guía de ondas, el generador de radiofrecuencia produce ondas electromagnéticas que aceleran los electrones en la guía de ondas de manera que sus energías llegan al orden de los MeV . Dentro del cabezal de tratamiento los electrones son enfocados por campos magnéticos y dirigidos hacia una lámina dispersora para producir un campo de electrones de uso clínico, o sobre un blanco de tungsteno para producir rayos X.

Para lograr que estos campos de radiación (fotones o electrones) tengan diferentes tamaños de campo y formas, existe el sistema de colimación que inicialmente limita el haz espacialmente con un colimador primario. Posteriormente existe un filtro aplanador que transforma la fluencia del haz primario en una distribución de fluencia más homogénea. El haz de tratamiento se obtiene luego de pasar a través de un dispositivo de colimación secundario, en algunos aceleradores existe un sistema de colimación terciario que según el diseño del acelerador puede formar parte del dispositivo de colimación lo que se denomina colimador multi hojas (MLC).

Figura 2-2. Componentes básicos de un acelerador lineal de uso clínico: Los electrones son acelerados dentro de la guía de ondas, luego son dirigidos, enfocados y seleccionados por campos magnéticos para obtener haces de radiación utilizados en tratamientos.

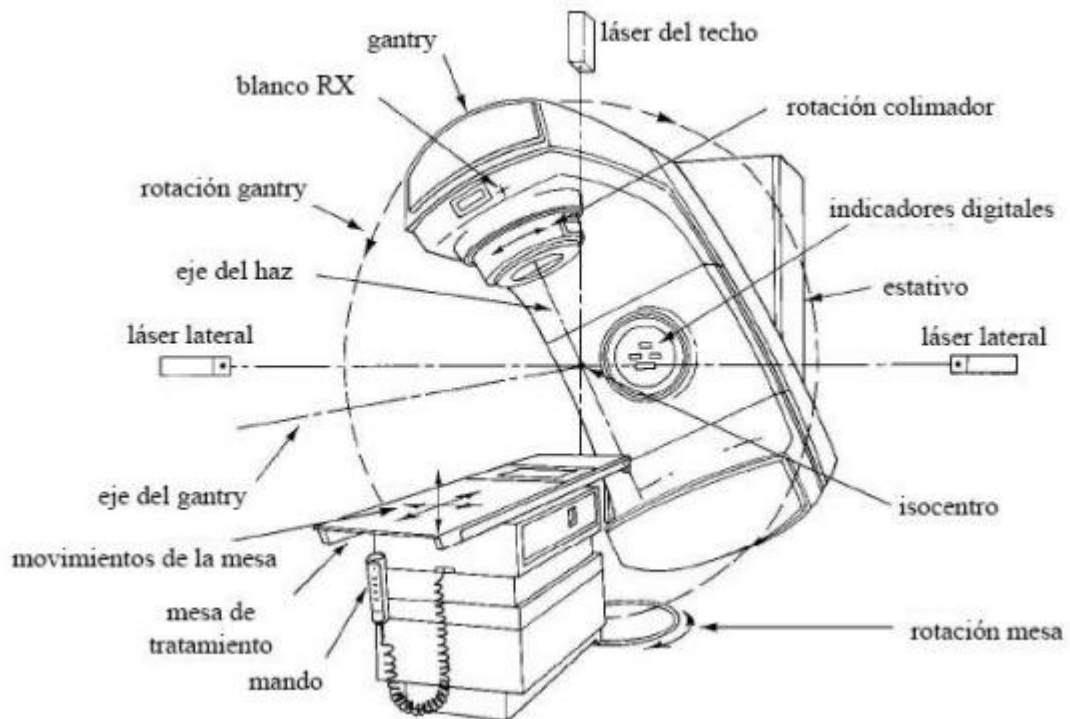


El Gantry o brazo del acelerador rota alrededor del Isocentro lo que permite la entrega de radiación desde diferentes ángulos de incidencia del haz a un punto como se ilustra en la **Figura 2-3**. La camilla de tratamiento asociada puede desplazarse tanto vertical como lateralmente, además puede girar alrededor de un eje vertical que se corta con el eje de giro del Gantry y del colimador, este punto de corte de estos tres ejes se conoce como el

Isocentro de la máquina. En la mayoría de diseños de aceleradores lineales para uso clínico, el Isocentro se encuentra a una distancia de 1.0 m del blanco o foco.

En la actualidad muchos aceleradores cuentan con equipos de rayos x integrados para obtener imágenes anatómicas del paciente, integrando kilovoltaje y megavoltaje, que son de gran utilidad a la hora de verificar la correcta geometría de tratamiento.

Figura 2-3. Estructura de un acelerador lineal usado en radioterapia.

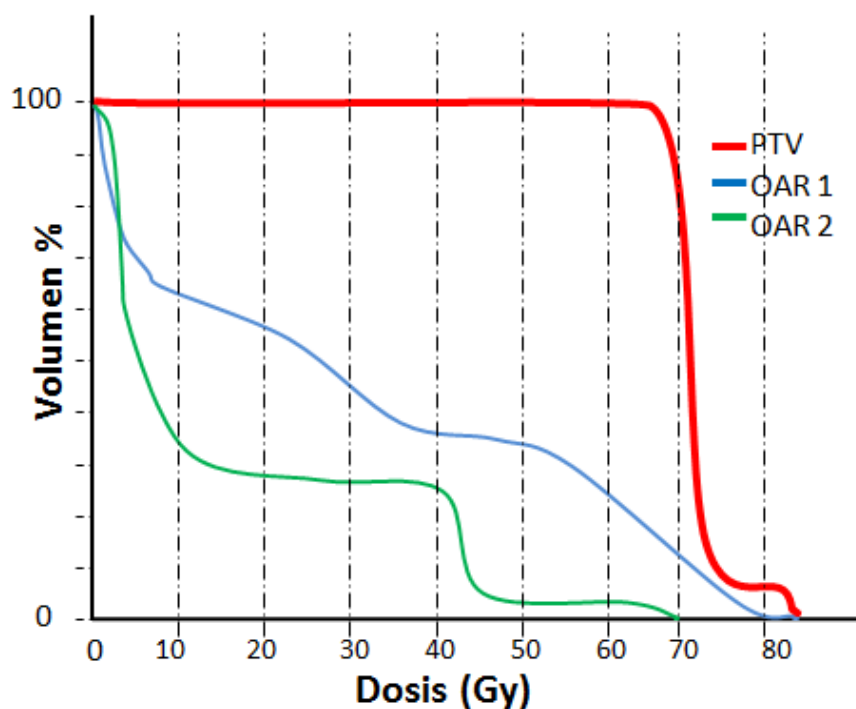


2.3 Planificación del tratamiento

Los sistemas de planificación de tratamiento (TPS) son software diseñados para administrar una adecuada distribución de dosis al paciente cuando se administra la dosis de prescripción a un PTV. Los TPS son alimentados a partir de la información dosimétrica medida por un Físico Médico en cada equipo de tratamiento en particular.

La anatomía del paciente, los diferentes PTV's y los OAR pueden ser representados por modelos 3D. Los algoritmos de cálculo de dosis han evolucionado desde simples modelos 2D a modelos en 3D y técnicas de Monte Carlo, además se ha logrado un mayor poder de cálculo con el avance de los computadores.

Figura 2-4. Ejemplo de un HDV. El eje vertical indica el porcentaje de volumen que recibe la dosis indicada por el eje horizontal en cada una de las estructuras.



El proceso de planificación de un tratamiento en radioterapia incluye varios pasos como lo recomienda Fraass, B *et al* (11) en el reporte del Task Group 53 de la American Association of Physicists in Medicine (AAPM):

- En primer lugar, la adquisición de datos del paciente y entrada de los mismos al TPS a partir de imágenes CT obtenidas en la posición de tratamiento, generalmente en cortes axiales de una amplia región anatómica que incluye la zona a ser tratada.
- En segundo lugar, se debe delimitar los volúmenes de tratamiento (PTV's) y las estructuras anatómicas que se deben de proteger.

- Así mismo, establecer los límites máximos y mínimos de dosis a los PTV's y los valores máximos tolerados por los órganos en riesgo.
- Con base a estos valores se definen las entradas de los campos, sus geometrías, energías, modificadores, etc. hasta lograr una distribución de dosis adecuada la cual puede ser evaluada con la visualización de isodosis en 2D y 3D y con la ayuda de Histogramas Dosis Volumen (HDV) como se ilustra en la **Actualmente** los TPS cuentan con **algoritmos para obtener imágenes** reconstruidas digitalmente (DRR) que son imágenes bidimensionales generadas a partir de los ejes de los campos de radiación para visualizar la posición de los campos respecto a la anatomía del paciente.

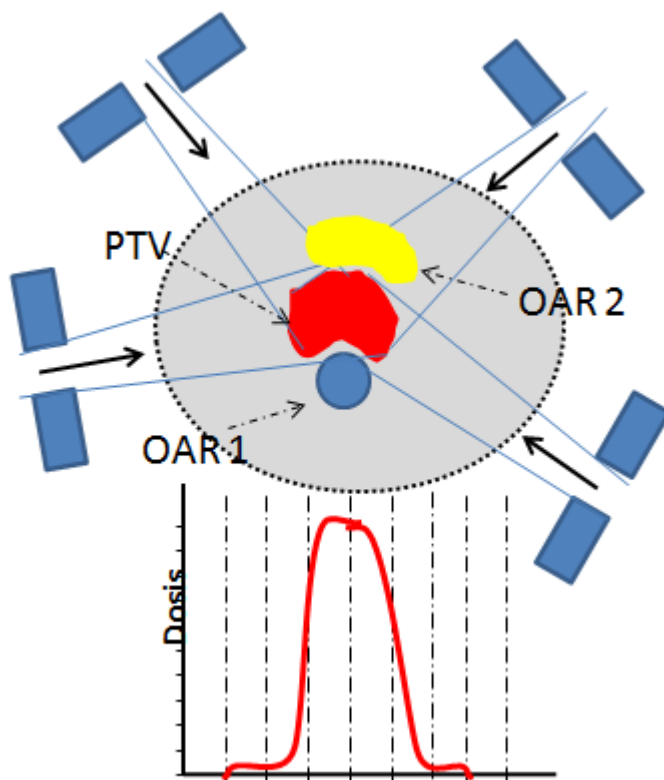
Actualmente los TPS cuentan con algoritmos para obtener imágenes reconstruidas digitalmente (DRR) que son imágenes bidimensionales generadas a partir de los ejes de los campos de radiación para visualizar la posición de los campos respecto a la anatomía del paciente.

2.4 Radioterapia Conformacional (3DCRT)

Esta modalidad tiene como fin la conformación del haz de radiación para que la entrega de dosis sea lo más localizada posible con respecto al PTV y evitar al máximo dosis a tejidos sanos. La conformación de la radiación al volumen tumoral se puede realizar de varias maneras, la más utilizada es la de bloquear las áreas de un campo rectangular con bloques o generando los campos con las MLC de tal forma que si se usan varios campos entrando desde diferentes direcciones, todos apuntando hacia el volumen blanco como se muestra en la **Figura 2-5** se pueden proteger los OAR's y para mejorar la conformación de la distribución de dosis en ocasiones, se usan modificadores del haz tales como cuñas o filtros compensadores y colimadores multiláminas. Actualmente la radioterapia conformacional se practica con la definición de volúmenes en 3D al igual que las distribuciones de dosis a partir de imágenes como CT y fusiones de ésta con imágenes de Resonancia Magnética (MR) y Tomografía por Emisión de Positrones (PET). Lograr una buena conformación permite dar dosis altas al PTV aumentando TCP y disminuyendo la NTCP.

El avance de esta tecnología ha hecho posible que el tratamiento de tumores sea óptimo en muchas áreas del cuerpo humano, sin embargo hay situaciones en las que la CRT3D no permite lograr un tratamiento satisfactorio debido a la complejidad de la geometría y a limitaciones tecnológicas, este es el caso por ejemplo de un volumen tumoral de forma cóncava que envuelve el recto o vejiga en la región pélvica de los pacientes con cáncer de próstata.

Figura 2-5. Idea básica de la radioterapia conformacional: diagrama de un PTV y dos OAR's.



2.5 Evaluación de planes de tratamiento

Existen varios métodos de evaluación a partir de los resultados obtenidos de los planes dosimétricos candidatos de radioterapia de haz externo (EBRT) como es el análisis del HDV y de los cuales se puede sacar información estadística evaluada por el QUANTEC o

por medio de los índices que se sacan a partir de los volúmenes que encierran las curvas de isodosis.

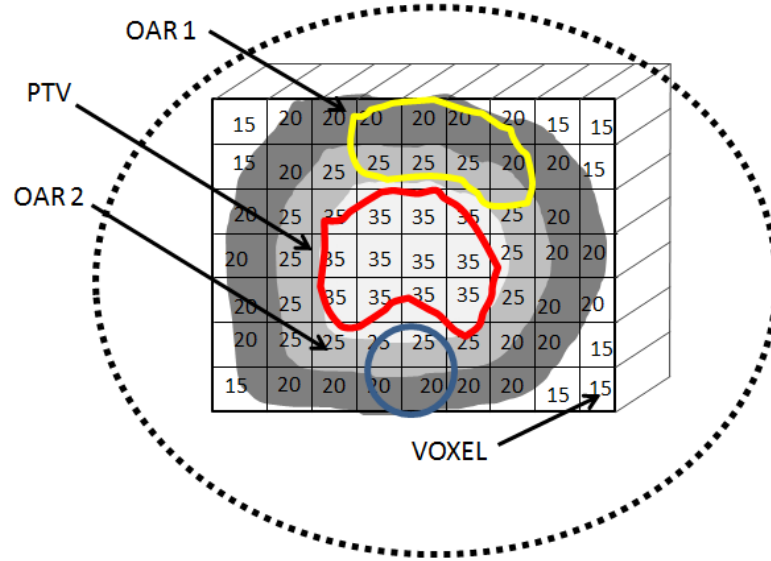
2.5.1 Histogramas Dosis Volumen (HDV)

Los HDVs son un complemento para la evaluación de planes de tratamientos para observar si el volumen blanco PTV está subdosificado o tiene una dosis uniforme, igualmente para verificar si los OAR's están sobre-dosificados, pero al no tener información espacial, no se puede estimar si esas dosis que reciben están localizadas en un pequeño o gran volumen y cuanta probabilidad de daño existe con esta dosis. Se tiene dos tipos de HDV's según como se recolecte la información de dosis en el volumen, uno es el diferencial (dHDV) y el otro es al acumulativo (aHDV).

2.5.1.1 HDV Diferencial (dHDV)

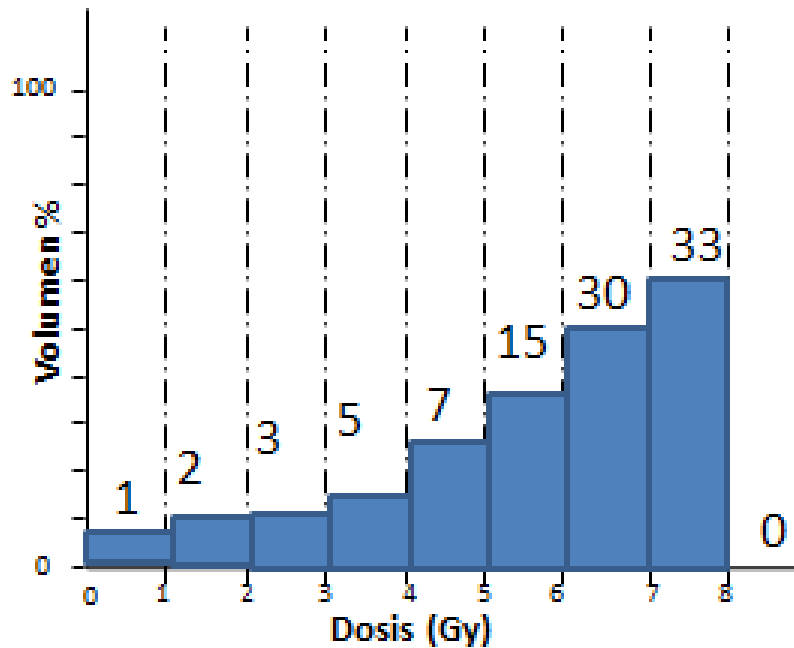
Un HDV diferencial puede ser dibujado de acuerdo a la definición matemática como la suma de los elementos de volumen que recibieron el mismo intervalo de dosis. Para su construcción, primero se divide el volumen definido de la estructura u órgano en cuestión en pequeños elementos de volumen llamados voxeles. El tamaño de los mismos es lo suficiente pequeña como para aproximar la dosis dentro de él como constante. Luego, se traza un eje horizontal de dosis y se lo divide en cierta cantidad de intervalos iguales, a cada uno de estos intervalos de dosis se los denomina *bin*. Se recorre el volumen voxel a voxel computando la dosis en cada uno de los *bins* como se muestra en la **Figura 2-6**

Figura 2-6. Volumen en cuestión dividido en voxeles en el que se calcula un valor de dosis para cada uno.



De esta manera puede realizarse un gráfico de cantidad de voxeles en función de los bins que, por definición, es llamado HDV diferencial. Cuanto más pequeño el tamaño del bin, mejor será la definición de la forma de la curva y en el límite, lo que antes eran bins de dosis ahora serán puntos de dosis. Es decir, se obtiene un gráfico de cantidad de voxeles en función de la dosis pudiendo conocer cuántos voxeles recibieron un valor de dosis en particular. Sabiendo el volumen de cada voxel es posible transformar el eje de la cantidad de voxeles en volumen absoluto o volumen relativo como se observa a continuación en la **Figura 2-7**.

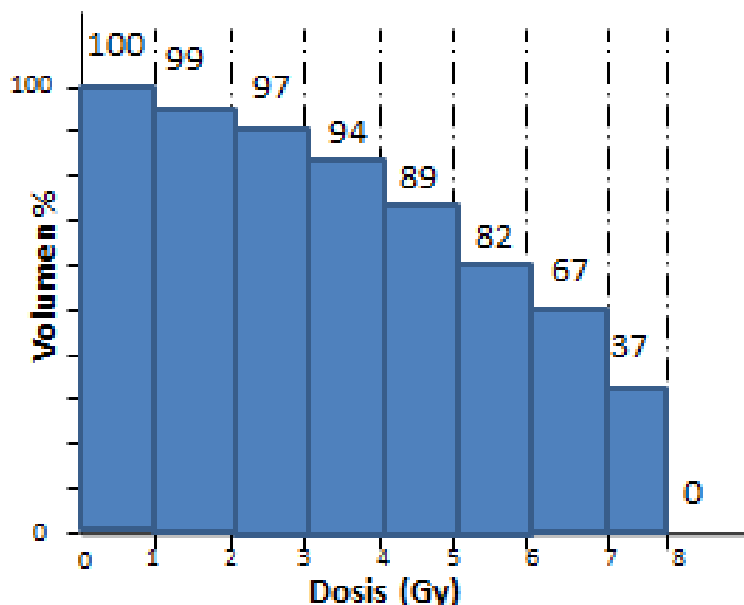
Figura 2-7. HDV diferencial. El eje x muestra bins de 1 Gy. El eje y muestra el volumen relativo y arriba de cada columna se muestra la cantidad de voxeles que reciben dosis en dentro del rango de cada bin.



2.5.1.2 HDV acumulativo (aHDV)

Para generar un HDV acumulativo se parte del HDV diferencial, a la cantidad de voxeles de cada bin del HDV diferencial se le suma la cantidad de voxeles que tienen todos los bins que se encuentran a la derecha del bin que se está considerando como se muestra en la **Figura 2-8**. De esta manera se puede representar el volumen que recibe una dosis mayor o igual que la dosis indicada. La cantidad de voxeles en el primer bin resultará en la cantidad total de voxeles de la estructura, puesto que todo el volumen recibe como mínimo cero (0) dosis.

Figura 2-8. HDV acumulativo. Esta figura contiene los mismos datos que el dHDV pero mostrados en forma acumulada.



2.5.2 Reporte y estadística de dosis

Los reportes que entregan los TPS es una estadística de las distribuciones de dosis como es la dosis máxima, dosis mínima, dosis media, mediana de dosis. Estas estadísticas no me dan mucha información de que tan bueno es un plan de tratamiento, para ello acudimos al análisis del histograma dosis volumen.

2.5.3 Índice de conformidad (IC)

Cuantifica la conformación de la dosis en el volumen blanco, y se define como:

$$IC = \frac{V_{RI}}{TV} \quad (2-1)$$

Donde V_{RI} es el volumen cubierto por la dosis prescrita de referencia para el PTV y TV es el volumen total del PTV.

Un índice de conformación igual a 1 corresponde a una conformación ideal. Un índice de conformación mayor que 1 indica que el volumen irradiado es mayor que el volumen blanco e incluye tejidos sanos. Si el índice de conformación es menor a 1 significa que el volumen blanco está parcialmente irradiado. De acuerdo con las guías del RTOG (9) el

rango del índice de conformación ha sido definido para determinar la calidad de conformación.

En casos excepcionales puede ser igual a 1, mientras que estos dos volúmenes están situados lejos uno de otro y presentar formas completamente diferentes. El índice de conformación no puede proporcionar alguna información práctica. Con este índice, el cumplimiento del plan de tratamiento debe ser evaluado por la visualización de secciones de CT y de los HDV's.

El parámetro V_{RI} puede corresponder a cualquier volumen de isodosis mínimo que contiene el volumen blanco, como es a menudo el caso en radiocirugía, o el volumen de isodosis 95% de acuerdo con las directrices (9). Por consiguiente, los volúmenes y los índices de conformación pueden variar de acuerdo con las isodosis seleccionadas. Por ejemplo, durante la radioterapia estereotáctica de metástasis cerebrales, el uso de haces de conformación puede mejorar el índice de conformidad pero también puede disminuir la conformidad por la disminución del nivel de isodosis de referencia, y por lo tanto aumentar V_{RI} . En consecuencia, y para estandarizar las técnicas y la descripción de los resultados de la irradiación externa clásica es más apropiado utilizar sistemáticamente las guías del (9) (volumen de la isodosis del 95%), debido a que corresponden a los parámetros utilizados para la planificación del tratamiento. (12).

2.5.4 Índice de homogeneidad (IH)

Determina la uniformidad de la dosis dentro del volumen blanco y es directamente calculado de la siguiente expresión:

$$IH = \frac{D_{max} - D_{min}}{D_{media}} \quad (2-2)$$

Donde D_{max} es la dosis máxima alcanzada dentro del blanco, D_{min} es la dosis mínima alcanzada dentro del blanco y D_{mean} es la dosis media dentro del blanco.

Si el índice de homogeneidad se acerca a cero es más homogénea la distribución en el volumen blanco. (12)

3. Modelos Radiobiológicos

El estudio de la radiobiología comienza con Pierre Curie y sus estudios de los eritemas en piel, los cuales fueron la base del uso clínico de las radiaciones ionizantes para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, en este capítulo se muestra los modelos matemáticos que describen el comportamiento celular al ser irradiado, también los modelos de evaluación radiobiológica de los planes de tratamiento como lo presenta la profesora PhD y PD María C. Plazas en sus notas de clase de radiobiología. (13)

A partir de los estudios de irradiación de cultivos de células se han realizado los modelos matemáticos de supervivencia celular, de los cuales el más utilizado es el modelo LQ que se le adicionan factores biológicos del tejido como la repoblación celular durante el fraccionamiento de dosis.

El éxito de un tratamiento consta en erradicar todas las células y tener la mínima toxicidad sobre el tejido sano, para ello, se debe cuantificar la TCP y NTCP a partir de los HDVs obtenidos del plan de tratamiento.

3.1 Curvas de supervivencia celular

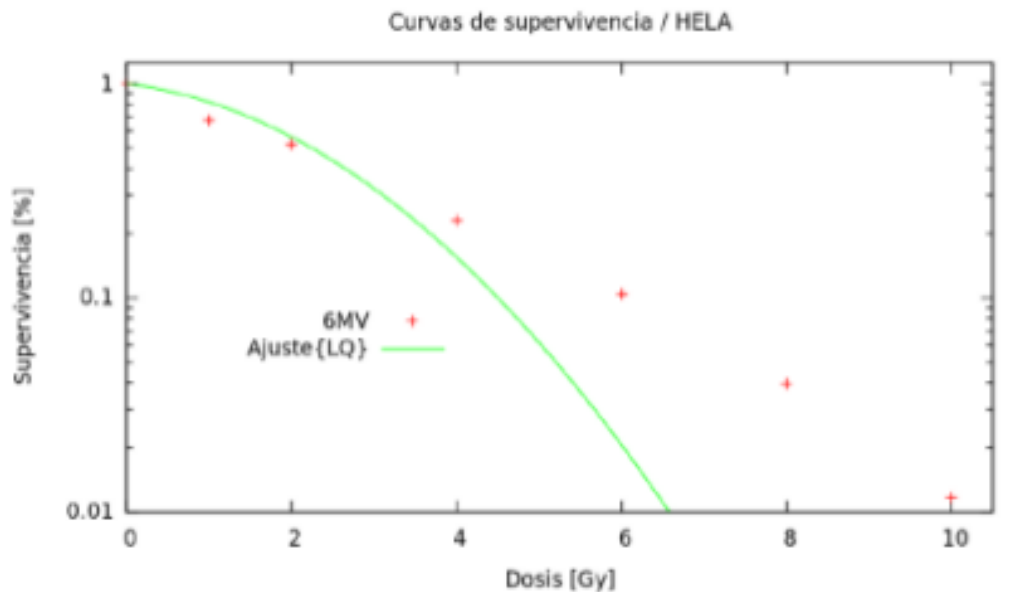
La interpretación de los efectos de las radiaciones sobre los tejidos sanos o tumorales debe realizarse de acuerdo al efecto causado sobre las células que los componen. Los primeros trabajos tendientes a determinar la supervivencia celular fueron realizados por Puck, T y Marcus (14), cabe destacar de sus estudios la utilización de curvas de supervivencia celular frente a dosis de radiación para expresar los resultados de supervivencia de células humanas en cultivo procedentes de un carcinoma de cérvix (HeLa) a exposición de diferentes dosis de radiación X.

Los métodos para la determinación de las curvas de supervivencia celular a las radiaciones se agrupan en dos categorías: In vivo e In vitro. Los métodos de determinación in vitro, están basados en la capacidad de determinadas células a sobrevivir y reproducirse en cultivo, mientras que los métodos in vivo, se basan en el conteo celular en determinados órganos tras la irradiación de estos.

Una curva de supervivencia celular, se representa de escala semi-logarítmica con la dosis en su valor real sobre el eje de las abscisas y el logaritmo natural de la fracción de supervivencia en el eje de las ordenadas.

De acuerdo a los datos obtenidos experimentalmente se han generado interpolaciones y extrapolaciones para la obtención de curvas de supervivencia celular, el cual se muestra en la **Figura 3-1**.

Figura 3-1. Curva de supervivencia celular a la radiación de células HeLa. (Imagen tomada del artículo “Evaluación el efecto de la hipoxia en la supervivencia de células tumorales y endoteliales sometidas a radiaciones ionizantes. Agudelo, A., y otros. 2013., IRPA, págs. 15-19). (15)



Estos procedimientos matemáticos junto con sus supuestos teóricos originaron los distintos modelos de curvas de supervivencia entre los que se encuentran: el modelo Blanco Simple - Impacto Simple, el modelo Blanco Múltiple – Impacto Simple y el modelo Lineal Cuadrático como lo presenta Gayarre (1994).

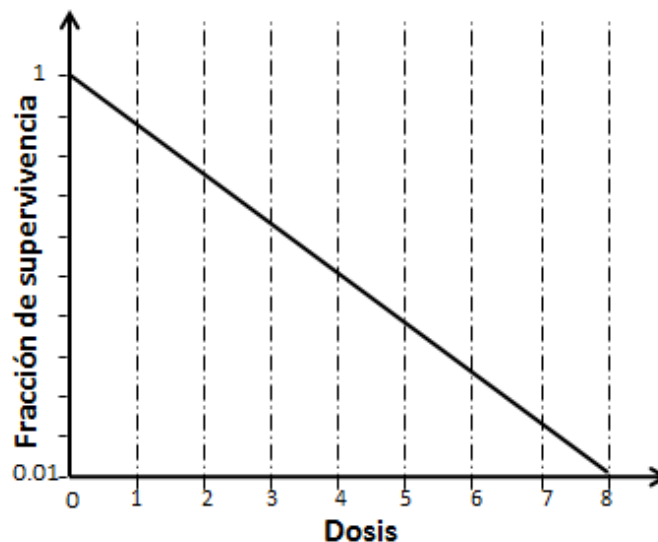
3.2 Modelo de blanco simple - impacto simple

La fracción de supervivencia (FS) es la relación entre el número de células iniciales N_0 y el número de células que quedaron vivas después de recibir una dosis d , en general, la mortalidad celular aumenta con la dosis d de radiación ionizante. El modelo más simple para relacionar ambas variables es proporcionado por una función exponencial:

$$FS = \frac{N_d}{N_0} = e^{-d/D_0} \quad (3-1)$$

Donde D_0 es la dosis que se da en promedio de un impacto por blanco y la relación d/D_0 es el número promedio de impactos por blanco. La relación entre FS y d se puede observar en la **Figura 3-2**. Imagen

Figura 3-2. Curva de supervivencia celular del Modelo de blanco simple – impacto simple en escala semilogarítmica. Se observa un comportamiento lineal decreciente de la fracción celular a medida que se va adicionando dosis hasta tendiendo llegar a cero células supervivientes.



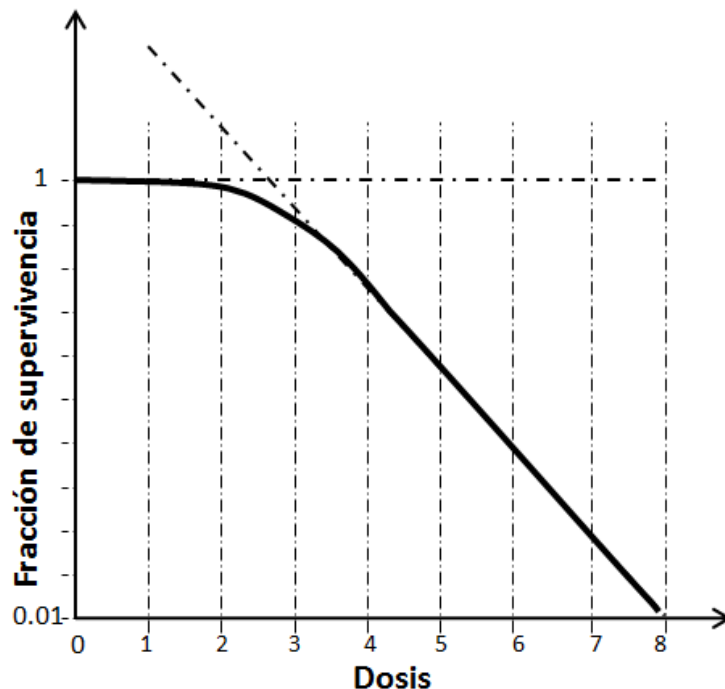
3.3 Modelo de blanco múltiple – impacto simple

En este modelo se considera que la célula tiene varios blancos, siendo necesaria la inactivación de todos ellos para que se produzca la muerte celular. Cada blanco es inactivado por un solo impacto. De acuerdo a la interpretación anterior y de acuerdo a una deducción lógica se plantea la ecuación de supervivencia para este modelo la cual es:

$$FS = \frac{N_d}{N_0} = 1 - (1 - e^{-d/D_0})^n \quad (3-2)$$

Donde d es la dosis total, D_0 es una constante correspondiente a la dosis promedio de un impacto por blanco y n es el número de blancos que tiene la célula. La relación de FS y d se observa en la **Figura 3-3**.

Figura 3-3. Curva de la fracción de supervivencia del Modelo Blanco Múltiple – Impacto Simple en escala semilogarítmica. Se observa el hombro inicial en donde las células son resistentes a dosis bajas y a cierta dosis el comportamiento es lineal decreciente.



3.4 Modelo lineal cuadrático (LQ)

El Modelo LQ cuantifica la fracción de supervivencia in vitro de células irradiadas bajo el supuesto de que la célula muere como consecuencia de la inactivación de dos o más blancos de tal manera que cuando se realiza un impacto, considera dos posibilidades: la primera que la lesión celular sea irreparable o sea ruptura doble de la cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) y la segunda que se produzca una lesión reparable por la célula. Según este modelo la fracción de supervivencia es igual a:

$$FS(D) = e^{-(\alpha d + \beta d^2)} \quad (3-3)$$

Los parámetros α y β son constantes positivas descriptivas del modelo que nos indica las características de cada tipo de tejido.

Otra forma de observar el comportamiento de la fracción de supervivencia de las células al efecto de la radiación es mediante una relación semilogarítmica de la ecuación (3-3) como se ilustra en la **Figura 3-4**.

$$\ln FS = -(\alpha d + \beta d^2) \quad (3-4)$$

Donde el término αd hace referencia a los daños letales no reparables del DNA de forma lineal con la dosis y el término βd^2 hace referencia a los daños sub-letales del DNA en forma cuadrática con la dosis.

Cuando en el Modelo Lineal Cuadrático el término lineal iguala al cuadrático, es decir, cuando la proporción de lesiones reparable e irreparable son iguales el modelo debe expresarse como:

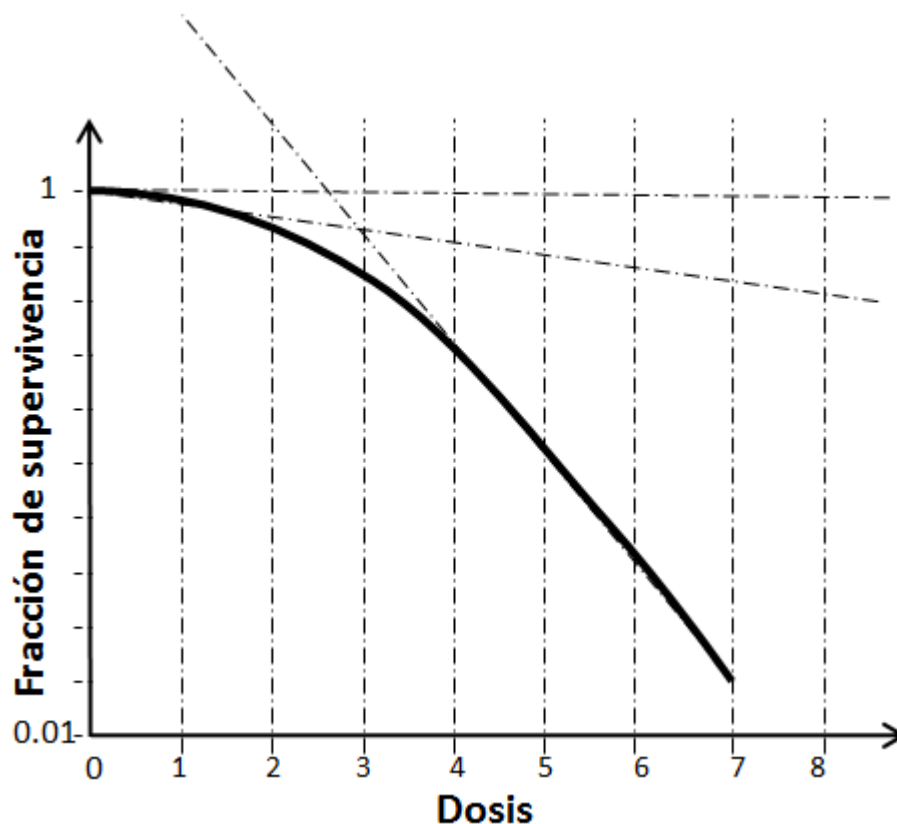
$$\alpha d = \beta d^2 \quad (3-5)$$

$$d = \frac{\alpha}{\beta} \quad (3-6)$$

La relación α/β es muy importante en consideraciones radioterapéuticas. Existe un

grupo de células con relación α/β alta que corresponden a aquellas que tienen una velocidad de recambio elevada y una escasa capacidad de reparación; por lo tanto estas características permiten inferir que la respuesta de este tipo de células produce efectos clínicos de rápida aparición (agudos). En contraste, existe otro grupo de células del organismo cuyo cociente de efectividad α/β es bajo, y corresponden a células más diferenciadas, de recambio lento y que toleran mejor la irradiación mediante fracciones bajas, debido a una notable capacidad para reparar lesiones sub-letales; por lo tanto se puede interpretar que los efectos crónicos (tardíos) aparecen cuando hay poca respuesta de las células con recambio lento y por lo tanto sus alteraciones se expresan con un tiempo de tolerancia prolongado.

Figura 3-4. Curva de supervivencia celular del modelo lineal cuadrático en escala semilogarítmica para fracción única.



El modelo LQ ha sido perfeccionado en varias formas incorporando características relevantes de la radioterapia del tumor, algunos de los cuales se describen a

continuación:

- **Repoblación:** Para tomar en cuenta la repoblación tumoral acelerada observada en la terapia convencional, a menudo se supone que, después de un tiempo dado T_k desde el inicio del tratamiento, las células tumorales comienzan a crecer de forma exponencial. Por lo tanto, la ecuación del modelo LQ se define de la siguiente manera:

$$FS(d) = e^{-(\alpha d + \beta d^2) - \gamma(T - T_k)} \quad (3-7)$$

Donde T es la duración del tratamiento, γ y T_k son constantes específicas del tumor. (16)

- **Hipersensibilidad:** El modelo LQ ha demostrado que subestima la respuesta biológica en el rango de dosis de hasta 1 Gy , en el cual las células pueden mostrar una radiosensibilidad anormalmente alta, llamada hipersensibilidad. La Hipersensibilidad se incluyó en el modelo LQ estándar en el modelo de reparación inducida (IR), de la siguiente manera:

$$FS(d) = e^{-(\alpha h(d)D + \beta d^2)} \quad (3-8)$$

Donde $h(d)$ tiene la forma,

$$h(d) = 1 + \left(\frac{\alpha_s}{\alpha - 1}\right) e^{-d/D_c} \quad (3-9)$$

Esta expresión se basa en la suposición de una dosis umbral D_c . Antes de esta dosis umbral, el tejido es hipersensible, pero cuando se ha excedido la dosis los mecanismos de reparación son inducidos en el tejido y la sensibilidad de las células se reduce (ver **Figura 3-5**. Tenga en cuenta que, si $d \gg D_c$, el modelo IR reduce al modelo LQ estándar.

- **Efecto tasa de dosis:** El efecto biológico de la radiación también se ve afectado por la velocidad a la que se entrega la dosis. De hecho, el daño letal depende principalmente de rupturas de la doble cadena de ADN, que a su vez dependen de la frecuencia de los

eventos ionizantes. El efecto de la tasa de dosis puede ser introducido en el modelo LQ mediante la incorporación un término modular en el coeficiente β y se formula como:

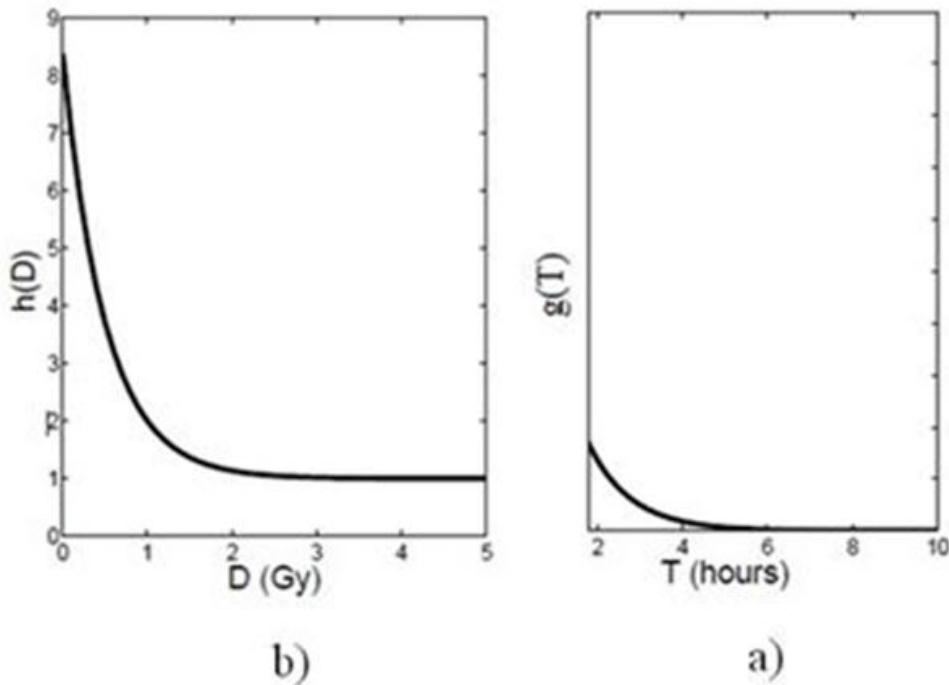
$$FS(d) = e^{-(\alpha d + g(T)\beta d^2)} \quad (3-10)$$

Donde T es la duración de la entrega de dosis de la radiación, y la función $g(T)$ se comporta como muestra la **Figura 3-5** y su relación es:

$$g(T) = \frac{2}{\mu T} \left(1 - \left(\frac{1 - e^{-\mu T}}{\mu T} \right) \right) \quad (3-11)$$

Donde la constante μ expresa la reparación de los daños sub-letales. (17)

Figura 3-5. Curvas de las funciones $g(T)$ y $h(D)$ respectivamente. Imagen tomada de “**López, Juan C. Modelling and optimization in radiotherapy.** Madrid : Complutense University of Madrid, 2010”. (18)



3.5 Dosis Biológica Efectiva (DBE)

El modelo LQ permite estimar la FS luego de una dosis única, si se proporciona tiempo suficiente para completar los procesos de reparación entre una fracción y la siguiente, la FS será la misma luego de cada fracción, de modo que el efecto E acumulativo de n fracciones de tamaño d será:

$$E = -n \ln(FS) = n(\alpha d + \beta d^2) \quad (3-12)$$

Donde la dosis total suministrada en N fracciones es D ,

$$E = -n \ln(FS) = D(\alpha + \beta d) \quad (3-13)$$

Si dividimos al efecto acumulativo E sobre el parámetro α obtenemos lo que se denomina la DBE.

$$DBE = E/\alpha = D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (3-14)$$

Este valor tiene unidades de dosis, el cual nos permite comparar entre distintos esquemas de fraccionamiento. Si dos esquemas de fraccionamiento diferentes tienen la misma DBE entonces producirán el mismo efecto biológico.

La DBE para cada tejido es simplemente una medida en que la dosis puede ser escalada mientras se mantiene el isoeffecto en el tejido si el tratamiento es con pequeños tamaños de fracción. (18).

3.6 Crecimiento tumoral

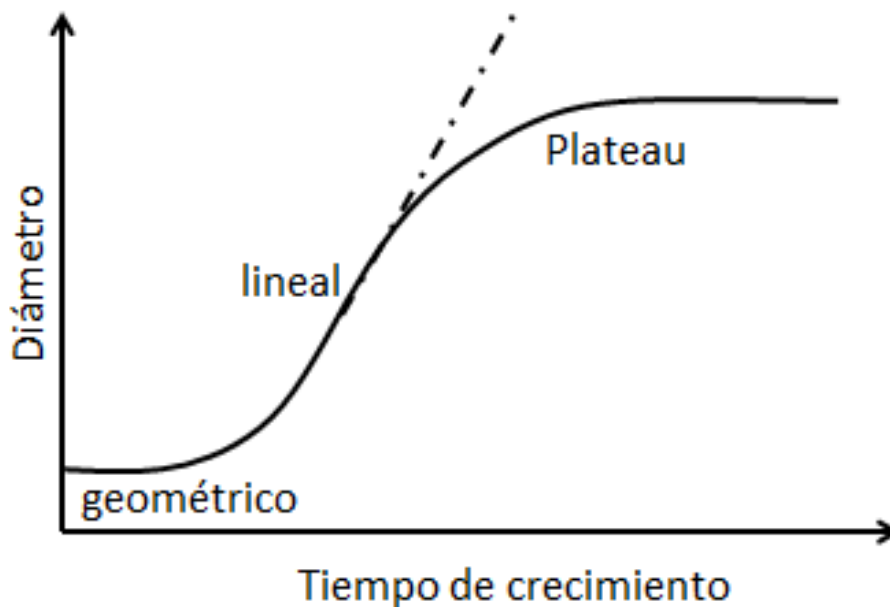
En 1825 Gompertz encontró empíricamente que la distribución $P(\tau)$ de la edad humana τ , para una comunidad dada, está dada por:

$$P(\tau) = p e^{(-e^{(a-b\tau)})} = p A^{B^\tau} \quad (3-15)$$

Con constantes a , p y b . Más de cien años después, Wright y Winsor demostraron que la ley empírica de Gompertz describía perfectamente el crecimiento en tamaño de los organismos con la edad τ . Debido a los éxitos obtenidos por numerosos autores al ajustar datos de crecimiento de organismos y animales, esta expresión es conocida como la ley de crecimiento de Gompertz. En 1934 Casey ajustó, con el modelo de Gompertz, datos de crecimiento tumoral.

El crecimiento de un tumor sigue una curva sigmoide que se caracteriza por estar compuesta de tres fases bien diferenciadas, una fase inicial exponencial, una fase lineal y una fase de plateau final como ilustra la **Figura 3-6**.

Figura 3-6. Curva característica del comportamiento del crecimiento tumoral: fase inicial geométrica, una fase lineal y una fase de plateau final.



Por otro lado, en 1838 Verhulst propuso el modelo logístico caracterizado por la ecuación $y' = k_+y - k_-y^2$, Donde y representa el tamaño de la población y k_+ y k_- son constantes como descripción del crecimiento poblacional. En 1945 Rashevsky arribó al modelo logístico estudiando el crecimiento tumoral. (19).

3.6.1 Modelo de Gompertz

Este modelo matemático es una serie de tiempo, donde la variación del volumen con el tiempo está dada por:

$$V(t) = V_0 e^{\{A[1 - e^{-a(t-t_0)}]\}} \quad (3-16)$$

Donde A y a son parámetros del modelo y V_0 es el volumen en el tiempo inicial. El valor del parámetro A determina el volumen máximo asintótico:

$$V_{max} = \lim_{t \rightarrow \infty} V(t) = V_0 e^{(A)} \quad (3-17)$$

El modelo de Gompertz resulta muy útil cuando se tienen crecimientos limitados por cantidad de recursos y cuando dicho comportamiento no es simétrico, si no distinto al inicio y al final. Una característica de este modelo presentado por Menchón (19) es que el tiempo de duplicación se enlentece a medida que el tumor aumenta el tamaño:

$$T_D = -\frac{1}{a} \ln \left\{ 1 + \frac{\ln 2}{\ln[V(t)/V_{max}]} \right\} \quad (3-18)$$

3.7 Probabilidad de Control Tumoral (TCP)

La TCP se conoce como la probabilidad de erradicar las células cancerígenas de una zona después de ser irradiada con un esquema de tratamiento y se deriva directamente del modelo LQ. La TCP es usada para la evaluación de planes de tratamiento donde la dosis para el tumor se aumenta sin aumentar los efectos dañinos de la radiación de los tejidos sanos. (18).

Existen varios modelos matemáticos para la TCP, el primero se basa en la estadística de Poisson o modelo LQ clásico. A partir de este modelo que corresponde a la ecuación (3-3), tenemos el número de células sobrevivientes N_s después de n fracciones de radiación de tamaño d sobre una población N_0 de células iniciales y D la dosis total del tratamiento:

$$N_s = N_0 e^{-\alpha D(1 + \frac{1}{\alpha\beta}d)} \quad (3-19)$$

La muerte celular es un evento binario. El tumor está controlado cuando toda célula cancerígena haya sido eliminada, la probabilidad de tener y células sobrevivientes y N_s el valor esperado, está dado por:

$$P(N_s, y) = \frac{e^{-N_s} N_s^y}{y!} \quad (3-20)$$

La probabilidad de que no sobreviva ninguna célula cancerígena cuando se tiene N_s células sobrevivientes es lo que se llama TCP,

$$TCP = P(N_s, 0) = e^{-N_s} \quad (3-21)$$

Sustituyendo la ecuación (3-19) en la ecuación (3-21), se obtiene:

$$TCP = P(N_s, 0) = e^{-N_0 e^{-\alpha D(1 + \frac{1}{\alpha\beta}d)}} \quad (3-22)$$

Agregando la repoblación tumoral la TCP

$$TCP = P(N_s, 0) = e^{-N_0 e^{-\alpha D(1 + \frac{1}{\alpha\beta}d) + \gamma(T - T_k)}} \quad (3-23)$$

Para reajustar la curva a los datos experimentales se tiene en cuenta la heterogeneidad entre los pacientes de los parámetros α y β que incluye una desviación σ_α . LaTCP final es calculada como el promedio de los TCP de estos pacientes con distintas radio sensibilidades. (20).

$$\overline{TCP}(D, N_0, \bar{\alpha}, \bar{\beta}, \sigma_\alpha) = \sum_i g_i TCP(D, N_0, \alpha_i, \beta_i) \quad (3-24)$$

Donde,

$$g_i \propto e^{-\frac{(\alpha_i - \bar{\alpha})^2}{2\sigma_a^2}} \text{ y } \sum_i g_i = 1$$

La ecuación (3-24) nos da la TCP para dosis homogéneas, pero en un tratamiento real para evaluar la TCP a partir de los HDVs diferenciales se tiene la relación:

$$TCP = \frac{1}{\sigma_a \sqrt{2\pi}} \int_0^\infty \prod_{i=1}^n \left(e^{-\rho_{cl} V_i e^{-\alpha D_i \left(1 + \frac{1}{\alpha/\beta} d_i\right)}} \right) e^{-\frac{(\alpha_i - \bar{\alpha})^2}{2\sigma_a^2}} d\alpha \quad (3-25)$$

A este modelo se le conoce como el modelo de Webb-Nahum. (19). Esta manera de computar TCP es equivalente a calcular la probabilidad de control para el tumor como el producto de las probabilidades de control en todos los voxeles que forman el tumor, es decir:

$$TCP = \prod_i VCP_i \quad (3-26)$$

Donde VCP_i es Voxel Control Probability en el voxel i y ρ_{cl} denota la densidad de células cancerígenas. Escribir la expresión de este modo puede ser conceptualmente muy útil. Por ejemplo, muestra que si algún voxel dentro del tumor recibe una dosis baja de manera que VCP resulte igual a 0, 1, por ejemplo, entonces el TCP general nunca podrá ser mayor que ese valor sin importar cuan alta sea la dosis en los demás voxeles.

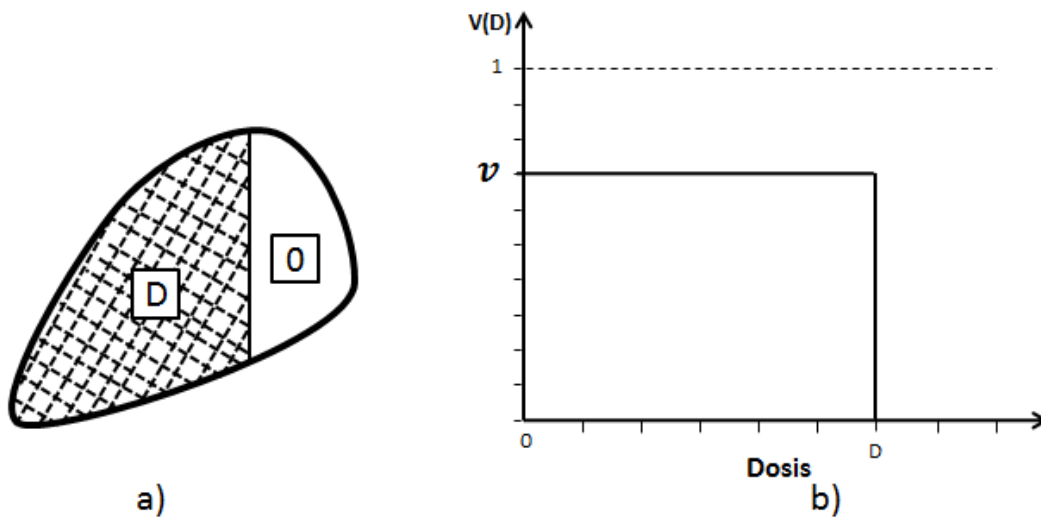
3.8 Probabilidad de Complicación de Tejido Normal (NTCP)

La NTCP se define como la probabilidad de que todas las células sanas en un tejido se dañan después de la irradiación. Los modelos de la NTCP están direccionados en dos caminos de estudio, en los cuales, se tiene en cuenta el efecto del volumen irradiado del órgano. (2).

Una de las líneas de desarrollo ha conducido a un modelo llamado modelo de Lyman-

Kutcher-Burman (LKB) (3) el cual describe la probabilidad de complicación usando dosis de tolerancia clínica para diferentes volúmenes irradiados como datos de entrada. Las dosis de tolerancia (TD) para diferentes volúmenes están relacionadas a través de una ley potencial y, así, los datos clínicos son usados para determinar la magnitud del efecto volumen.

Figura 3-7. a) Muestra la fracción del volumen v de un órgano que recibe una dosis homogénea D , y el resto del órgano no recibe dosis. b) El correspondiente histograma dosis volumen acumulativo.



El modelo que se presenta en este trabajo es el modelo de Lyman clásico que se ve representado en la **Figura 3-7** extrapolado al modelo **LKB** para distribuciones de dosis inhomogéneas.

3.8.1 Modelo de Lyman

Para un órgano irradiado uniformemente con una dosis D , la probabilidad de complicación puede ser descrita como una distribución normal o Gaussiana. (2).

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-x^2/2} dx \quad (3-27)$$

Donde el parámetro t está dado por,

$$t = \frac{D - TD_{50}}{m \times TD_{50}} \quad (3-28)$$

La TD_{50} se define como la dosis que puede recibir un órgano total para tener una complicación del 50%. Para el caso de irradiación parcial de un órgano v a una dosis D ver **Figura 3-5**, el parámetro TD_{50} dependerá de la fracción del volumen v , de tal forma:

$$TD_{50}(v) = \frac{TD_{50}}{v^n} \quad (3-29)$$

Donde el exponente $n > 0$, es el parámetro que determina la dependencia de la tolerancia con el volumen irradiado. La fracción de volumen v está dada por:

$$v = \frac{V}{V_{ref}} \quad (3-30)$$

El V_{ref} puede ser tomado como el volumen total del órgano, los parámetros n y m son específicos de los órganos y han sido estimados por ajuste de la ecuación (3-27) a datos de tolerancia clínica de los tejidos, donde m representa el grado de inclinación de la curva de dosis respuesta. (21).

3.8.2 Lyman-Kutcher-Burman (LKB)

Este modelo para la NTCP aplica para distribuciones de dosis inhomogéneas de dosis en órganos. Se considera la división del OAR en sub-volúmenes v_j , tal que $j = 1, 2, \dots, k$ y $\sum_{j=1}^k v_j = 1$ y cada sub-volumen es irradiado con una dosis d_j , también se considera un volumen parcial efectivo $v_{eff}^{(j)}$, el cual se define como el volumen irradiado a una dosis d_{ref} para dar lugar a la misma NTCP en el modelo de Lyman como si el órgano se irradiara a una dosis uniforme, esto se puede escribir como: (18).

$$v_{eff}^{(j)} = v_j \left(\frac{d_j}{d_{ref}} \right)^{1/n} \quad (3-31)$$

El volumen total efectivo fraccional irradiado a una dosis d_{ref} , que puede tener el mismo

NTCP como un órgano irradiado con una dosis inhomogénea como la suma de todos los sub-volúmenes en el HDV es:

$$v_{eff} = \sum_{j=1}^k v_{eff}^{(j)} \quad (3-32)$$

Donde el parámetro t de la ecuación (3-27) para calcular la NTCP de un órgano irradiado no uniforme conforme al análisis de volumen efectivo, es:

$$t = \frac{d_{ref} - TD_{50}(v_{eff})}{m \times TD_{50}(v_{eff})} \quad (3-33)$$

3.9 Probabilidad de Control Tumoral sin Complicación (UTCP)

El valor de TCP y los valores de NTCP para cada OAR pueden combinarse en un único índice que permita dar una idea de cuán buena es la planificación y posibilite la comparación entre planes candidatos. La UTCP queda definido por la siguiente función objetivo:

$$UTCP = TCP \prod_{i=1}^N (1 - \omega_i NTCP_i) \quad (3-34)$$

Donde ω_i es el peso entre cero y uno (0-1), que se le asigna al i -ésimo OAR evaluado en la planificación y queda a criterio del médico especialista en radioterapia. Por otro lado se puede ver el peso como un valor ligado que depende de un valor clínico de la NTCP considerado aceptable P_a , y un valor de NTCP considerado crítico P_c . Al valor P_a se le asigna un coeficiente o un valor s_a . Por medio de este enfoque se da una importancia relativa o gravedad a cada daño tisular (endpoints). La función objetivo quedaría planteada de la siguiente manera: (22).

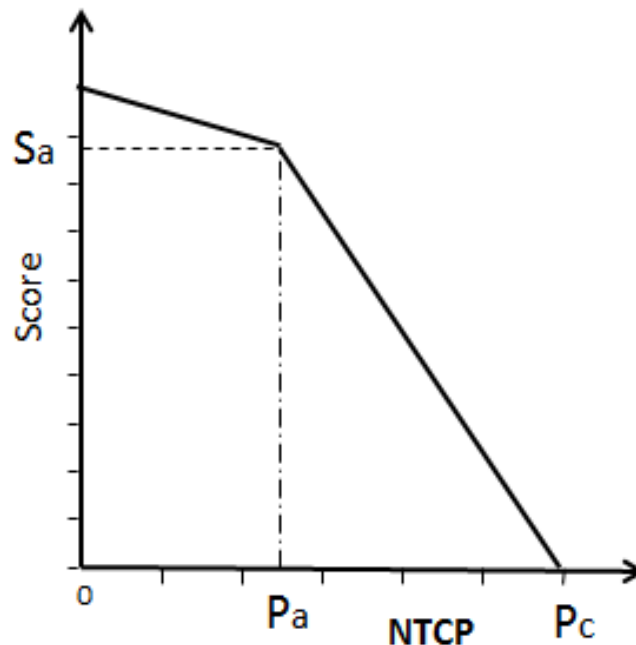
$$UTCP = TCP \prod_{i=1}^N C_i \tag{3-35}$$

Donde los coeficientes C_i tomaran los siguientes valores dependiendo del valor de la NTCP:

$$C_i = \begin{cases} 1 - (1 - s_a) \frac{NTCP_i}{P_a}, & \text{para } NTCP_i \leq P_a, \\ s_a \frac{(P_c - NTCP_i)}{P_c - P_a}, & \text{para } P_a \leq NTCP_i \leq P_c, \\ 0 & \text{para } NTCP_i > P_c, \end{cases} \tag{3-36}$$

Para valores de NTCP debajo del nivel aceptable de P_a , se aplica una pequeña penalidad. Por encima de este valor, la penalidad se incrementa rápidamente hasta que NTCP alcanza el valor crítico P_c . En este punto se aplica la máxima penalidad y el valor de la función objetivo cae a cero. (22) (1).

Figura 3-8. Representación esquemática de las restricciones en los valores calculados de NTCP para el cálculo del valor del score S_a .



4. Conceptos básicos de anatomía

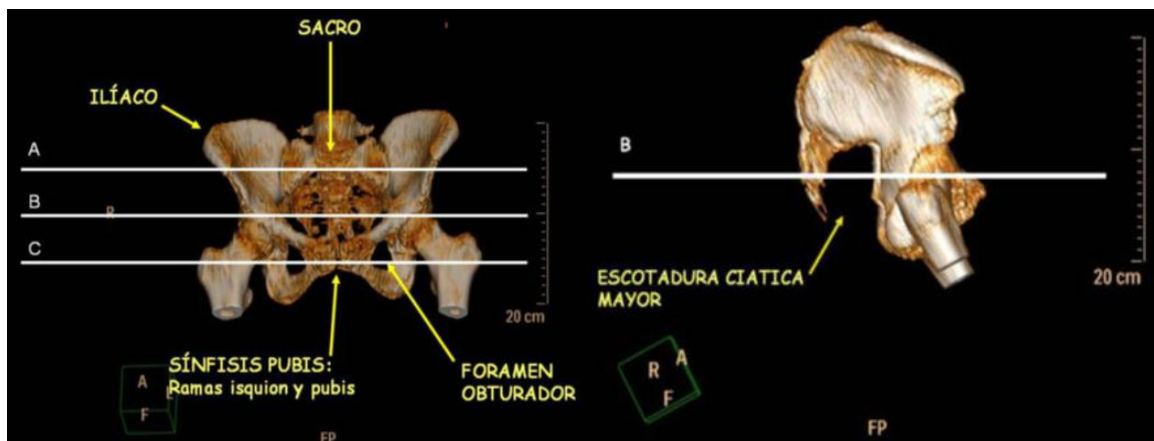
4.1 Región de tratamiento paciente con Cáncer de próstata

La región de tratamiento es la zona pélvica, la cual está constituida por una estructura ósea, referencias musculares, espacios viscerales: Intra y extraperitoneales y, contiene un sistema vascular. La estructura ósea es el referente anatómico que nos da la estructura de la pelvis seguido con los músculos que se encuentran en ella.

- **Estructura ósea**

El estrecho superior de la pelvis está limitado posterolateralmente por los cuerpos vertebrales lumbosacros, la articulación sacro iliaca, y los huesos ilíacos que se dirigen hacia delante para terminar uniéndose a las ramas del pubis en la sínfisis del pubis.

Figura 4-1. Reconstrucción volumétrica del esqueleto pélvico en una proyección anteroposterior y lateral. Imagen tomada de "*Revisión de la anatomía de la pelvis con TC y RM.* **Cabrejas Morales, R.** 2012, SERAM. (23).

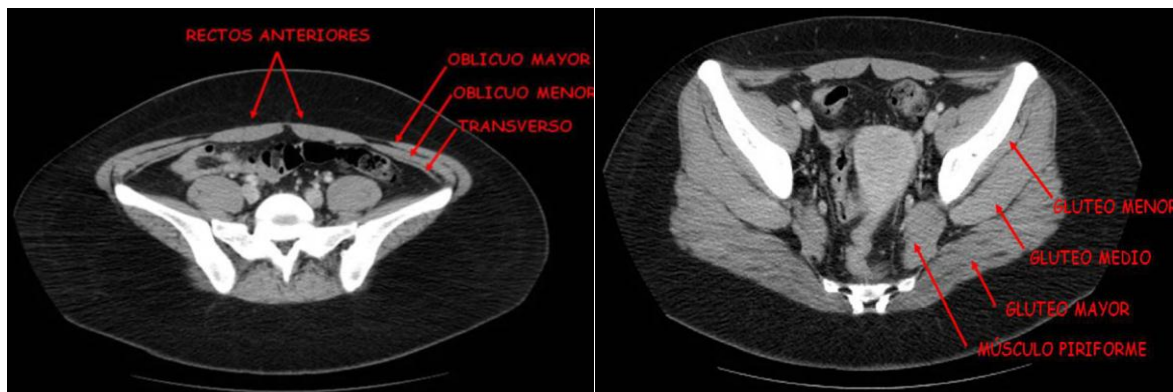


Caudal a las articulaciones sacro ilíacas se encuentra la escotadura ciática mayor que permite la comunicación entre la pelvis y los miembros inferiores (Ver la **Figura 4-1**). Del mismo modo, en localización anterior, el agujero o foramen obturador formado entre las ramas del isquion y el pubis, también pone en comunicación la pelvis y los miembros inferiores.

- **Referencias musculares**

Comenzamos el estudio de la musculatura pélvica viendo primero la musculatura externa al anillo pélvico óseo, y posteriormente la interna al mismo que forman en parte el "suelo de la cavidad pélvica". Anteriormente encontramos los músculos rectos del abdomen y antero lateralmente el oblicuo externo, oblicuo interno y transverso.

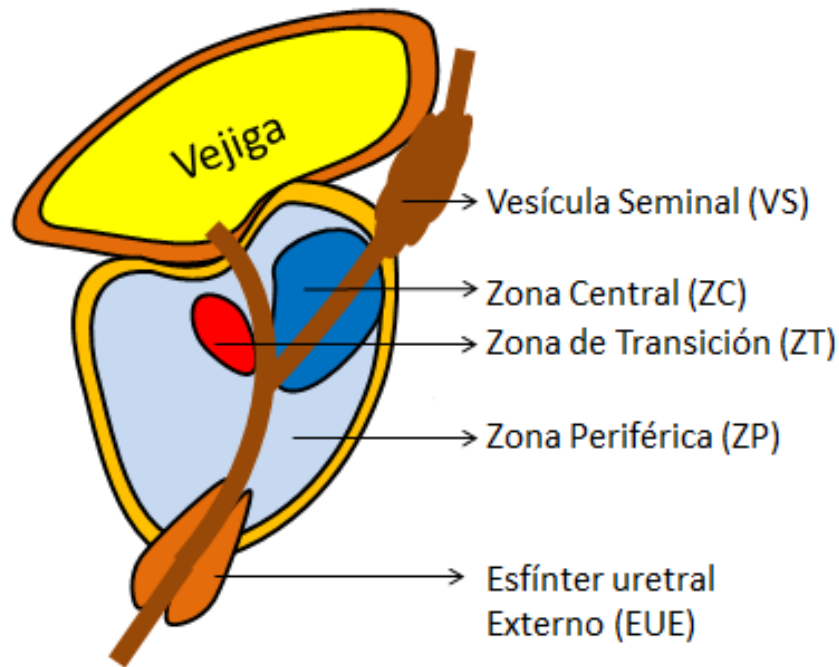
Figura 4-2. Corte axial de TC donde vemos la musculatura anterior de la pelvis y los músculos de la región glútea. Imagen tomada de "*Revisión de la anatomía de la pelvis con TC y RM.* Cabrejas Morales, R. 2012, SERAM. (23)



4.2 Glándula prostática

La glándula de la próstata es una estructura con forma ovoide compuesta de elementos fibrosos, glandulares y musculares. Está ubicada en la pelvis, adyacente al recto, vejiga, complejos venoso dorsal y pero prostático, musculatura de la pared lateral pélvica, plexo pélvico y nervios cavernosos. Debido a su forma, la curva de la próstata y el recto distan el uno de las otras como dos superficies convexas. Los segmentos alrededor de la próstata de la uretra antes de pasar a través del diafragma genitourinario (ver **Figura 4-3**)

Figura 4-3. Anatomía zonal de la próstata. (TZ) zona de transición, (SV) vesícula seminal, (CZ) zona central, (PZ) zona periférica.



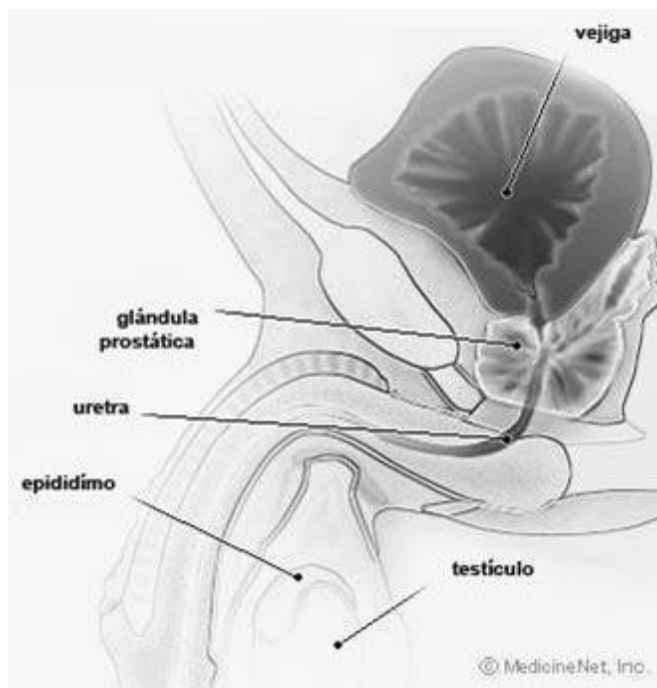
4.2.1 Anatomía de la zona prostática

La próstata es una glándula localizada en la cavidad pélvica del hombre, detrás del pubis, delante del recto y debajo de la vejiga. Envuelve y rodea el primer segmento de la uretra justo por debajo del cuello vesical (ver **Figura 4-4**). Es un órgano de naturaleza fibromuscular y glandular. Tiene forma de pirámide invertida, aunque el tamaño de la próstata varía con la edad, en hombres jóvenes y sanos, la glándula normal tiene el tamaño de una 'nuez'. Su peso en la edad adulta es de 20g, lo que suele mantenerse estable hasta los 40 años, edad en la que se produce una serie de cambios histológicos, la glándula crece y bloquea la uretra o la vejiga, causando dificultad al orinar e interferencia en las funciones sexuales que con el tiempo pueden dar lugar a hiperplasia benigna de próstata.

Esta glándula está cubierta por una fina envoltura conocida como cápsula prostática que define su límite. La próstata constituye parte del sistema urinario y reproductor,

relacionándose anatómicamente con otras estructuras como los conductos deferentes y las vesículas seminales.

Figura 4-4. Aparato reproductor masculino. Glándula prostática. Imagen tomada de “**Giraldo Román, Andrés Felipe.** *Análisis en imágenes de resonancia magnética pesadas por difusión.* Bogotá : UN, 2013” (24).



El tejido glandular de la próstata está distribuido en tres zonas histológicamente definidas, inmersas en varias capas musculares, con escasa presencia de tejido conectivo y que conforman tres lóbulos: dos laterales y uno medio que facilitan un mejor conocimiento de las enfermedades de esta glándula. Las zonas más importantes son la zona central y la periférica.

El modelo anatómico que actualmente se acepta, distingue cuatro zonas de la próstata:

- **Zona anterior o estroma fibromuscular** de naturaleza fibromuscular, una lámina gruesa de tejido conectivo y muscular compacto cubre toda la superficie anterior de la próstata, rodeando la uretra proximal a nivel de cuello vesical, donde se une con el esfínter interno

y el músculo detrusor en el cual se origina. Ocupa casi un tercio del volumen total de la próstata, no contiene glándulas y no participa en ninguna patología de la próstata.

- **Zona periférica de origen endodérmico**, es la región anatómica más grande de la próstata glandular, contiene el 75% de dicho tejido y casi todos los carcinomas de próstata se originan en esta zona.
- **Zona central** Es la más pequeña de las regiones de la próstata glandular, representa entre el 20 y 25% de su masa y es atravesada por los conductos eyaculadores. Resulta afectada por un 10% de los adenocarcinomas. Ambas zonas glandulares presentan diferencias en anatomía y estructura citológica.
- **Zona transicional y periuretral** tiene origen mesodérmico, formada por un grupo pequeño de conductos íntimamente relacionados con la uretra proximal. Estos conductos representa el 5% de la masa prostática glandular. A pesar de su tamaño y su irrelevante importancia funcional, la zona transicional y las glándulas peri uretrales constituyen el sitio específico de origen de las HBP y que es más afectado por adenocarcinomas.

Estas características anatómicas propician que todos los cambios y procesos patológicos tanto benignos como malignos que se produzcan en esta glándula provoquen alteraciones más o menos notables en la micción.

4.2.2 Fisiología de la próstata

Histológicamente, la próstata está constituida de glándulas compuestas túbulo alveolares alineadas por dos capas de células. Las glándulas están incrustadas en tejido conectivo que comprende colágeno y abundante músculo liso que constituye el estroma prostático. La función principal de la próstata es la producción de fluido seminal que protege y nutre el espermatozoide después de la eyaculación y contribuye aproximadamente con el 30% del fluido seminal, y las vesículas seminales, testículos y glándulas bulbo uretrales proporcionan el 70% restante.

Enzimas, incluyendo el ácido fosfatasa y el antígeno prostático específico (PSA), son secretados en el fluido seminal, el PSA es una proteasa serina que está involucrada en la licuefacción del coágulo seminal y debido a que este es producido principalmente por células epiteliales prostáticas benignas y malignas y normalmente se encuentra en bajas

concentraciones en el suero, es útil para cribado en cáncer de próstata y monitoreo pos tratamiento del estado de la enfermedad.

4.2.3 Funciones de la próstata

Tiene como función ayudar al control urinario mediante la presión directa contra la parte de la uretra que rodea. Produce una secreción líquida (líquido prostático) que forma parte del semen. Esta secreción prostática contiene sustancias que proporcionan junto con el semen, nutrientes y un medio adecuado para la supervivencia de los espermatozoides.

Figura 4-5. Glándula prostática normal y aumentada de tamaño por hiperplasia benigna de próstata. Imagen tomada de “**Giraldo Román, Andrés Felipe.** *Análisis en imágenes de resonancia magnética pesadas por difusión.* Bogotá : UN, 2013” (24)



Esta glándula produce y se afecta por múltiples hormonas, como la testosterona y la dihidro testosterona. La mayoría de los cánceres de próstata tienen lugar en la periferia de la próstata, mientras que en la HPB la zona de transición es comúnmente la más afectada (Ver **Figura 4-5**). Aunque se ha reportado cáncer de próstata en un 15% en la zona de transición y en un 5% en la porción central.

4.3 Vejiga

La vejiga urinaria es una cámara de músculo liso compuesta de dos partes principales: 1) El cuerpo, que es la principal parte de la vejiga en la que se acumula la orina. 2) El cuello, que es una extensión en forma de abanico del cuerpo, que pasa en sentido inferior y anterior hasta el triángulo urogenital y se conecta con la uretra. La parte inferior del cuello de la vejiga también se llama uretra posterior por su relación con la uretra.

4.3.1 Anatomía de la vejiga

Es un órgano con forma de globo, situado en la pelvis, que se encarga de recoger y mantener la orina hasta su expulsión a través de la uretra. La orina es un líquido formado por agua y sustancias de desecho del organismo. Esta se produce por el filtrado de la sangre en los riñones. A través de unos tubos largos y finos, denominados uréteres, la orina llega a la vejiga y se almacena en ella.

La pared de la vejiga está constituida por varias capas: (ver la **Figura 4-6**).

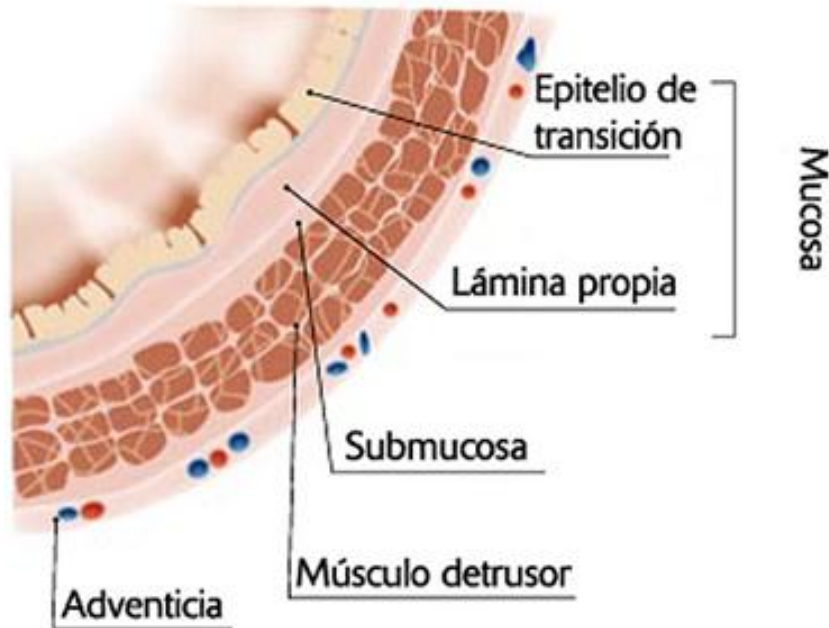
- **Capa serosa:** se trata de un recubrimiento exterior de la vejiga. Además, el peritoneo lo rodea por su cara superior y parte posterior, así como por sus laterales cuando está llena.
- **Capa muscular:** está formada por músculo liso con tres capas:
 1. Capa externa o superficial: formada por fibras musculares longitudinales.
 2. Capa media: formada por fibras musculares circulares.
 3. Capa interna o profunda: formada también por fibras longitudinales.

Las tres capas de la capa muscular forman el músculo detrusor que cuando se contrae expulsa la orina y tiene como freno los esfínteres de la uretra.

- **Capa mucosa:** está formada por:
 1. Epitelio de transición urinario (también llamado urotelio) que es un epitelio estratificado de hasta ocho capas de células, impermeable, en contacto con la orina,
 2. La lámina propia que es de tejido conjuntivo.

Figura 4-6. Capas de la pared de la vejiga. Imagen tomada de “**AECC**. Asociación Española Contra el Cáncer. www.aecc.es.

<https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/CANCERDEVEJIGA/Paginas/anatomia.aspx>. (25)



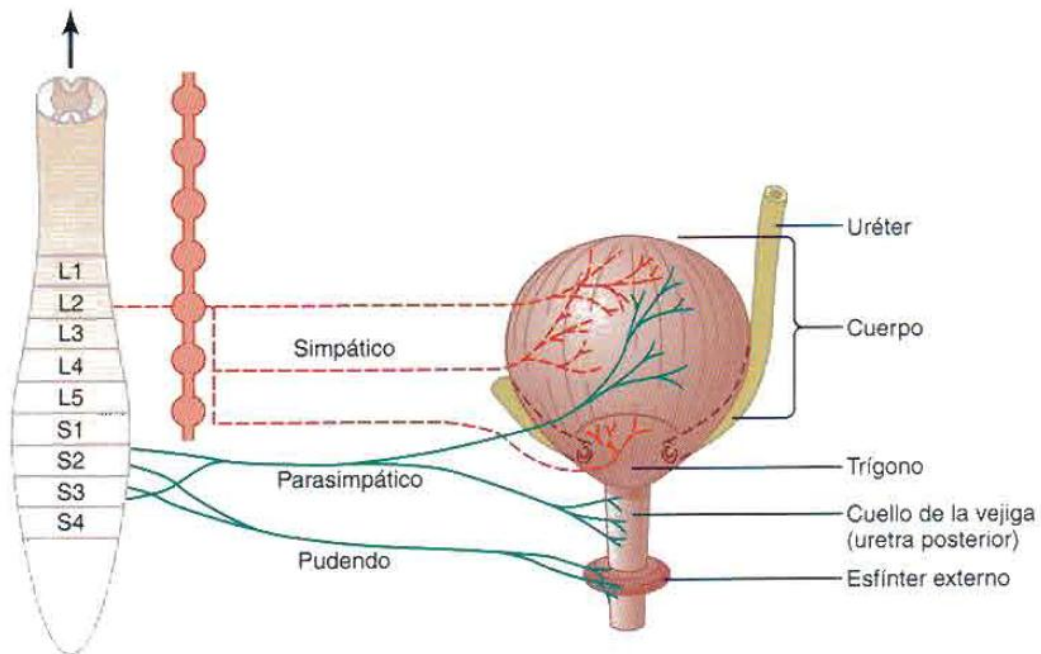
4.3.2 Fisiología de la vejiga

El músculo liso de la vejiga se llama detrusor. Sus fibras musculares se extienden en todas las direcciones y cuando se contraen, puede aumentar la presión en la vejiga hasta 40 – 60 *mm Hg*. Luego la contracción del músculo detrusor es un paso importante en el vaciamiento de la vejiga. Las células musculares lisas del músculo detrusor se fusionan entre sí de manera que existen vías eléctricas de baja resistencia de una célula muscular a otra. De este modo un potencial de acción puede propagarse a través del músculo detrusor, desde una célula muscular a la siguiente para provocar la contracción de toda la vejiga a la vez.

En la pared posterior de la vejiga por encima del cuello de la vejiga, hay una zona triangular llamada trígono, en la parte más inferior del vértice del trígono, el cuello de la

vejiga se abre en la uretra posterior y los dos uréteres entran en la vejiga en los ángulos más superiores del trígono. (Ver **Figura 4-7**)

Figura 4-7. Vejiga urinaria y su inervación. Imagen tomada de “**Guyton, Artur C. y Hall, John E.** *Tratado de fisiología médica*. 11. Mississippi : ElSevier, 2006”. (26)



4.3.3 Inervación de la vejiga

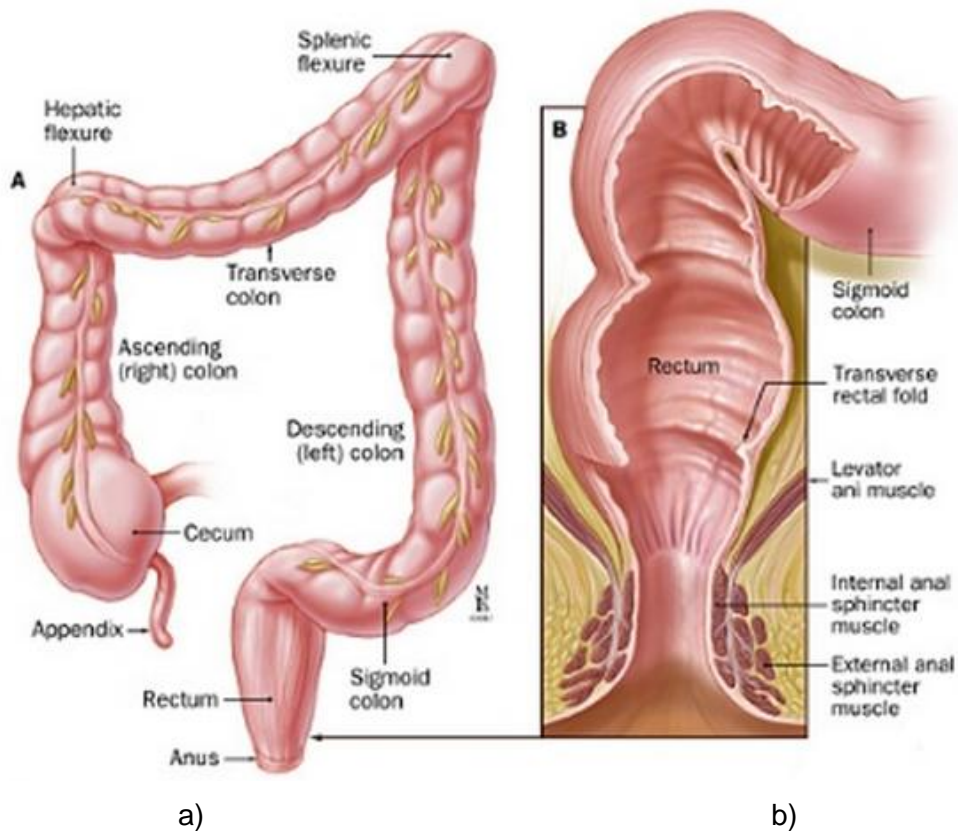
La principal inervación nerviosa de la vejiga es a través de los nervios pélvicos, que conectan con la médula espinal a través del plexo sacro, sobre todos los segmentos S-2 y S-3. En estos nervios discurren fibras sensitivas y motoras. Las fibras sensitivas detectan el grado de distensión de la pared de la vejiga. Las señales de distensión de la uretra posterior son especialmente fuertes y son los responsables de iniciar los reflejos que provocan el vaciado de la vejiga.

Los nervios motores transmitidos en los nervios pélvicos son fibras parasimpáticas, estas terminan en las células ganglionares localizadas en la pared de la vejiga. Después, nervios pos ganglionares cortos inervan el musculo detrusor. (26).

4.4 Recto

El recto constituye la parte final del intestino grueso y se extiende desde el sigmoide a nivel del promontorio sacro, hasta el canal anal (ver **Figura 4-8**). La unión ano rectal está situada de 2 – 3 cm por delante de la punta del cóccix. Por delante del recto en el hombre se encuentra la próstata, vesículas seminales, los vasos deferentes y la vejiga urinaria. Detrás del recto se sitúa el sacro, el cóccix y el rafe posterior de los elevadores del ano.

Figura 4-8. a) Esquema del intestino grueso. b) Esquema de la región ano-rectal. Imagen tomada de “**LaparoscopiaBilbao**. LaparoscopiaBilbao. *LaparoscopiaBilbao*. <http://www.laparoscopiabilbao.com/cancer-de-recto.html>. (27).

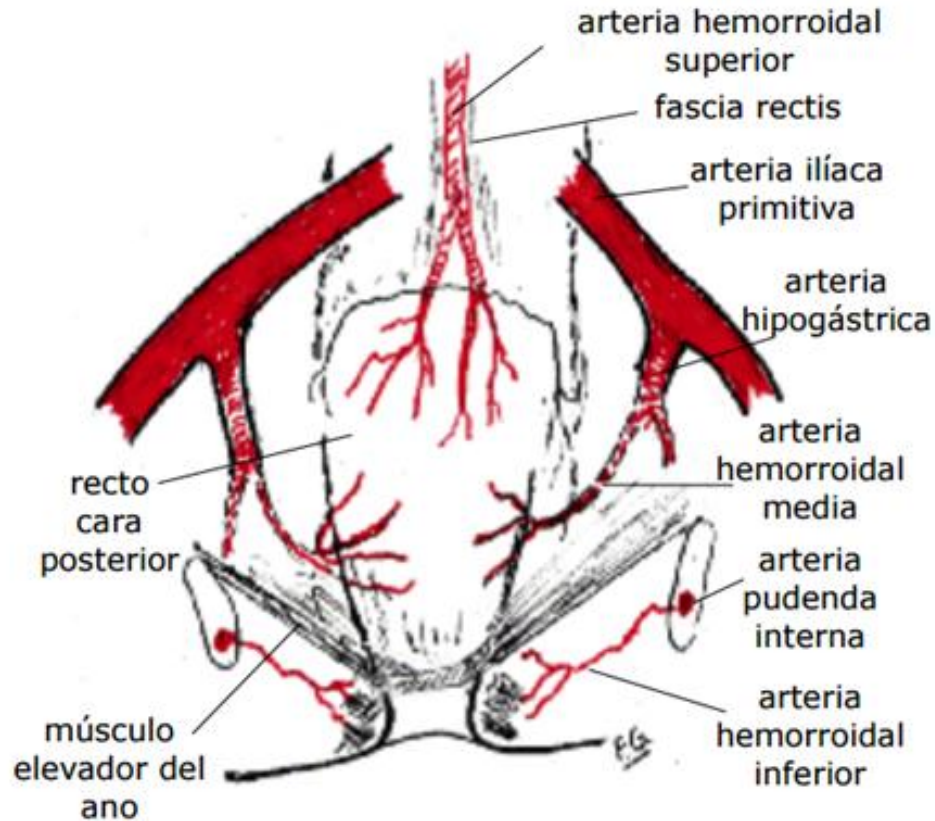


El peritoneo solo recubre el área anterior y el área lateral de los dos tercios superiores del recto, el tercio inferior rectal está totalmente extra peritoneal.

4.4.1 Músculos de la región ano-rectal

La musculatura estriada ano rectal está constituida por dos grupos musculares; los músculos elevadores del ano y el esfínter externo que producen la contracción voluntaria. El esfínter externo se dispone entorno al esfínter interno como un cilindro de fibras circulares estriadas (ver **Figura 4-8**). El elevador del ano está formado por cuatro músculos estriados con simetría lateral; el iliococcígeo, el pubococcígeo, el isquiococcígeo y el puborectal. (28)

Figura 4-9. Esquema de la circulación arterial del recto y ano (Vista posterior). Imagen tomada de “**Szereszowski, Jaime.** *Anatomía del recto, conducto anal y aparato esfinteriano.* Buenos Aires : Universidad de Buenos Aires (UBA)”. (29)



4.4.2 Vascularización de la región ano-rectal

El aporte arterial del recto y del canal anal se realiza a través de las arterias rectales superior, media e inferior. (Ver **Figura 4-9**)

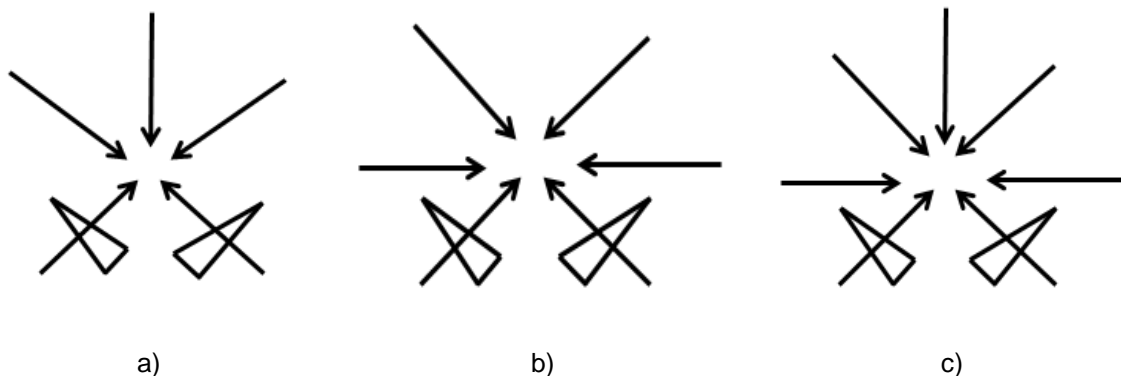
- **La arteria rectal superior**, también llamada arteria hemorroidal superiores un rama de la arteria mesentérica inferior. Al final de la vértebra S3 la arteria superior se divide en dos ramas principales, derecha e izquierda. La rama derecha vasculariza la pared derecha del recto y la rama izquierda vasculariza la pared anterior e izquierda.
- **Las arteria rectales inferiores**, también llamadas arterias hemorroidales inferiores, son ramas de la arteria pudendas internas, ramas a su vez de las arterias iliacas internas. Cruzan la fosa isquiorectal y vascularizan los esfínteres anales, el elevador del ano y la pared de la canal anal.
- **Las arterias rectales mediales**, o arterias hemorroidales medias, solo se encuentran en el 40% de la población. Se originan habitualmente de las arterias hipogástricas o en ocasiones de las arterias pudendas o de las arterias glúteas inferiores y alcanza la pared rectal a nivel del suelo pélvico. (28).

5. Análisis y resultados

Para el desarrollo del presente Trabajo Final de Maestría se tomaron diez imágenes de CT de 10 pacientes con cáncer de próstata en estadio intermedio, esto indica que el PTV está compuesto por el los volúmenes de la próstata, la vesícula seminal y se le adiciona un margen según el médico prescriba. A cada una de las imágenes se le realizó tres planes de tratamiento con técnica conformal 3DCRT en diferentes configuraciones de campos (5, 6, 7 campos de tratamiento cada uno con modificadores del haz ver la **Figura 5-1**).

Para llevar a cabo el respectivo cálculo de la Probabilidad de Control Tumoral sin Complicación en el tejido sano, se desarrolló un algoritmo en en Matlab (R2010a) que permitió aplicar cada uno de los modelos matemáticos de índices radiobiológicos (TCP, NTCP y UTCP) a los histogramas dosis volumen diferenciales de los volúmenes CTV, Recto y Vejiga que salen de las respectivas planeaciones.

Figura 5-1. Configuración de campos de tratamiento y posicionamiento de las cuñas moduladoras del haz de fotones. a) cinco campos. b) seis campos. c) siete campos.

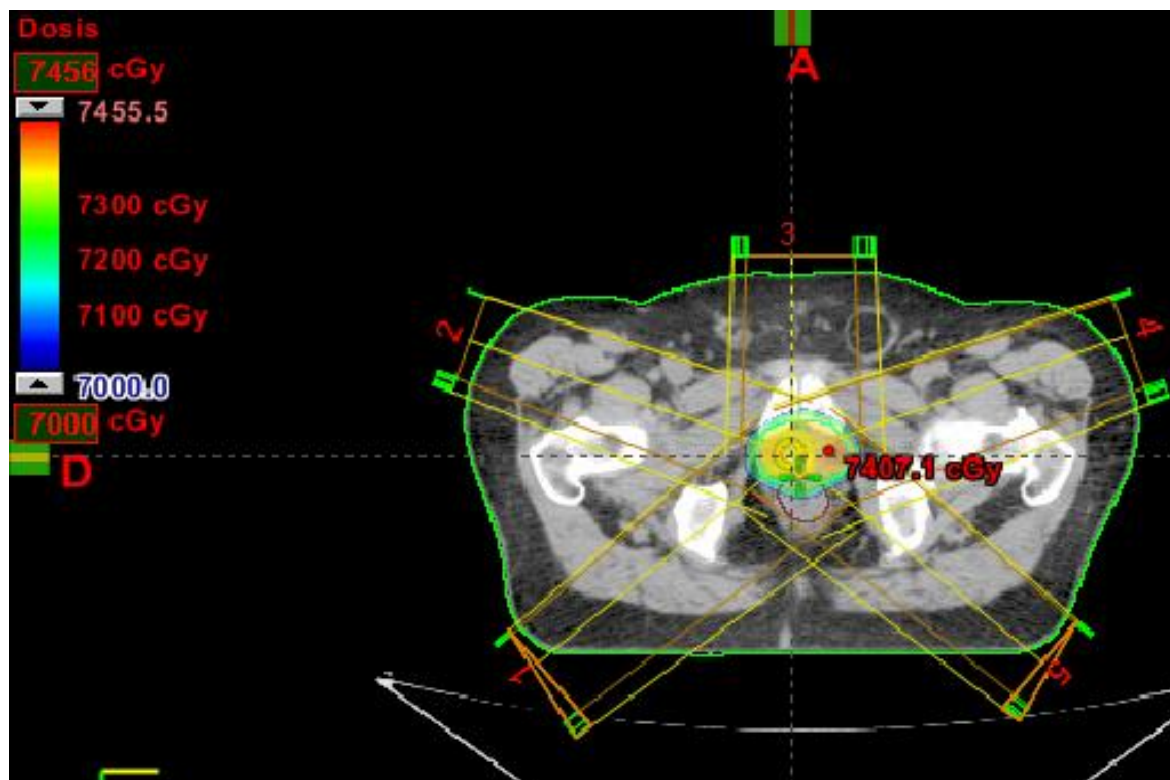


5.1 Planeaciones

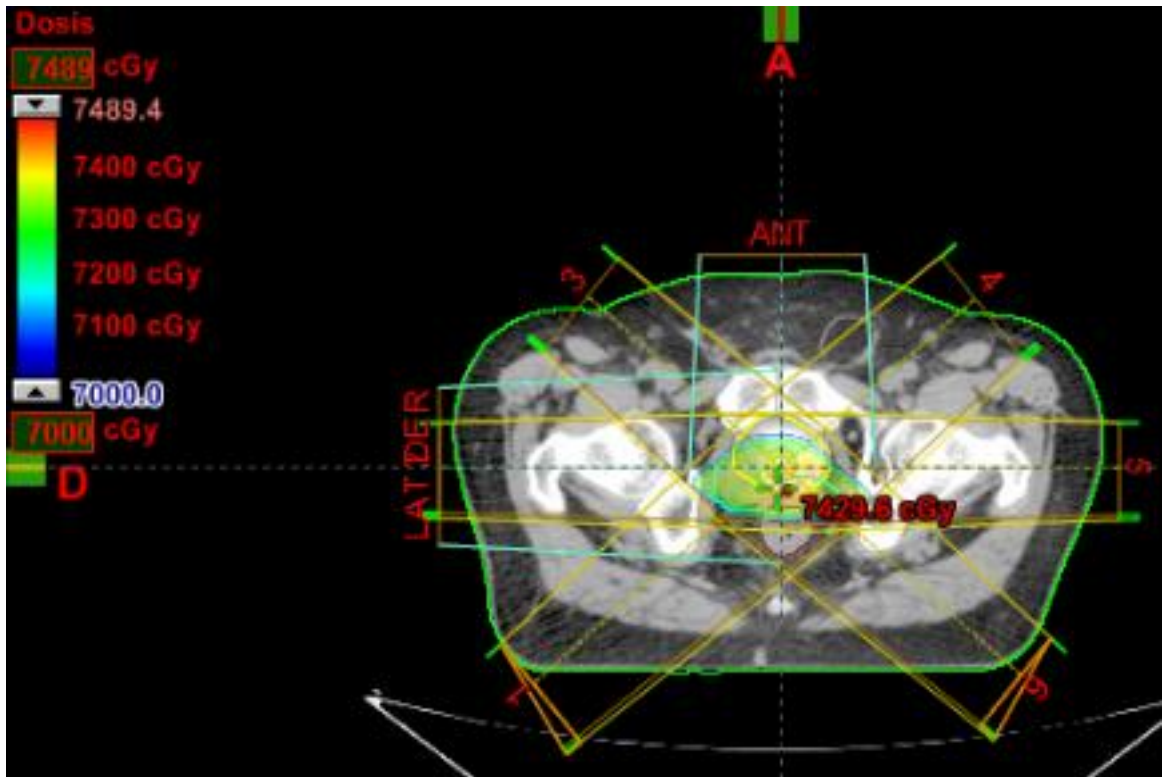
Los planes dosimétricos se realizaron con el TPS Eclipse® de Varian Medical System Versión 11 en la configuración de un acelerador lineal Varian 600C con una energía nominal de 6 MeV en fotones y un sistema de multiláminas de 120 hojas.

Las dosis para los pacientes oscilan entre los 70Gy y los 78Gy dependiendo de las consideraciones tomadas por el médico radioterapeuta. Las planeaciones dosimétricas fueron prescritas a la curva que tuviera la mejor cobertura respetando el gradiente máximo del 12% para cada PTV en cada uno de los pacientes como se muestra desde la **Figura 5-2** y las figuras del **anexo A** para los demás escenarios.

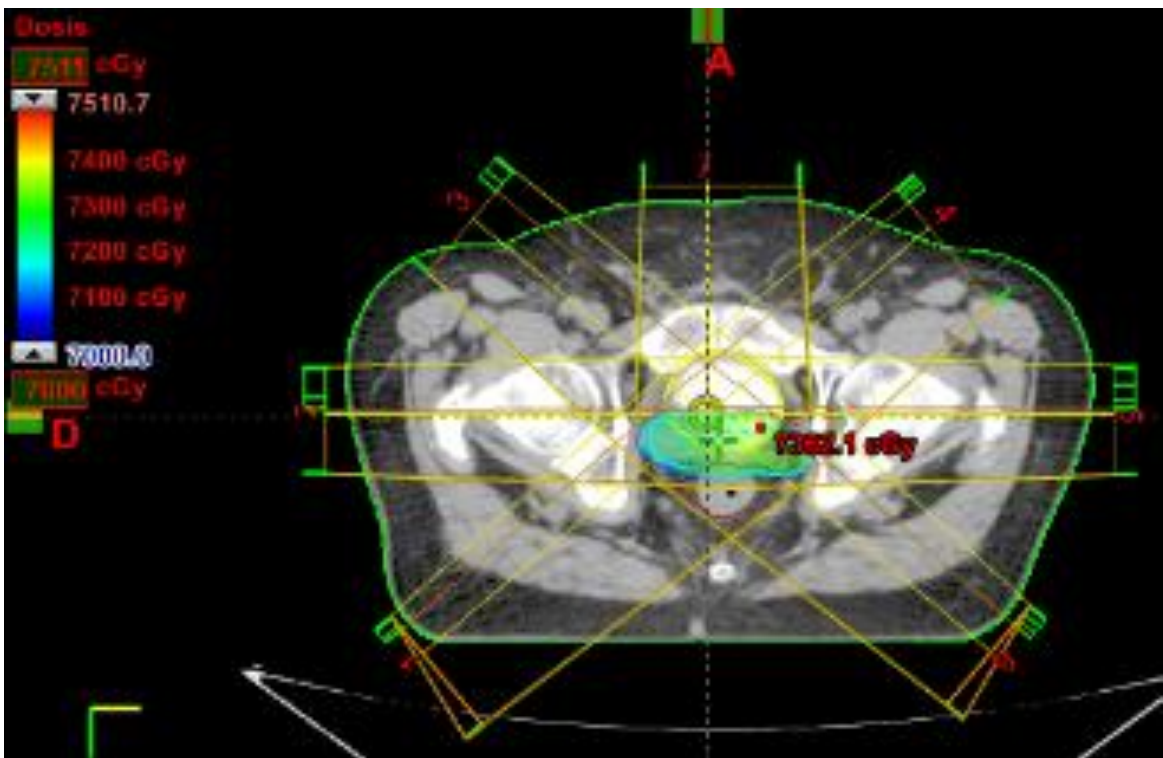
Figura 5-2. Imagen tomada del TPS Eclipse® de Varian Medical System, en donde se observa la distribución de dosis en un corte axial de las imágenes de tomografía computarizada usadas en las planeaciones candidatas para el paciente 1. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.



a)



b)



c)

Se observa que para todas las configuraciones de campos dosimétricos se tiene una distribución de dosis muy homogénea teniendo un gradiente de dosis inferior al 12%, siendo el de mayor gradiente la configuración de 7 campos y el de menor gradiente la configuración de 5 campos, pero la curva de isodosis del 100% intercepta en mayor cantidad al volumen del recto, mientras que en las configuraciones de 6 y 7 campos la curva de isodosis es achatada en la parte del recto conformándose con mayor precisión al volumen del CTV.

5.1.1 Análisis de las distribuciones de dosis de los planes dosimétricos

Se puede observar en la **Figura 5-2** y las figuras del **anexo A**, que:

- Las distribuciones de dosis no son homogéneas como es natural en una planeación con técnica conformal 3DCRT, teniendo un gradiente máximo es del 12%.
- La curva de isodosis del 100% para el plan de 5 campos, en general tienen forma redondeada indicando a primera vista que el recto es irradiado en mayor volumen ya que no tiene una buena conformación al CTV.
- La curva de prescripción para el plan de tratamiento de 6 campos en general, tiene una forma ovalada hacia los lados teniendo una buena conformación en el CTV.
- La curva prescripción para la configuración de 7 campos tiene forma aplanada en la parte posterior conformándose mucho mejor en el CTV, lo cual indica protección al recto y una distribución redondeada hacia adelante del CTV conforme a la anatomía de la vejiga, pero en sí, no se puede diferenciar cuál de los planes dosimétricos es mejor radiobiológicamente hablando.

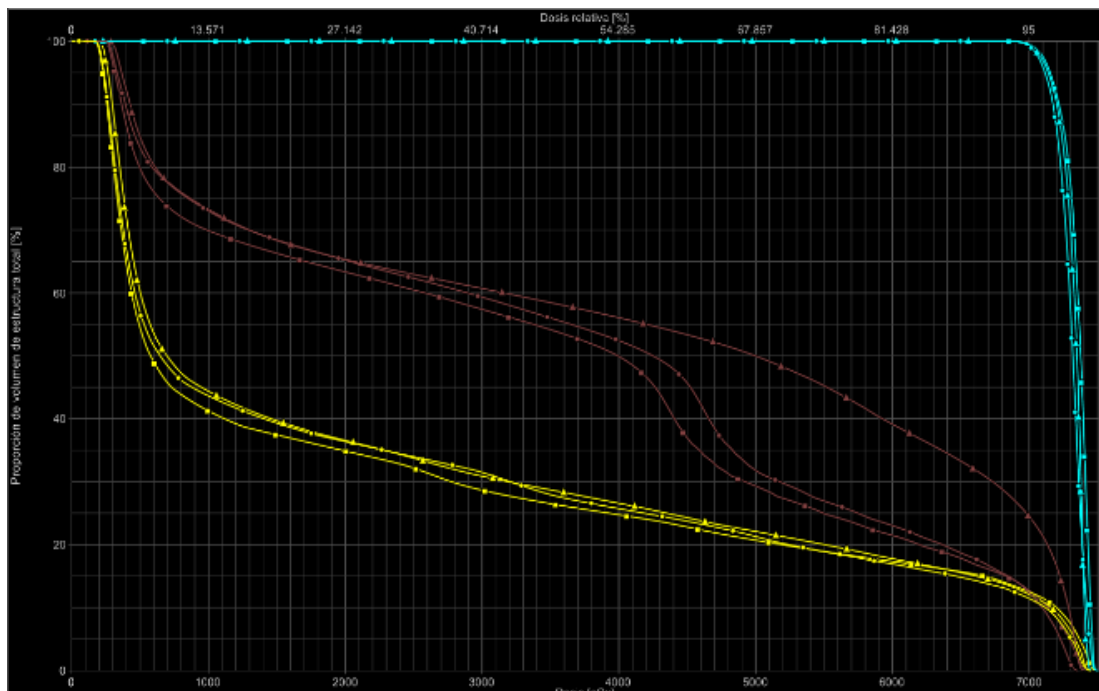
5.2 Histogramas

De las respectivas planeaciones dosimétricas se obtuvieron los histogramas tanto acumulados como diferenciales para cada una de las configuraciones de campos para los 10 pacientes, el aHDV es tomado directamente del TPS Eclipse como se ilustra en la **Figura 5-3 a)** para el paciente 1 y en el **Anexo B** para los demás escenarios. Los dHDV son reconstruidos con el programa Matlab (R2010a) de los datos de salida del TPS

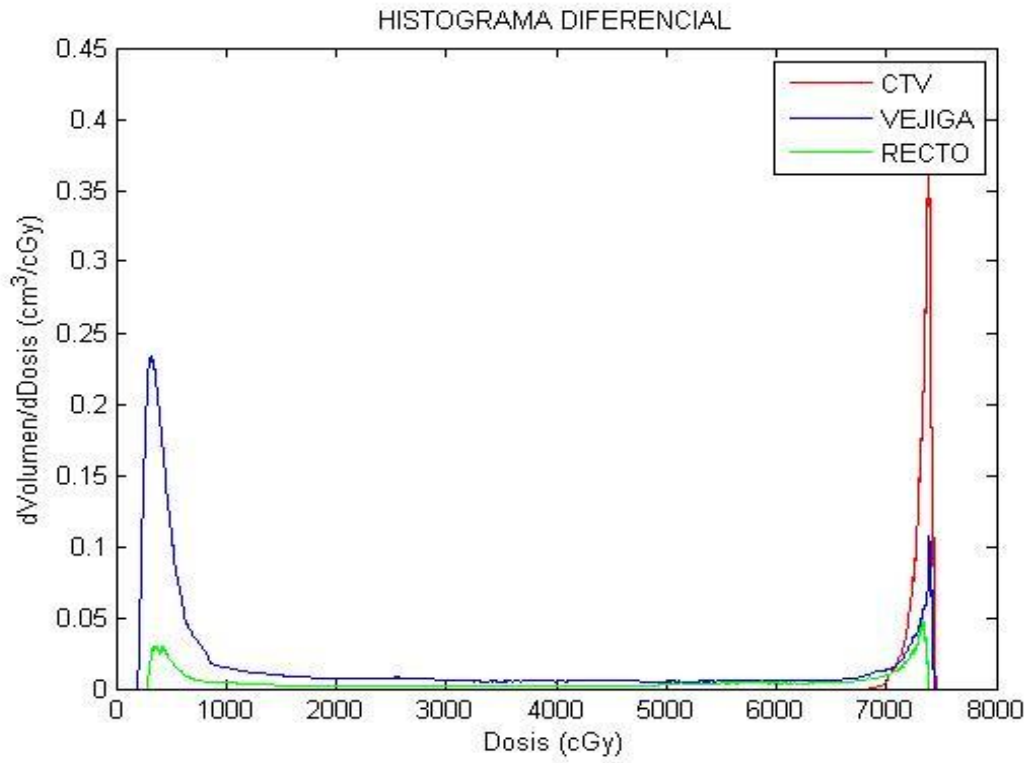
Elipse en su respectiva configuración de campos de radiación como se ilustran en la **Figura 5-3 b), c), d)** y **Anexo B**.

Para la planeación dosimétrica del paciente 1, se obtuvo el aHDV en la **Figura 5-3 a)**, se debe tener en cuenta que las líneas con triángulos corresponden a la configuración de 5 campos de tratamiento, el cuadro a 6 campos de tratamiento y el círculo a siete campos de tratamiento. El color azul marino representa la curva para el CTV, el amarillo representa la vejiga y el marrón representa el recto.

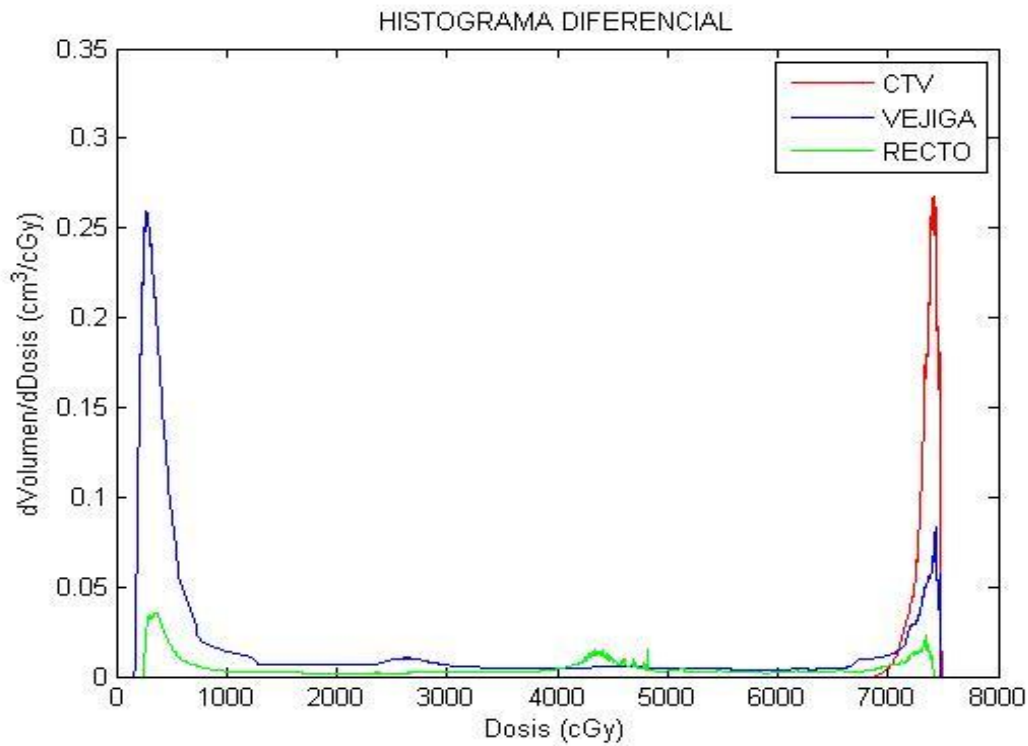
Figura 5-3. a) Histograma acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 4. b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos.



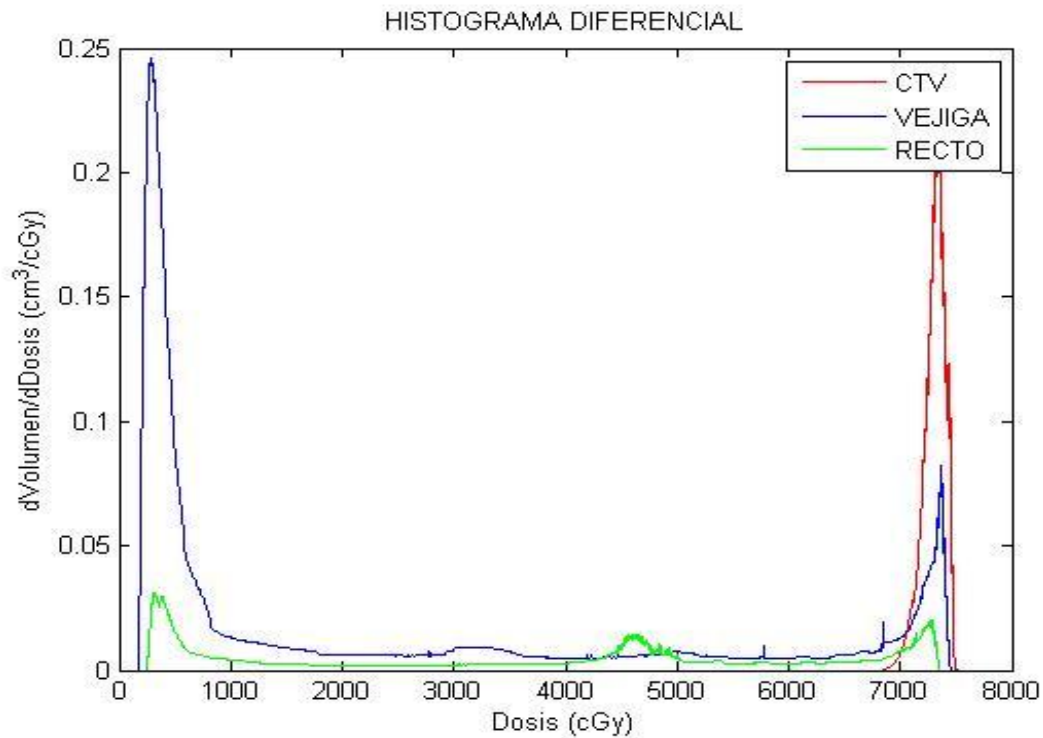
a)



b)



c)



d)

En las **Figura 5-3 b), c), d)**, se observa los dHDVs de los tres volúmenes de referencia (CTV, vejiga y recto), para el CTV representado por la línea roja se observa un pico centrado en los 72Gy lo que nos indica que el CTV tiene un buen cubrimiento con respecto a la dosis prescrita de 70Gy en todas las planeaciones dosimétricas, al no tener picos a dosis bajas se concluye que no se tiene puntos de bajas dosis o “puntos fríos” que conllevaría a una región del volumen con dosis no curativas y la TCP disminuiría sin llegar al objetivo de la radioterapia que es erradicar totalmente las células cancerígenas. Para el volumen de la vejiga (línea de color azul), se observa que tiene un pico de dosis bajas y una pequeña región del volumen con dosis altas, lo que indica es que la parte del volumen recibe dosis que puede ser tolerado por el órgano y no se va a ejercer daños irreparables. Para el recto (línea de color verde), se observa que no tiene picos de dosis pero si un continuo de dosis en pequeña proporción del volumen. Por lo anterior se hace difícil una escogencia de plan dosimétrico adecuado para el paciente.

5.2.1 Análisis de los histogramas Dosis-Volumen

A partir de los aHDVs se obtuvieron los valores de dosis para ver el cubrimiento de los CTVs, y las dosis que recibe cada uno los órganos a riesgo según se presenta en el estudio de Emammi (3) en el cual, el volumen órgano se divide y se tiene en cuenta la dosis que recibe en 1/3, 2/3 y el volumen completo del OAR para que se dé una probabilidad 5% o 50% de complicación a 5 años (TD5/5 y TD50/5), para nuestros órganos de interés los valores se presentan en la **Tabla 5-2**. Adicionalmente, se evalúan los valores de dosis – volumen (constrains) según los presenta Lawrence B *et al* en su artículo del 2010 titulado “*Use of normal tissue complication probability models in the clinic*” (30) en el que se da una tasa de toxicidad.

Tabla 5-1. Tolerancia del tejido normal (vejiga y recto) a irradiaciones terapéuticas. Extraído del artículo “Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation”. Emami, B., Lyman y A Brown. 1991, Radiation Oncology Biol. Phys, Vol. 21, págs. 109-122.

Órgano	TD 5 / 5			TD 50 / 5			Endpoint
	1/3	2/3	1	1/3	2/3	1	
Vejiga	N.A.	80	65	N.A.	85	80	Contractura, pérdida de volumen
Recto	Volumen 100 cm ³ no hay efecto		60	Volumen 100 cm ³ no hay efecto		80	Proctitis severa/ necrosis/ fistula/ estenosis

Tabla 5-2. Valores de dosis – Volumen (constrains) para la vejiga y recto, extraídos del artículo “Use of normal tissue complication probability models in the clinic”. Lawrence B, Marks. 3, 2010, Radiotherapy and Oncology, Vol. 76, págs. S10 - S19.

Órgano	Endpoint	Parámetro dosis (Gy) / volumen (%)	Tasa %
Vejiga	Grado ≥ 3 toxicidad rectal final	V65 ≤ 50%	<6
		V70 ≤ 35%	
		V75 ≤ 25%	
Recto	Grado ≥ 2 toxicidad rectal final	V50 < 50%	<15
	Grado ≥ 3 toxicidad rectal final	V60 < 60%	<10
		V70 < 70%	

- **Paciente 1:**

El cubrimiento de dosis para el CTV es del 100% de la dosis prescrita en todas la planeaciones dosimétricas, sin tener alguna diferencia marcada en el histograma. A continuación se presenta el valor de la dosis para ciertos valores específicos de volumen a partir del HDV Acumulativo en cada uno de los órganos a riesgo como son la vejiga y el recto:

Tabla 5-3. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 1 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (Gy)				Recto (Gy)			
	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1
5	74	32	5	2	74	67	31.5	3.5
6	74	28	4	2	73	49	26	3
7	74	32	4.5	2	74	51.5	29.5	3

Comparando los valores de dosis presentado en la **Tabla 5-4** con los encontrados en la **Tabla 5-1** del estudio de Emammi y Lyman (3), se observa que las planeaciones dosimétricas para cada una de las configuraciones de campos encuentran por debajo de los valores de dosis para tener una probabilidad complicación del 5% a 5 años en cada uno de los órganos.

Tabla 5-4. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 1 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (cm^3)				Recto (cm^3)			
	$D_{max}(Gy)$	V_{75}	V_{70}	V_{65}	$D_{max}(Gy)$	V_{70}	V_{60}	V_{50}
5	74	12	17	27	74	25	17	70
6	74	12	17	25	73	12	17	50
7	74	12	17	26	74	12	17	53

Según los valores de límite de dosis presentados por Lawrence en su artículo (30) en el que resume los valores del QUANTEC se tiene una toxicidad inferior del 6% en vejiga para todas las configuraciones de las planeaciones dosimétricas. Para el recto, los

valores de dosis están por debajo de los presentados en la **Tabla 5-2**, obteniendo una probabilidad menor del 15% para una toxicidad menos a grado 2.

5.3 Algoritmo de cálculo

Se realizaron tres algoritmos para calcular los índices TCP, NTCP y UTCP, llamado **Indices.m**, **indice2.m** e **Indices3.m** respectivamente, los cuales son alimentados por los histogramas dosis volumen y parámetros radiobiológicos específicos de los tejidos a tratar, para ello se utilizó el software MATLAB®.

Para el cálculo de la TCP no se tuvo en cuenta de la desviación del parámetro alfa como se presenta en la ecuación de Webb-Nahum (3-25), por consiguiente se programó la ecuación (5-1), en donde se considera que todos los individuos tiene el mismo parámetro alfa para cada uno de los órganos:

$$TCP = \prod_{i=1}^n e^{-\rho_{cl} V_i e^{-\alpha D_i \left(1 + \frac{1}{\alpha/\beta} d_i\right)}} \quad (5-1)$$

Para el cálculo de la NTCP se programó la ecuación (3-27), para el cálculo del volumen efectivo v_{eff} se programó las ecuaciones (3-31) y (3-32) y para el cálculo del parámetro t se programó la ecuación (3-33) como se presenta en la sección 3.8.1., donde se describe el modelo de Lyman y la sección 3.8.2., en donde se describe el modelo de Lyman-Kurtcher-Burman.

Para el cálculo de la UTCP se programó la ecuación (3-35), tomando como datos de entrada los valores encontrados para la TCP y la NTCP y los valores obtenidos de la ecuación (3-36) con las condiciones de penalidad establecidas.

Los histogramas se exportaron desde el sistema de planeación ECLIPSE de Varian Medical System en formato ASCII. Las líneas de los algoritmos para calcular la TCP, NTCP y UTCP se muestran en los anexos F, G y H

La validación de los algoritmos **Indices.m**, **indice2.m** e **Indices3.m** para el cálculo la TCP, NTCP y la UTCP respectivamente, se usó el programa ALVIREO TARGET, el cual

corre con un número limitado de datos de entrada, para ello se redujo la matriz del HDV del paciente 1 y se obtuvieron los valores que se presentan en la **Tabla 5-5**.

Tabla 5-5. Valores comparativos de los índices radiobiológicos usando el programa Alvireo Target para el paciente 1

ÍNDICE	ALVIREO TARGET	ALGORITMOS EN MATLAB	ERROR %
TCP	1	1	0
NTCP VEJIGA	1.58E-07	1.63E-07	3.1646
NTCP RECTO	0.0802	0.0828	3.2419
UTCP	0.5584	0.5376	3.7249

El valor del error porcentual encontrado para cada índice se acepta ya que el programa de Alvireo Target utiliza en su algoritmo los mismos modelos radiobiológicos con consideraciones que no se especifican en el algoritmo.

5.4 Cálculo de los índices radiobiológicos

- **TCP:** Para el cálculo de la TCP se entraron los datos que se muestran en **Tabla 5-6**, los cuales corresponden al tejido tumoral adenocarcinoma de próstata en el algoritmo presentado en el **anexo F**:

Tabla 5-6. Variables de entrada para el cálculo de la TCP de cada uno de los planes dosimétricos.

Variable	Entrada
Alfa	$0,31Gy^{-1}$
Beta	$0,103Gy^{-2}$
Densidad clonógena tumoral	$1 \times 10^8 \text{células}/cm^3$
Volumen tumoral	Suma de volúmenes de cada bin del HDV
Factor de repoblación tumoral	$0,075 Gy/día$
Numero de fracciones	La de cada plan dosimétrico
Tamaño de la fracción	$2Gy$

- **NTCP:**

Con base en la ecuación (3-27) y los parámetros de entrada como se observa en la **Tabla 5-7** para cada uno de los órganos a riesgo, se ingresaron en el algoritmo presentado en el **anexo G**.

Tabla 5-7. Parámetros publicados por Burman (21) y (31) para los órganos de interés. Variables de entrada para el cálculo de la NTCP.

Variable	Vejiga	Recto
m	0.11	0.15
n	0.5	0.12
TD ₅₀ (1)	80Gy	80Gy

• **UTCP:**

Con base en las ecuaciones (3-35) y (3-36), incluyendo los parámetros de entrada P_a y P_c presentados en la **Tabla 5-8** que recomienda el Dr. Amadeo Wals en su programa ALBIREO TARGET, se calculó la UTCP.

Tabla 5-8. Variables de entrada para el cálculo de la UTCP de cada uno de los planes dosimétricos. Datos tomados del programa Albireo Target.

Variable	Vejiga	Recto
P_a	0.05	0.05
P_c	0.1	0.15

Los índices radiobiológicos TCP, NTCP y la UTCP calculados a partir de los algoritmos de cálculo para el paciente 1 se presenta a continuación en la **Tabla 5-9**, mientras que para el resto de pacientes, se presentan en el **anexo D**.

Tabla 5-9. Índices radiobiológicos de cada uno de los planes dosimétricos a partir de los HDV's para el paciente 1.

VOLUMEN	5 campos		6 campos		7 campos	
	TCP	NTCP	TCP	NTCP	TCP	NTCP
CTV	1		1		1	
VEJIGA		1.63E-07		1.03E-07		1.18E-07
RECTO		0.0828		0.0399		0.0401
UTCP	0.5376		0.8404		0.8396	

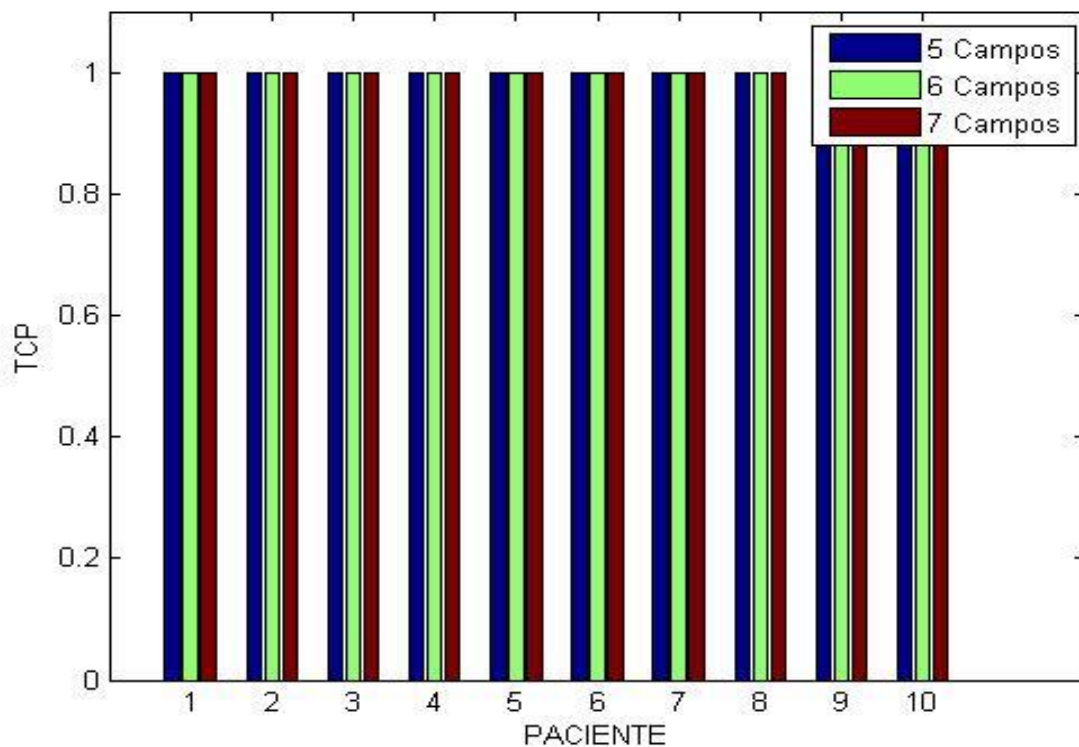
Se puede observar que el valor para la TCP para todos los campos dosimétricos es 1 lo que nos indica una alta probabilidad para el control tumoral del CTV, para la NTCP y la

UTCP se tienen diferentes valores los cuales muestran la diferencia de los planes dosimétricos y se concluye que la mejor planeación dosimétrica es de la configuración de 6 campos. Así mismo, con respecto a las tablas de valores de los índices radiobiológicos del **anexo D** se encuentran diferencias en los valores de los índices radiobiológicos en cada uno de los planes dosimétricos.

5.4.1 Análisis de los índices radiobiológicos

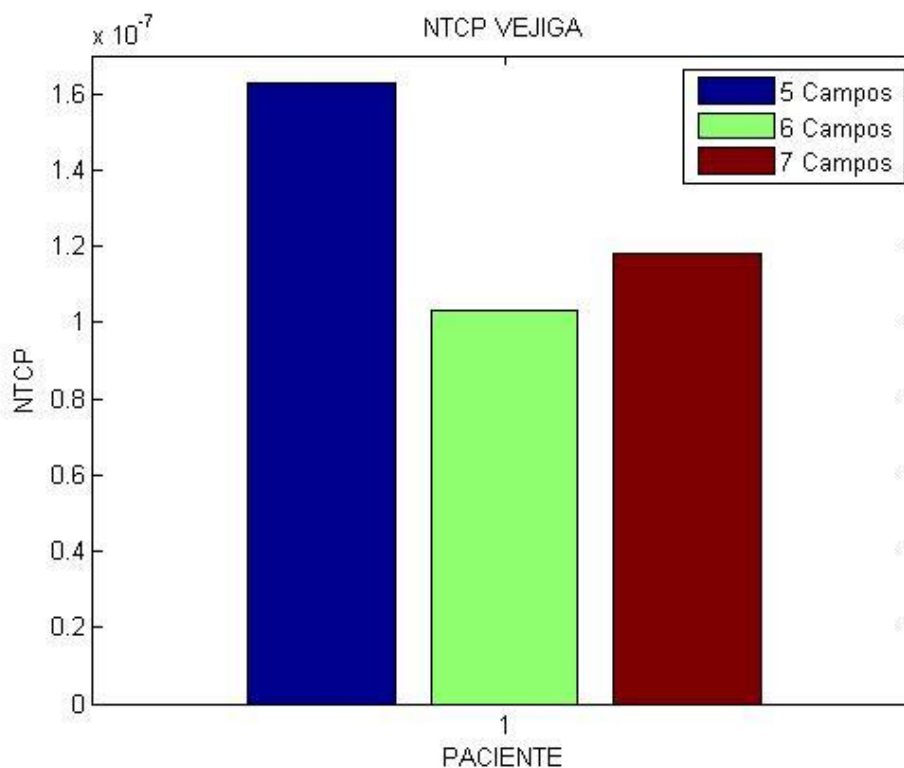
A partir de los resultados obtenidos usando el algoritmo **Indices1.m** en el cálculo de la TCP a partir de los dHDV, podemos observar en la **Figura 5-4** que todos los planes dosimétricos tiene una TCP máxima, lo que nos indica que no hay diferencias entre las configuraciones de campos dosimétricos y que la dosis prescritas tiene un resultado curativo.

Figura 5-4. Histograma comparativo de las probabilidades de control tumoral (TCP) para cada paciente cada una de las configuraciones de campos.

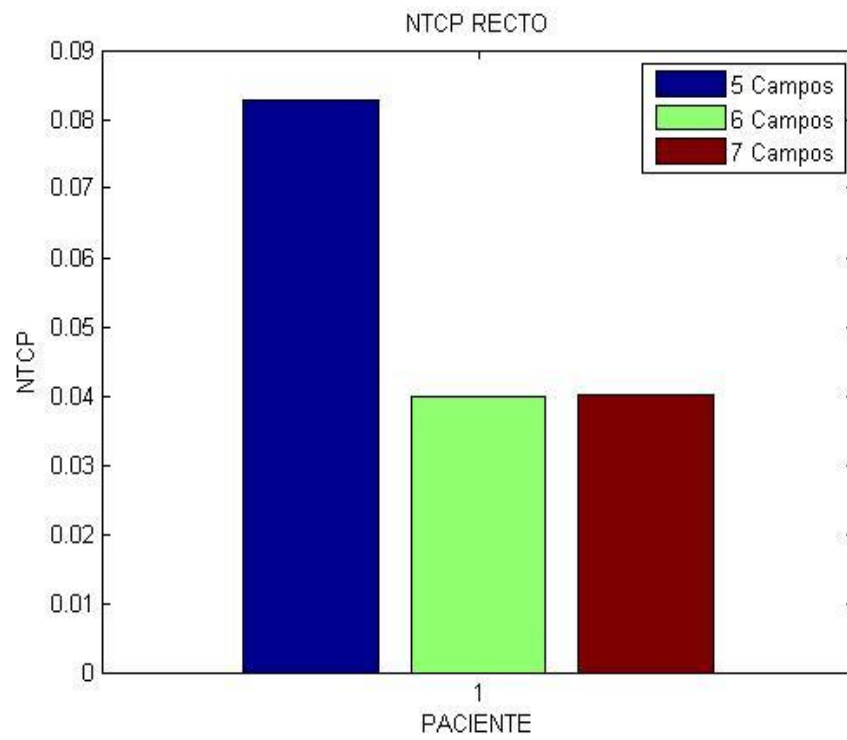


Los histogramas comparativos individuales para la NTCP en vejiga y recto en cada una de las configuraciones de campos dosimétricos se presentan en la **Figura 5-5** y **Figura 5-5**. En cada uno de los casos se observan diferencias pero no se observa una configuración estándar para obtener la menor NTCP en Vejiga. Adicionalmente, se observa que para el paciente 10 se tiene una mayor probabilidad de complicación con respecto a los demás casos de los pacientes.

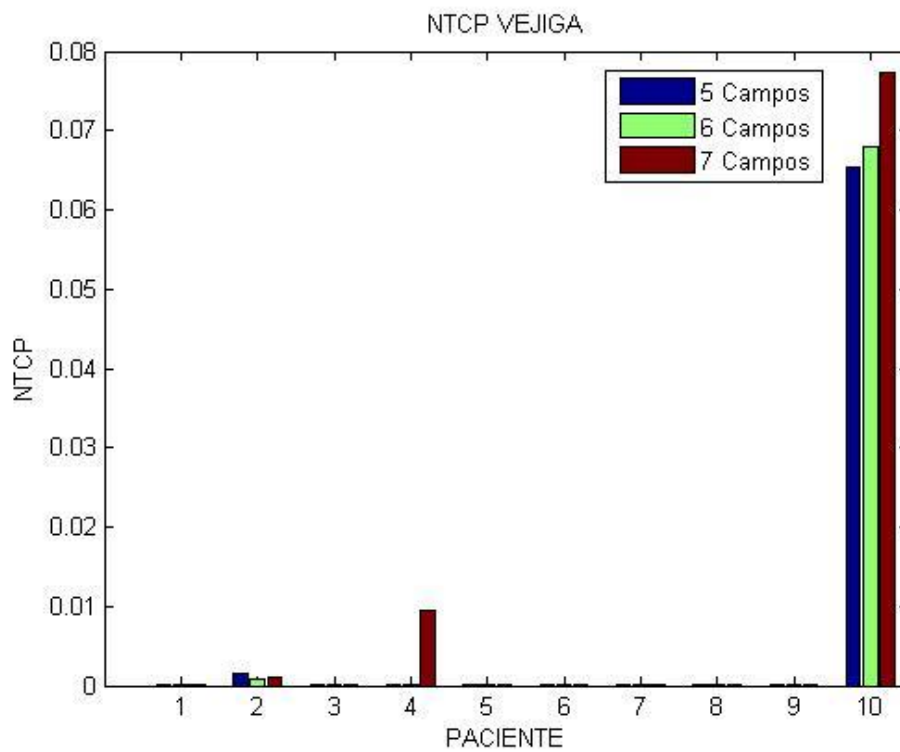
Figura 5-5. a) y b) Histogramas individuales comparativos de la NTCP en vejiga y recto respectivamente para el paciente 1. c) y d) histograma comparativo para todos los pacientes de vejiga y recto respectivamente



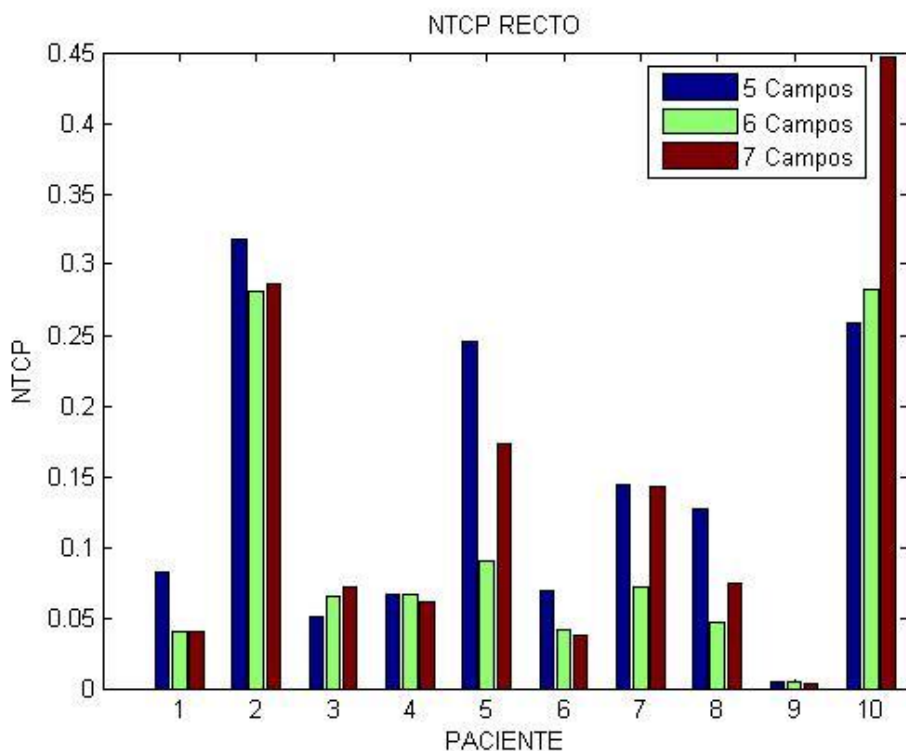
a)



b)



c)

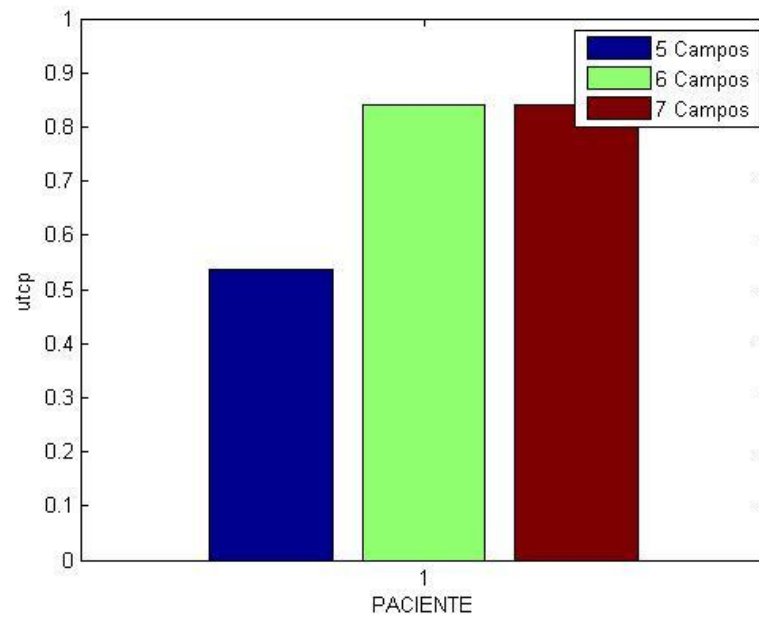


d)

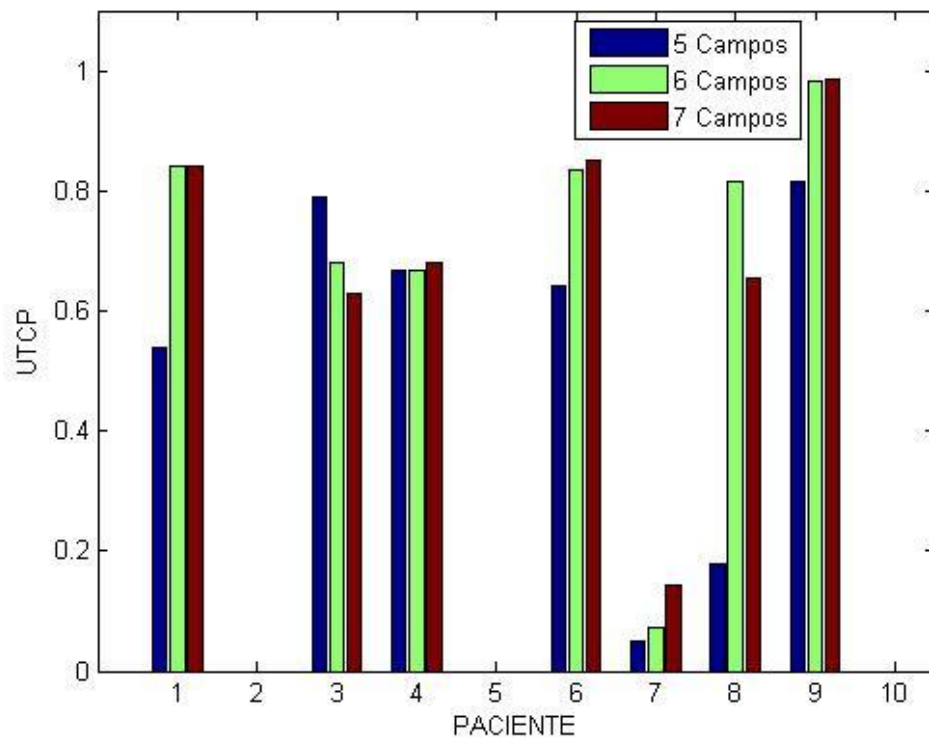
En el caso individual del paciente 1 se observa que para la configuración de 5 campos dosimétricos se presenta mayor probabilidad de complicación en los dos órganos a riesgo, mientras que la probabilidad más baja para la vejiga es con la configuración de 6 campos y para recto los campos 6 y 7 presentan probabilidad de complicación similar. Para el **Anexo E** y los histogramas comparativos generales de la **Figura 5-6 c) y d)** en donde se presentan los histogramas para cada uno de los pacientes, se observan diferencias pero no se puede destacar una configuración estándar para obtener la menor NTCP en recto y vejiga.

A partir de los resultados de la TCP y la NTCP, se calculó en el programa **índices.3** la UTCP, se puede observar en la **Figura 5-6 a) y b)** una diferencia en el valor de la UTCP para cada uno de los pacientes con lo que se puede decidir cuál planeación dosimétrica en cada paciente es mejor facilitando la elección.

Figura 5-6. Histograma comparativo de las probabilidades de control tumoral sin complicación (UTCP), a) para el paciente 1. b) Comparativo general con todos los pacientes.



a)



b)

En el caso individual del histograma del paciente 1, se observa que la configuración de 5 campos tiene menor probabilidad de control tumoral sin daño a los tejidos sanos. Las configuraciones de 6 y 7 campos presentan un valor para la UTCP similar en ambos casos. Para el histograma comparativo general se observa que para los planes dosimétricos del paciente 2, 5 y 10 se tiene un valor cero (0) en la UTCP, esto indica que los valores de NTCP en algunos de los órganos está por encima del valor para la penalidad. En las demás planeaciones no se tiene una configuración estándar para obtener una mejor UTCP, lo que en el uso clínico conlleva a realizar planeaciones personalizadas y no tener un protocolo limitado de campos dosimétricos.

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1 Conclusiones

- En este trabajo se analizaron radiobiológicamente 30 planeaciones dosimétricas (3 por paciente) de cáncer de próstata y en diferentes configuraciones de campos en la técnica de tratamiento 3DCRT., donde se calculó la probabilidad de control tumoral (TCP), la probabilidad de complicación del tejido sano o normal (NTCP) y la probabilidad de control tumoral sin complicaciones (UTCP).
- Para el análisis de los índices radiobiológicos se usaron tres algoritmos de cálculo llamados *índices1.m*, *indices2.m*, *indices3.m*, respectivamente. Los modelos matemáticos aplicados fueron el modelo de Poisson para el cálculo de la TCP donde incorpora el modelo Lineal Cuadrático (LQ) y la relación α/β para el tumor, el modelo de Lyman-Kurcher-Burman para la NTCP donde se considera la Distribución de Probabilidad Normal, la TD_{50} y la fracción del volumen irradiado. Para la UTCP se usó modelo de la función objetivo según la complicación del órgano, presentado por Mohan y colaboradores (1).
- Los algoritmos usados para la cálculo de la TCP, NTCP y a UTCP se validaron, obteniendo un error porcentual para la NTCP y UTCP no mayor al 5%, el valor del error porcentual encontrado para cada índice se acepta ya que el programa de Alvireo Target utiliza en su algoritmo los mismos modelos radiobiológicos con consideraciones que no se especifican en el algoritmo.

- A partir de los valores de la TCP se evidencia que las dosis prescritas por el medico radioterapeuta son dosis curativas para todos los planes dosimétricos.
- Con respecto a las configuraciones de campos no se puede especificar cuál de las tres configuraciones aplicados en los planes dosimétricos en la técnica conformada 3DCRT, tiene mejor probabilidad de control tumoral sin complicación (UTCP) ya que depende la anatomía del paciente y la experiencia del Físico Médico, esto conlleva a realizar planeaciones personalizadas y no tener un protocolo limitado de campos dosimétricos en la práctica clínica
- En la UTCP calculada para los pacientes 2, 5 y 10 se obtuvo un valor de cero, esto indica que la probabilidad de complicación en tejido sano (NTCP) es muy alta comparada al parámetro P_c en alguno o en todos los órganos a riesgo, ya que el valor C_i toma el valor de cero según las consideraciones planteadas.

6.2 Recomendaciones

Se recomienda en estudios posteriores la comparación entre modelos radiobiológicos para calcular la NTCP como son: el modelo de Lyman Kutcher Burman (LKB) presentado en este trabajo, el modelo de Källman que considera el órgano como un conjunto de sub unidades funcionales y utiliza el factor γ que corresponde a la pendiente de la curva de la gráfica dosis respuesta del tejido en cuestión. El modelo logístico de Niemierko, considera en que la probabilidad de complicación tejido sano tiene un parámetro k que está relacionado con el modelo de LKB y así poder evaluar y analizar cada uno para poder llegar a un consenso de cual se acerca a los resultados clínicos conocidos ya que en ciertos estudios vemos que cada autor tiene unos resultados diferentes, también ver ventajas y desventajas de cada uno de los modelos.

Otro aspecto que se puede analizar en posteriores estudios es mirar cual es la dosis mínima para cada uno de los tumores a partir de la TCP haciendo un ajuste a los parámetros radiobiológicos y compararlos entre modelos. Adicionalmente, se puede analizar nuevas técnicas de tratamiento como la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT sus siglas en inglés) e incluir las correcciones del caso.

Bibliografía

1. *Clinically relevant optimization of 3D conformal treatments.* **Mohan, R y Mageras, G. S.** 933, s.l. : Medical Physics, 1992, Vol. 19.
2. *Optimization of radiation therapy, III: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms.* **Lyman, John T. y Wolbarst, Anthony B.** 1987, Radiation Oncology Biol. Phys, Vol. 13, págs. 103-109.
3. *Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation.* **Emami, B., Lyman y A Brown.** 1991, Radiation Oncology Biol. Phys, Vol. 21, págs. 109-122.
4. *Differences in delineation guidelines for head and neck cancer result in inconsistent reported dose and corresponding NTCP.* **Brouwer, Charlotte L, Steenbakkers, Roel J.H.M. y Gort, Elske.** 2014, Radiotherapy and Oncology, Vol. 111, págs. 148 - 152.
5. *Normal tissue complication probability (NTCP) parameters for breast fibrosis: Pooled results from two randomised trials.* **Emma Harris, y otros, y otros.** 2014, Radiotherapy and Oncology, Vol. 108, págs. 293 - 298.
6. *Biological mechanisms of normal tissue damage: Importance for the design of NTCP models.* **Trott, Klaus-Rüdiger, y otros, y otros.** 2012, Radiotherapy and Oncology, Vol. 105, págs. 79 - 85.
7. *Optimizing the parameters of the Lyman–Kutcher–Burman, Källman, and Logit + EUD models for the rectum – a comparison between normal tissue complication probability and clinical data.* **Trojková, Darina, Libor Judas y Tomáš Trojek.** 2014, Radiation Physics and Chemistry , Vol. 104, págs. 279 - 282.
8. **IAEA.** *Aspectos físicos de la garantía de calidad en radioterapia: Protocolo de control de calidad.* Viena : OIEA, 2000. ISSN 1011-4289 .
9. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy.* **ICRU-50.** 1993, International Commission on Radiation Units and Measurements, págs. Technical Report 50.
10. —. **ICRU-62.** 1999, International Commission on Radiation Units and Measurements, págs. Technical Report 62.

11. *American association of physicists in medicine radiation therapy committee task group 53: quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning.* **Fraass, B., y otros, y otros.** 1998, Med Phys, págs. 1773-1829.
12. *Conformity index: A review.* **Feuvret, L., y otros, y otros.** 2006, Radiation Oncology Biol. Phys, Vol. 64(2), págs. 333–342.
13. **Plazas, Maria Cristina.** Notas de clase Radiobiología. 2010.
14. *Action of X-ray on mammalian cells.* **Puck, T y Marcus, P.** 6. EN: GAYARRE, M. 1994. Manual de Radiología Clínica. Mosby/Doyma Libros. Barcelona. : . J. Exp. Med. 103: 653-666,, 1956, J Exp Med, Vol. 103, págs. 653-666.
15. *Evaluación el efecto de la hipoxia en la supervivencia de células tumorales y endoteliales sometidas a radiaciones ionizantes.* **Agudelo, A., y otros, y otros.** 2013., IRPA, págs. 15-19.
16. *Equivalent total doses for different fractionation schemes, based on the linear quadratic model.* **Muller, Runkel, R. y Vijayakumar, S.** 1991, Radiology, Vol. 179(2), págs. 573-577.
17. *Dose-rate effects in targeted radiotherapy.* **Dale, R. G.** 1996, Phys Med Biol, Vol. 41, págs. 1871-1884.
18. **López, Juan C.** *Modelling and optimization in radiotherapy.* Madrid : Complutense University of Madrid, 2010.
19. **Menchón, Silvia A.** *Modelado de las diversas etapas del crecimiento del cáncer y de algunas terapias antitumorales.* Córdoba : Universidad Nacional De Córdoba, 2007.
20. *Tumour control probability modelling: Basic principles and applications in treatment planning.* **Nahum , A. E. y Sanchez Nieto, B.** 2001, Physica Medica, Vol. 17 (2), págs. 13-23.
21. *Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function.* **Burman, C., y otros, y otros.** 1991, Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 21, págs. 123-135.
22. **Bront, Federico J.** *Valoración de tratamientos radiantes mediante el programa ALBIREO TARGET.* Tesis Maestría (Física Médica) Bariloche : Instituto Balseiro, 2011.
23. *Revisión de la anatomía de la pelvis con TC y RM.* **Cabrejas Morales, R., y otros, y otros.** 2012, SERAM, págs. 1-55.
24. **Giraldo Román, Andrés Felipe.** *Análisis en imágenes de resonancia magnética pesadas por difusión.* Bogotá : UN, 2013.
25. **AECC.** Asociación Española Contra el Cáncer. www.aecc.es. [En línea] 12 de 04 de 2011. [Citado el: 2 de 05 de 2015.]

<https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/CANCERDEVEJIGA/Paginas/anatomia.aspx>.

26. **Guyton, Artur C. y Hall, John E.** *Tratado de fisiología médica*. 11. Mississipi : Elsevier, 2006.

27. **LaparoscopiaBilbao.** *LaparoscopiaBilbao*. *LaparoscopiaBilbao*. [En línea] 18 de 07 de 2014. [Citado el: 03 de 05 de 2015.] <http://www.laparoscopiabilbao.com/cancer-directo.html>.

28. **Fernandez Fraga, Xose Luis.** *Fisiopatología anorectal*. Barcelona : Universidad Autónoma de Barcelona, 2005.

29. **Szereszewski, Jaime.** *Anatomía del recto, conducto anal y aparato esfinteriano*. Buenos Aires : Universidad de Buenos Aires (UBA).

30. *Use of normal tissue complication probability models in the clinic*. **Lawrence B, Marks.** 3, 2010, *Radiotherapy and Oncology*, Vol. 76, págs. S10 - S19.

31. *Parameters for the Lyman Kutcher Burman (LKB) model of Normal Tissue Complication Probability (NTCP) for specific rectal complications observed in clinical practise*. **Guillford, Sarah L, Patridge, Mike y Sydes, Matthew R.** 102, 2012, *Radiotherapy and Oncology*, págs. 347 - 351.

32. **Koussi, Evanthia.** *Evaluation of dose-response models and determination of several radiobiological parameters*. Patras : University of Patras, 2007.

33. **John, H. Elford. y Cunningham, J. Robert.** *The physics of radiology*. 4. Springfield : Charles C Thomas, 1983.

34. **Khan, Faiz M.** *The physics of radiation therapy*. 3. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

35. *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An introduction to the scientific issues*. **Bentzen, Soren M., Louis S. Constine y Joseph O. Deasy.** 2010, *International Journal of Radiation Oncology. Biol. Phys.*, Vol. 76, págs. S3-S9.

36. *Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with critical element architecture*. **Niemierko, A. y Goitein, Michael .** 1991, *Rad. Onc.*, Vol. 20, págs. 166-176.

37. *Dose-Volume Histograms*. **Drzymala, R. E. , y otros, y otros.** 1991, *Biol. Phys.*, Vol. 21, págs. 71-78.

38. **Murcia, Gabriel M.** *Caracterización física y dosimétrica de un sistema DMLC para uso en radioterapia de intensidad modulada*. Tesis Maestría (Física Médica) Bogotá : Universidad Nacional de Colombia, 2010.

A. Anexo

Imágenes de las distribuciones de dosis en los cortes transversales más representativos de las imágenes de tomografía computacional, obtenidos de las planeaciones dosimétricas realizadas del sistema de planeación TPS Eclipse® de Varian Medical System Versión 11, para los pacientes 2 al 10:

Figura 6-1. Corte axial más representativo de las planeaciones candidatas para el paciente 2. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.

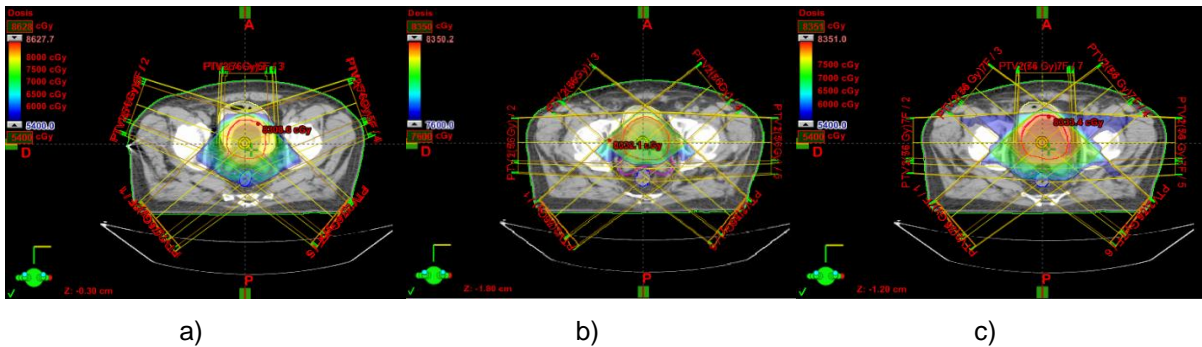


Figura 6-2. Corte axial más representativo de las planeaciones candidatas para el paciente 3. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.

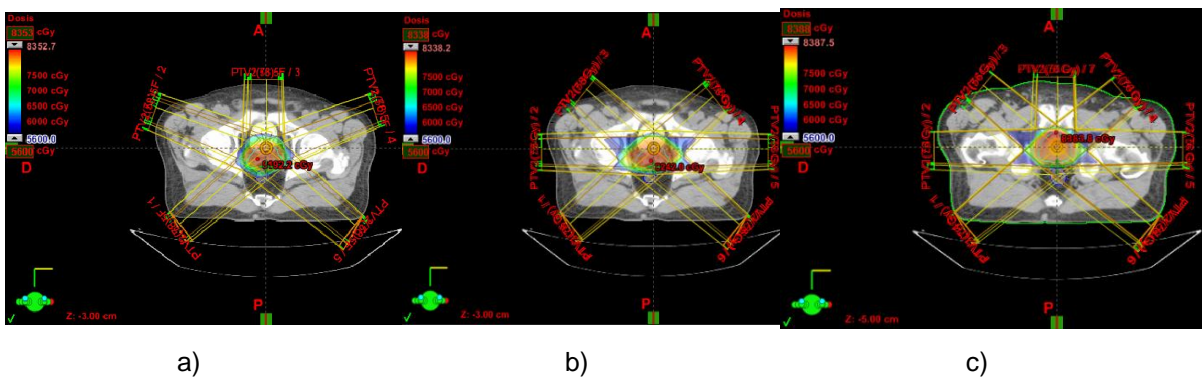


Figura 6-3. Corte axial más representativo de las planeaciones candidatas para el paciente 4. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.

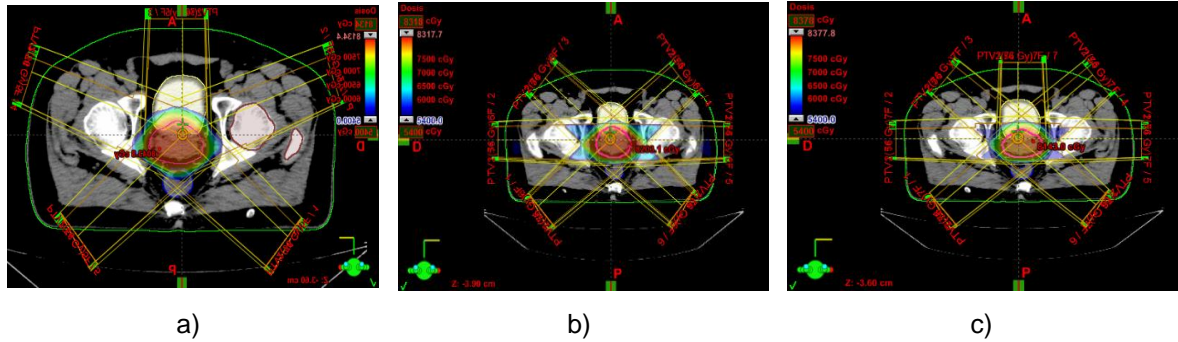


Figura 6-4. Corte axial más representativo de las planeaciones candidatas para el paciente 5. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.

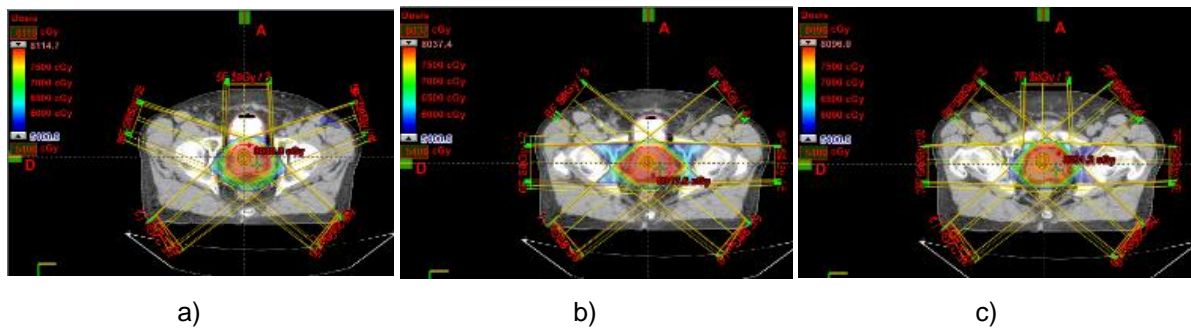


Figura 6-5. Corte axial más representativo de las planeaciones candidatas para el paciente 6. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.

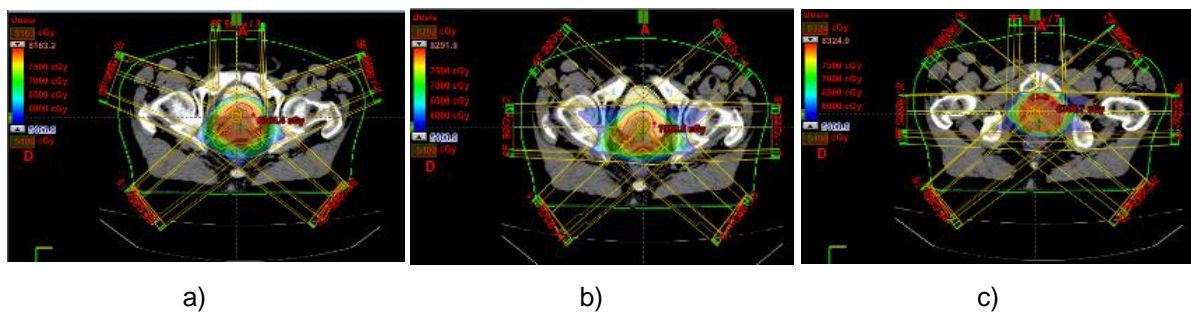


Figura 6-6. Corte axial más representativo de las planeaciones candidatas para el paciente 7. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.

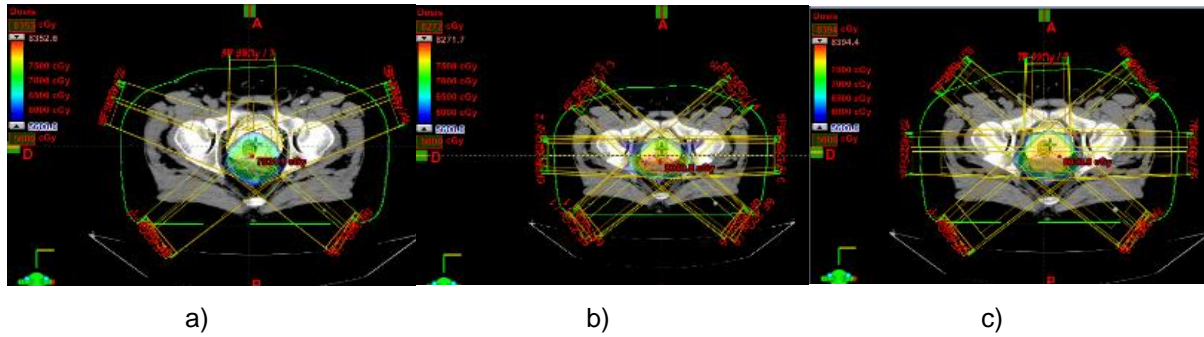


Figura 6-7. Corte axial más representativo de las planeaciones candidatas para el paciente 8. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.

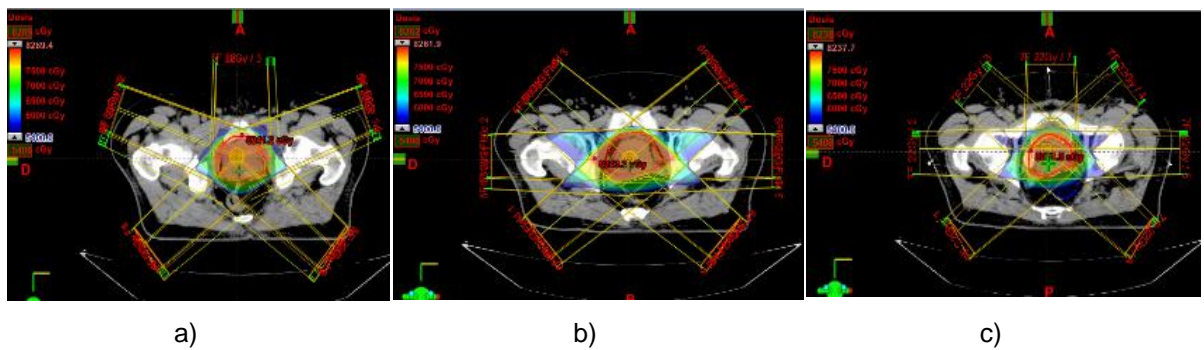


Figura 6-8. Corte axial más representativo de las planeaciones candidatas para el paciente 9. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.

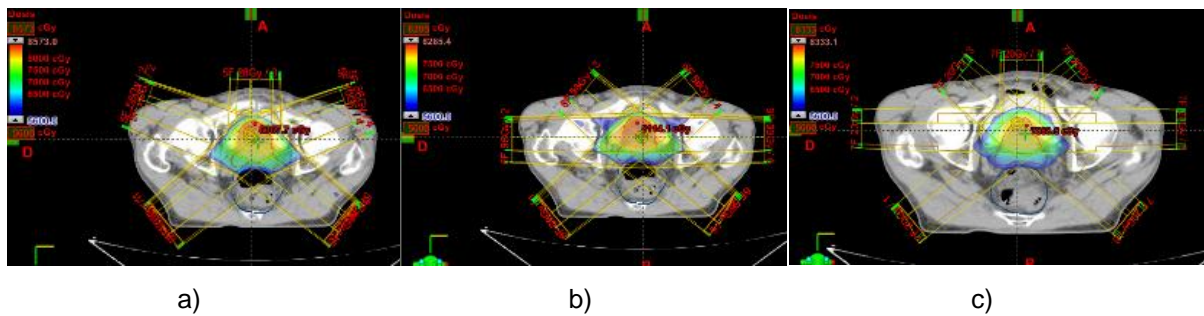
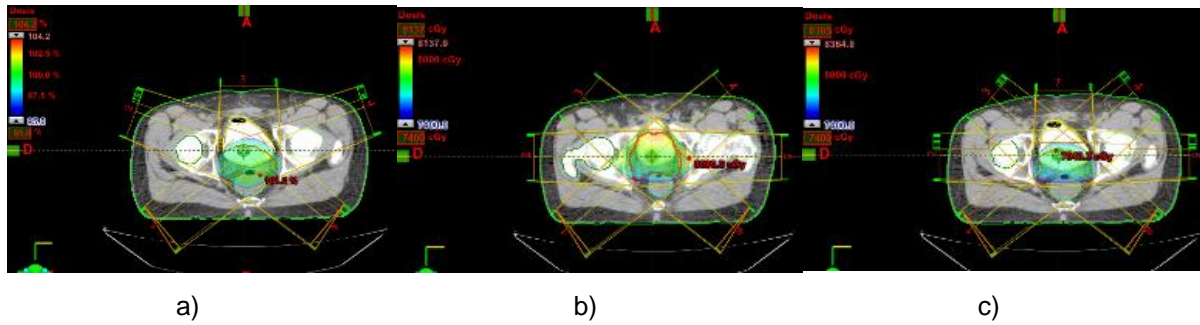


Figura 6-9. Corte axial más representativo de las planeaciones candidatas para el paciente 10. Configuración de 5, 6 y 7 campos respectivamente.

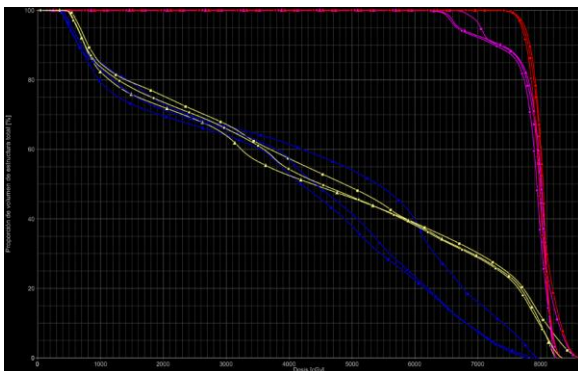


B. Anexo

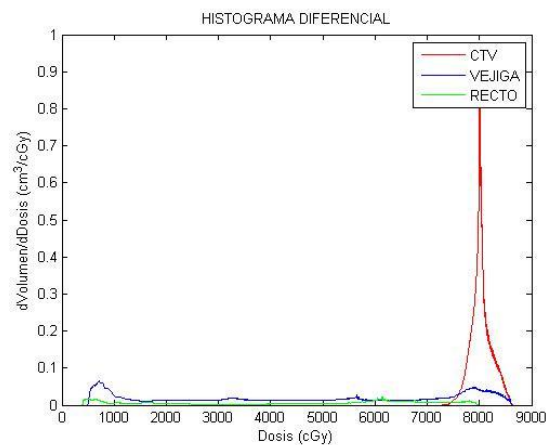
Se presentan los HDVs diferenciales obtenidos del TPS Eclipse® de Varian Medical System Versión 11 y los HDV acumulados son reconstrucción de los datos por medio del software Matlab, para cada uno de las configuraciones de campos dosimétricos de los pacientes 2 al 10.

Paciente 2: las líneas con cuadros corresponden a la configuración de 5 campos de tratamiento, el círculo a 6 campos de tratamiento y el triángulo a siete campos de tratamiento. El color rojo es la curva de dosis volumen que representa el CTV1, el color magenta representa la curva para el CTV2, el amarillo representa la vejiga y el azul representa el recto.

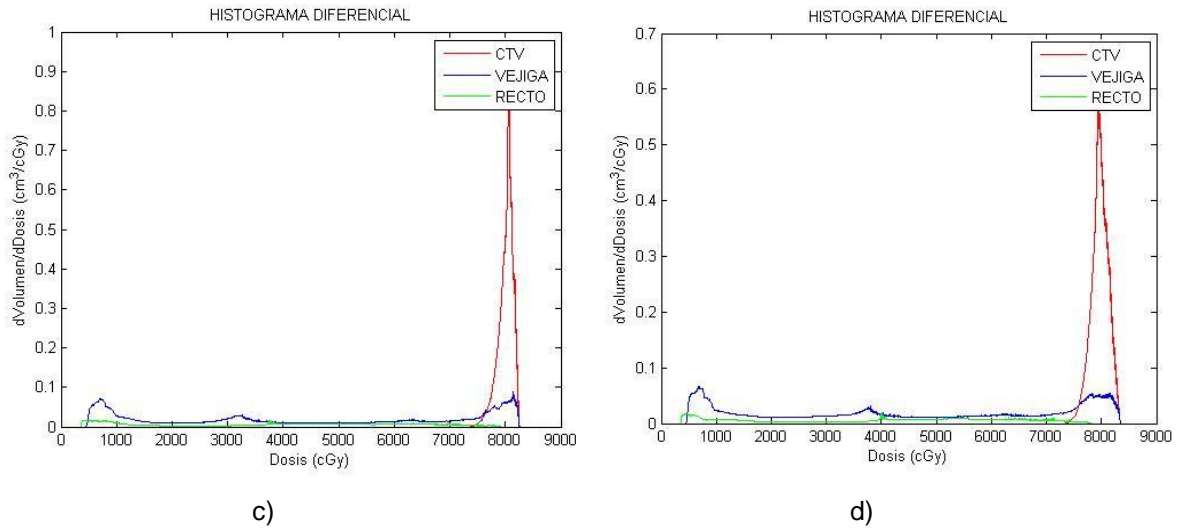
Figura 6-10. a) Histograma acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 2 b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos.



a)

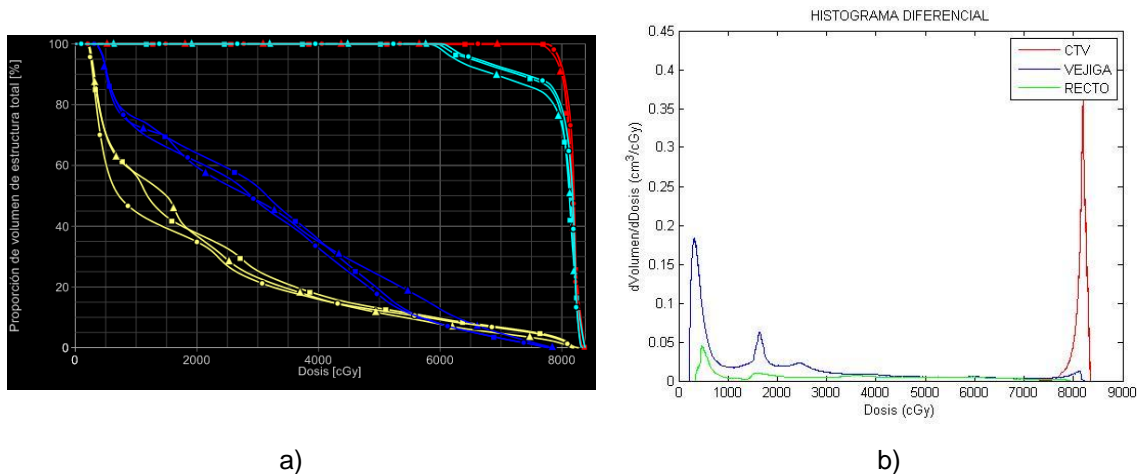


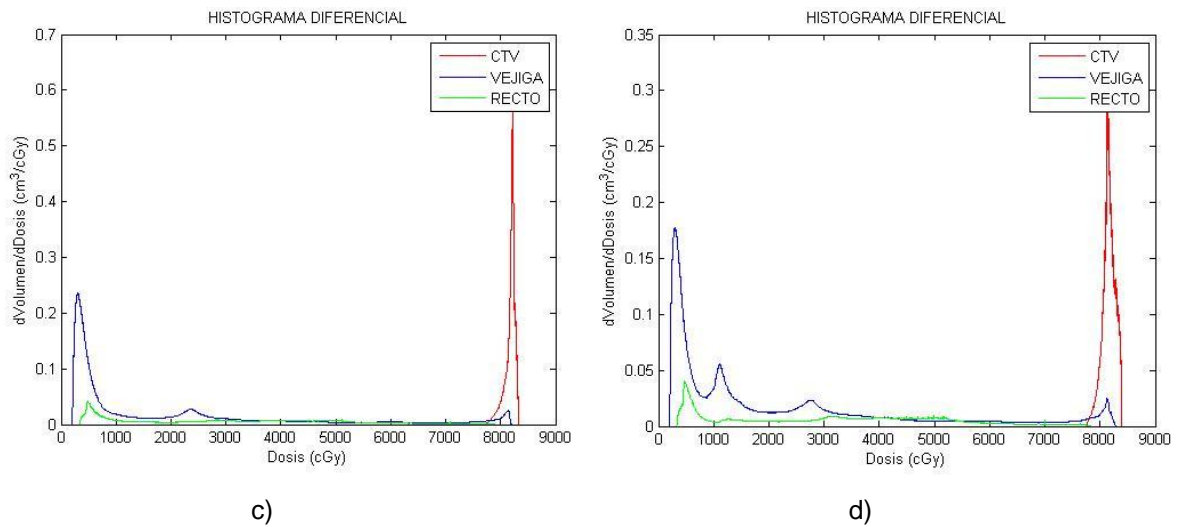
b)



Paciente 3: las líneas con triángulos corresponden a la configuración de 5 campos de tratamiento, el círculo a 6 campos de tratamiento y el cuadrado a siete campos de tratamiento. El color rojo es la curva de dosis volumen que representa el CTV2, el color azul marino representa la curva para el cTV1, el amarillo representa la vejiga y el azul representa el recto.

Figura 6-11. a) Histograma acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 3 b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos.

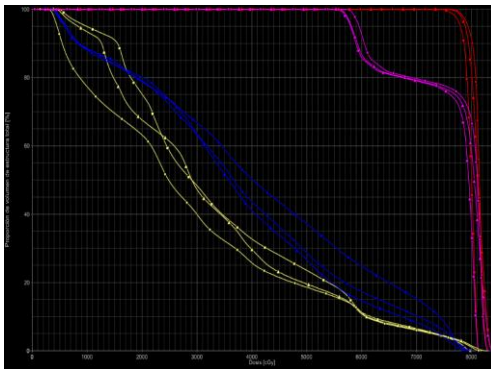




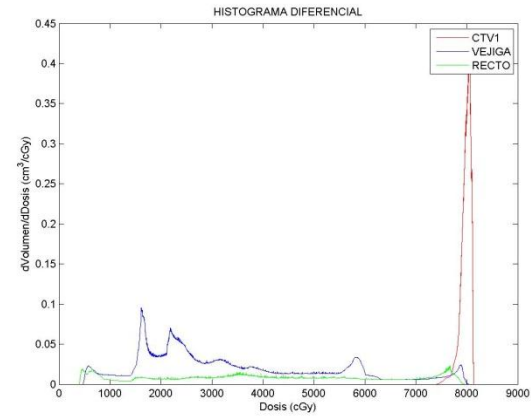
Paciente 4: las líneas con cuadros corresponden a la configuración de 5 campos de radiación, el círculo a 6 campos de radiación y el triángulo a siete campos de radiación. El color rojo es la curva de dosis volumen que representa el CTV2, el color magenta representa la curva para el CTV1, el amarillo representa la vejiga y el azul representa el recto.

Se observa los dHDVs de los tres volúmenes de referencia (CTV, vejiga y recto), para el CTV representado por la línea roja se observa un pico centrado en los 80Gy lo que nos indica que el CTV1 tiene un buen cubrimiento con respecto a la dosis prescrita de 78Gy en todas las planeaciones dosimétricas, al no tener picos a dosis bajas se concluye que no se tiene puntos de bajas dosis o “puntos fríos” que conllevaría a una región del volumen con dosis no curativas y la TCP disminuiría sin llegar al objetivo de la radioterapia que es erradicar las células cancerígenas. Para el volumen de la vejiga (línea de color azul), se observa que tiene varios picos de dosis tendiendo a dosis bajas pero con una pequeña región del volumen con dosis altas, lo que indica es que el parte del volumen recibe dosis que puede ser tolerado por el órgano y no se va a ejercer daños irreparables. Para el recto (línea de color verde), se observa que no tiene picos de dosis pero si un continuo de dosis en pequeña proporción del volumen. Por lo anterior se hace difícil una escogencia de plan dosimétrico adecuado para el paciente y se hace necesario un estudio de los índices radiobiológicos.

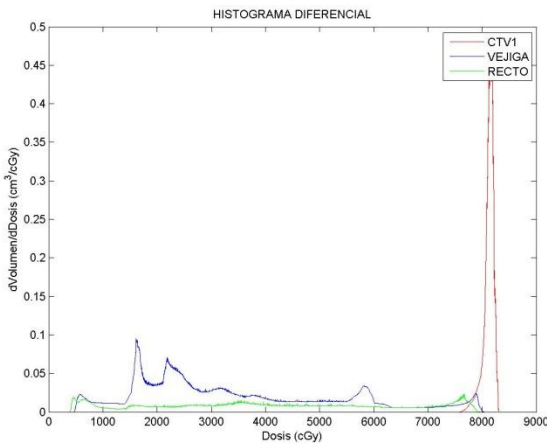
Figura 6-12. a) Histograma dosis volumen acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 4 tomada del TPS Eclipse para el CTV1, CTV2, Vejiga y Recto. b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos, reconstruidos con el programa Matlab (R2010a).



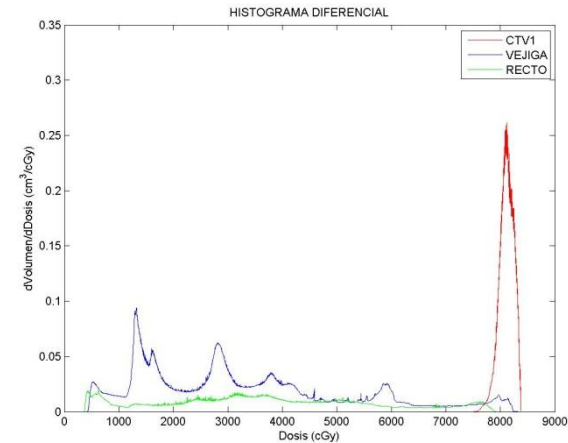
a)



b)



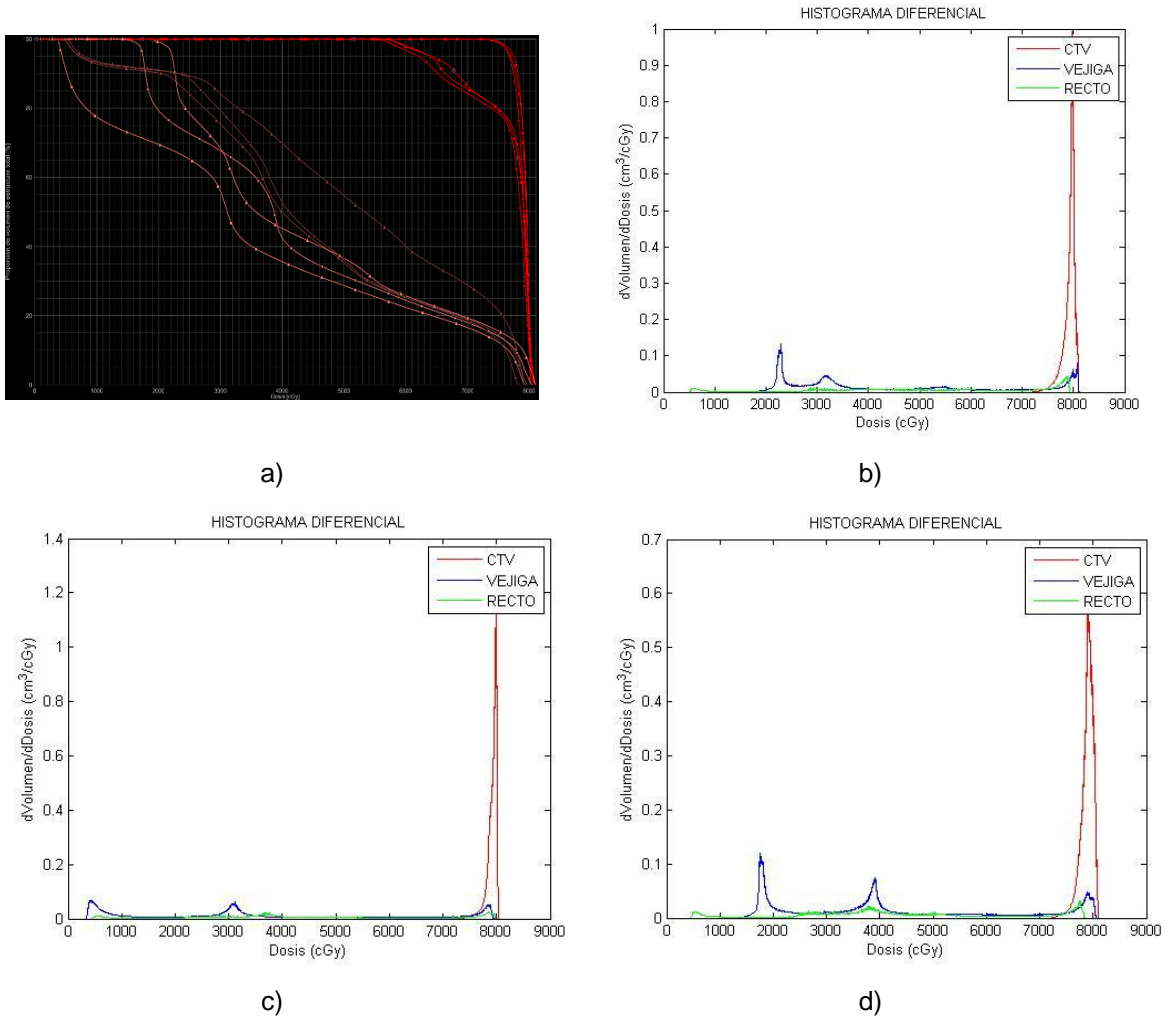
c)



d)

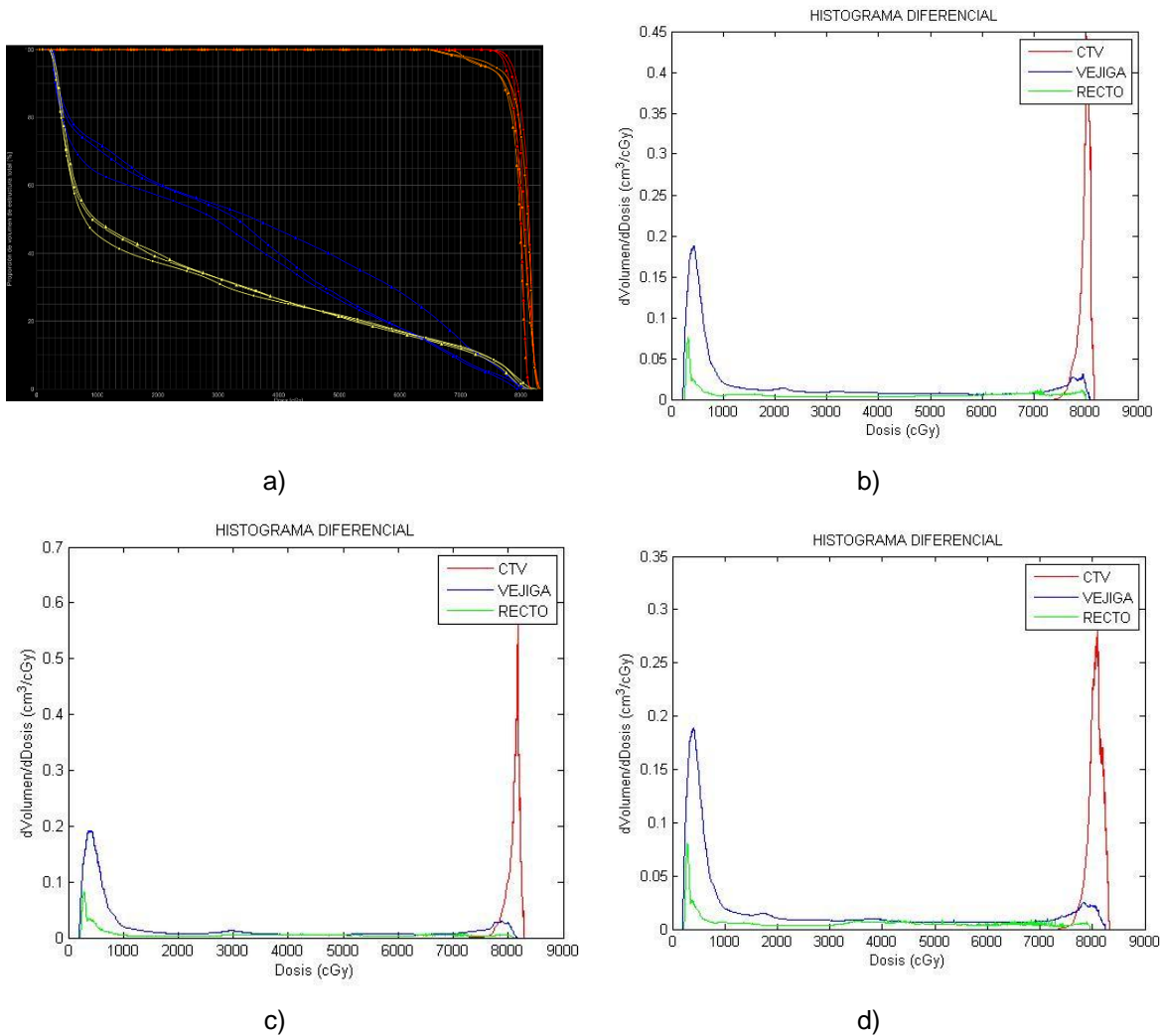
Paciente 5: las líneas con triángulos corresponden a la configuración de 5 campos de tratamiento, el cuadro a 6 campos de tratamiento y el círculo a siete campos de tratamiento. El color rojo es la curva de dosis volumen que representan los CTV's, el marrón claro representa la vejiga y el marrón oscuro representa el recto.

Figura 6-13. a) Histograma acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 5 b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos..



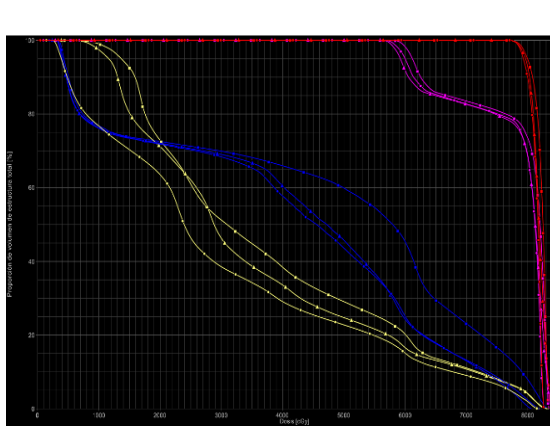
Paciente 6: las líneas con triángulos corresponde a la configuración de 5 campos de tratamiento, el cuadrado a 6 campos de tratamiento y el círculo a siete campos de tratamiento. El color rojo es la curva de dosis volumen que representa el CTV2, el color naranja representa la curva para el CTV1, el amarillo representa la vejiga y el azul representa el recto.

Figura 6-14. a) Histograma acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 6. b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos.

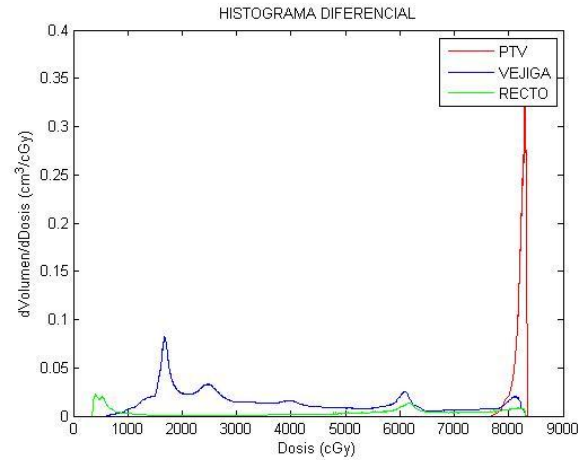


Paciente 7: las líneas con cuadros corresponden a la configuración de 5 campos de tratamiento, el círculo a 6 campos de tratamiento y el triángulo a siete campos de tratamiento. El color rojo es la curva de dosis volumen que representa el CTV2, el color magenta representa la curva para el CTV1, el amarillo representa la vejiga y el azul representa el recto.

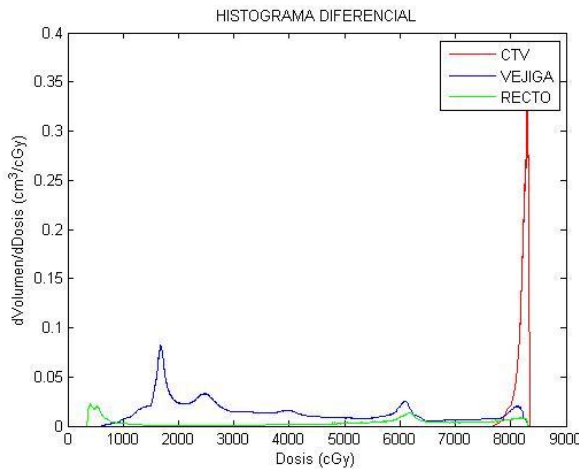
Figura 6-15. a) Histograma acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 7 b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos.



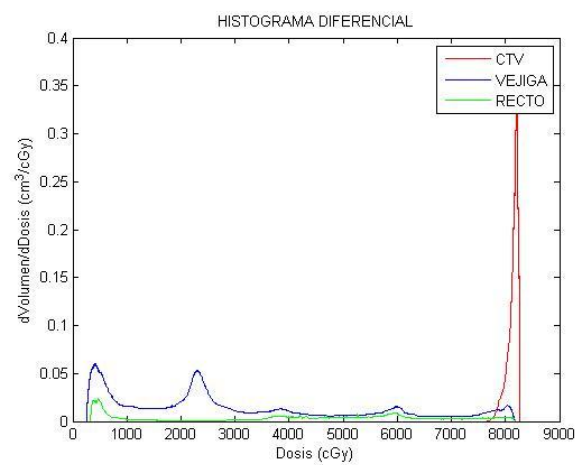
a)



b)



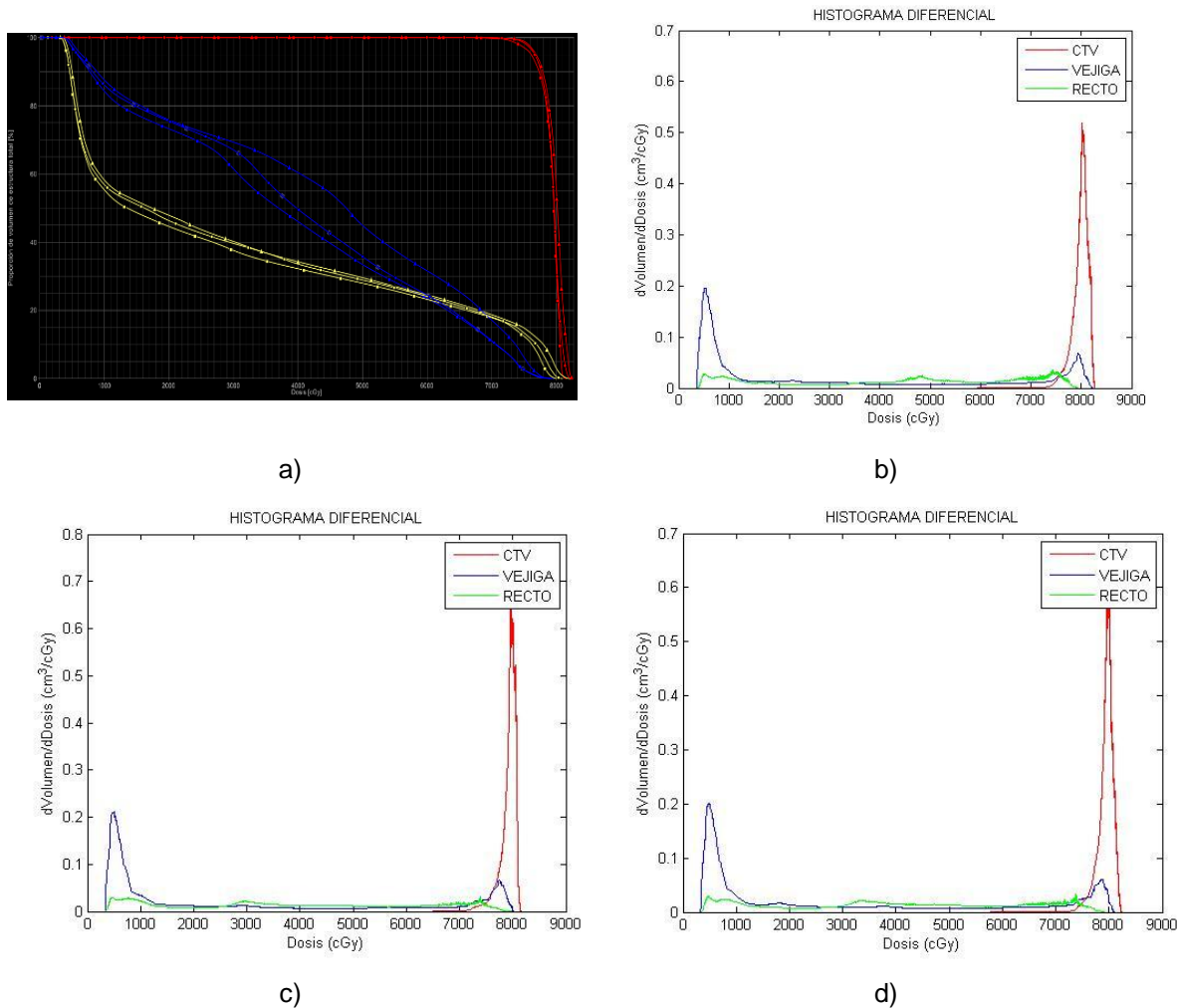
c)



d)

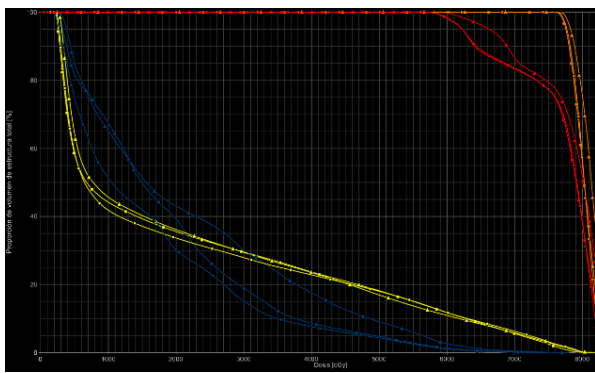
Paciente 8: las líneas con triángulos corresponden a la configuración de 5 campos de tratamiento, el cuadro a 6 campos de tratamiento y el círculo a siete campos de tratamiento. El color rojo del HDV representa las curvas de dosis volumen para los dos CTVs, el amarillo representa la vejiga y el azul representa el recto.

Figura 6-16. a) Histograma acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 8. b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos.

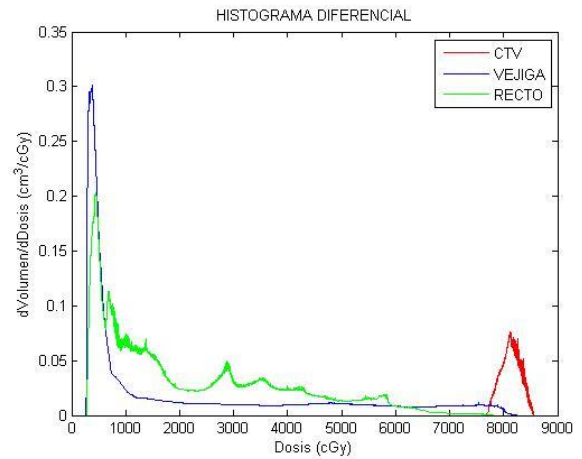


Paciente 9: las líneas con triángulos corresponden a la configuración de 5 campos de tratamiento, el círculo a 6 campos de tratamiento y el cuadro a siete campos de tratamiento. El color naranja del HDV representa la curva de dosis volumen para el CTV2, y el rojo es la curva que representa la curva de dosis volumen del CTV1, el amarillo representa la vejiga y el azul representa el recto.

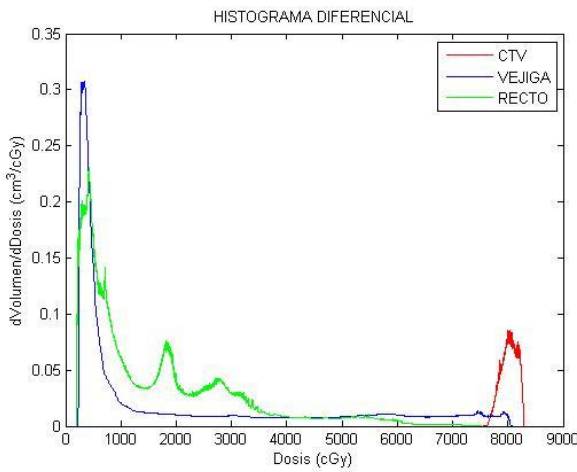
Figura 6-17. a) Histograma acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 9. b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos.



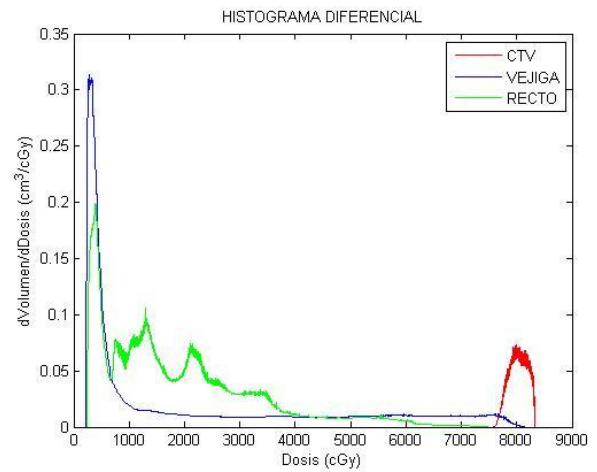
a)



b)



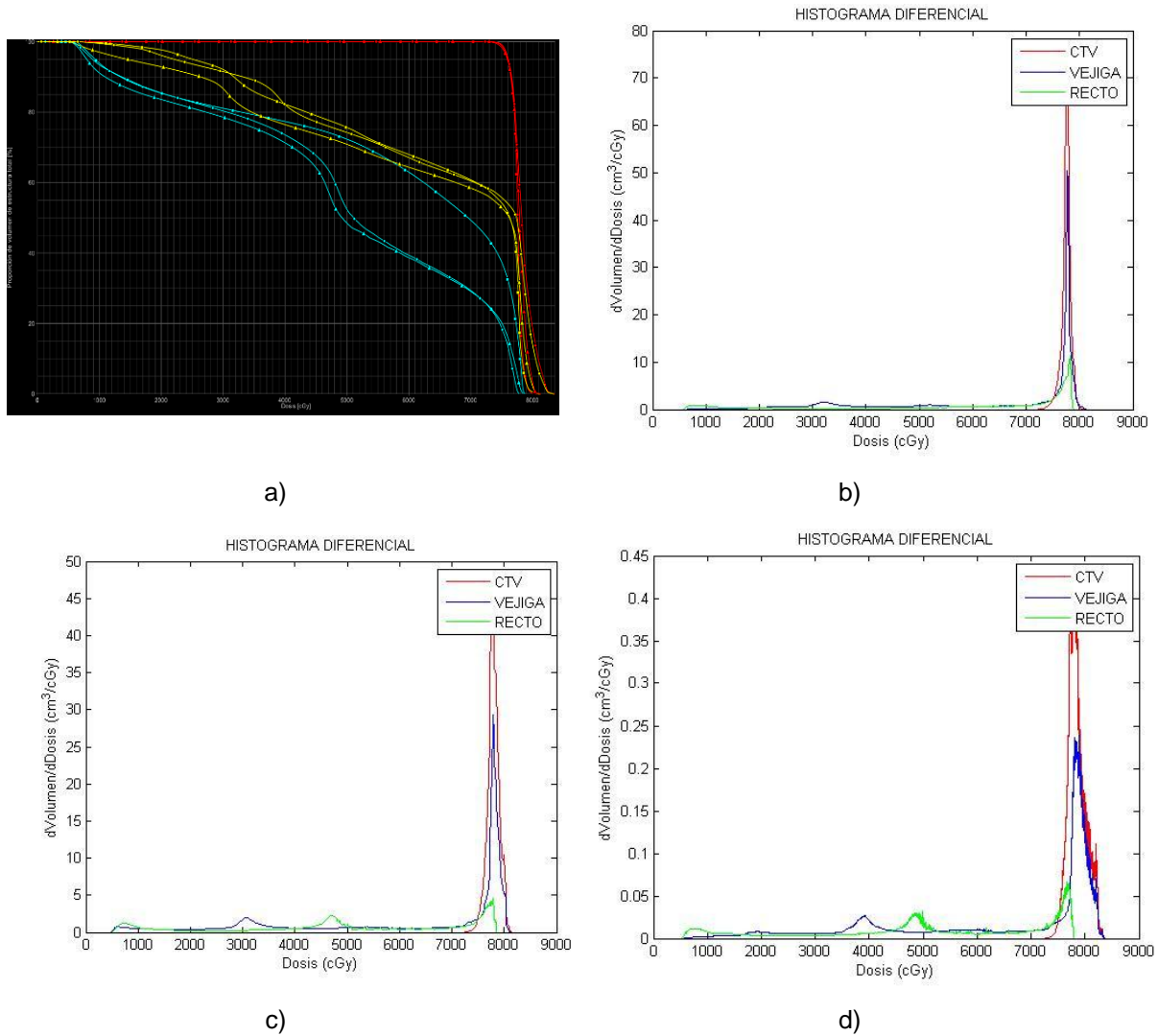
c)



d)

Paciente 10: las líneas con cuadros corresponden a la configuración de 5 campos de tratamiento, los triángulos a 6 campos de tratamiento y el círculo a siete campos de tratamiento. El color rojo del HDV representa la curva de dosis volumen para el CTV, el amarillo representa la vejiga y el azul marino representa el recto.

Figura 6-18. a) Histograma acumulado comparativo de las planeaciones para el paciente 10. b) histograma diferencial para la configuración de 5 campos. c) histograma diferencial para la configuración de 6 campos. d) histograma diferencial para la configuración de 7 campos.



C. Anexo

- **Paciente 2:**

El cubrimiento para el CTV1 y CTV2 en los tres planes dosimétricos es del 100%. A continuación se presenta el valor de la dosis para ciertos valores específicos de volumen a partir del HDV Acumulativo en cada uno de los órganos a riesgo como son la vejiga y el recto:

Tabla 6-1. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 2 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (Gy)				Recto (Gy)			
	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1
5	85	70.5	37	5	80	66	42	4
6	82	69	36	5	78	56	38	4
7	83	69.5	32.5	5	79	55	36	4

Tabla 6-2. Valores de volumen a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 2 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (cm^3)				Recto (cm^3)			
	$D_{max}(Gy)$	V_{70}	V_{60}	V_{50}	$D_{max}(Gy)$	V_{75}	V_{70}	V_{65}
5	85	30	38	57	80	16	40	61
6	82	29	38	54	78	7	23	57
7	83	29	38	53	79	7	22	53

- **Paciente 3:**

El cubrimiento de para el CTV1 y CTV2 es del 100% en todos los planes de tratamiento. A continuación se presenta el valor de la dosis para ciertos valores

específicos de volumen a partir del HDV Acumulativo en cada uno de los órganos a riesgo como son la vejiga y el recto:

Tabla 6-3. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 3 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (Gy)				Recto (Gy)			
	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1
5	81	27	8	3	79	44	24.5	4
6	81	24	5	2	79	42	21	4
7	81	25	8	2	79	45	20	4

Tabla 6-4. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 3 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (cm^3)				Recto (cm^3)			
	$D_{max}(Gy)$	V_{70}	V_{60}	V_{50}	$D_{max}(Gy)$	V_{75}	V_{70}	V_{65}
5	81	5	7	17	79	5	13	17
6	81	6	8	16	79	4	9	16
7	81	6	8	17	79	3	9	17

- **Paciente 4:**

El cubrimiento para el CTV1 y CTV2 en cada uno de los planes dosimétricos es del 100% de la dosis prescrita. En la **Tabla 6-5** se presenta el valor de la dosis para valores específicos de volumen (1/3, 2/3 y volumen total) a partir del aHDV en cada uno de los órganos a riesgo de interés:

Tabla 6-5. Valores de dosis a partir de los aHDV de los volúmenes de vejiga y el recto para el paciente 4 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (Gy)				Recto (Gy)			
	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1
5	80	42	24	6	80	56	35	4
6	81	37	22	4	80	50	32	4
7	82	40	26	6	80	48	31	4

Tabla 6-6. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 4 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga(cm^3)				Recto (cm^3)			
	$D_{max}(Gy)$	V_{70}	V_{60}	V_{50}	$D_{max}(Gy)$	V_{75}	V_{70}	V_{65}
5	80	6	11	34	80	15	25	50
6	81	6	11	25	80	10	17	43
7	82	6	11	30	80	8	15	41

• **Paciente 5:**

Se presenta un cubrimiento del 100% del volumen por la dosis prescrita para ambos CTVs en todas las planeaciones. A continuación se presenta el valor de la dosis para ciertos valores específicos de volumen a partir del HDV Acumulativo en cada uno de los órganos a riesgo (vejiga y el recto):

Tabla 6-7. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 5 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (Gy)				Recto (Gy)			
	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1
5	81	55.5	32	19	79	60	55.5	5
6	79	48	29	4	80	54	37	5
7	80	52	36	15.5	78	54.5	38	5

Tabla 6-8. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 5 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (cm^3)				Recto (cm^3)			
	$D_{max}(Gy)$	V_{70}	V_{60}	V_{50}	$D_{max}(Gy)$	V_{75}	V_{70}	V_{65}
5	81	19	26	46	79	29	40	70
6	79	16	22	56	80	18	25	50
7	80	18	24	43	78	18	25	53

- **Paciente 6:**

Se presenta un cubrimiento de 100% del volumen por la dosis prescrita para cada uno de los CTV's teniendo una pequeña diferencia en el gradiente. A continuación se presenta el valor de la dosis para ciertos valores específicos de volumen a partir del HDV Acumulativo en cada uno de los órganos a riesgo como son la vejiga y el recto:

Tabla 6-9. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 6 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (Gy)				Recto (Gy)			
	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1
5	80	34	7	2.5	80	69	21	3
6	82	34	6.5	2.5	80	48	20	3
7	81	31	6	2.5	80	46	15	3

Tabla 6-10. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 6 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (cm^3)				Recto (cm^3)			
	$D_{max}(Gy)$	V_{70}	V_{60}	V_{50}	$D_{max}(Gy)$	V_{75}	V_{70}	V_{65}
5	80	13	16	26	79	29	40	70
6	82	13	16	26	80	18	25	50
7	81	13	16	26	78	18	25	53

- **Paciente 7:**

El cubrimiento para el CTV1 y CTV2 en todos los planes de tratamiento es del 100%. A continuación se presenta el valor de la dosis para ciertos valores específicos de volumen a partir del HDV Acumulativo en cada uno de los órganos a riesgo como son la vejiga y el recto:

Tabla 6-11. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 7 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (Gy)				Recto (Gy)			
	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1
5	83	56	25.5	9	83	61.5	50	3.5

6	81	46	21.5	3	81	60	39	3.5
7	83	50	26	7.5	80	60	40	3.5

Tabla 6-12. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 7 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (cm^3)				Recto (cm^3)			
	$D_{max}(Gy)$	V_{70}	V_{60}	V_{50}	$D_{max}(Gy)$	V_{75}	V_{70}	V_{65}
5	83	11	32	60	83	23	45	66
6	81	9	23	46	81	14	25	58
7	83	11	24	50	80	14	25	60

- **Paciente 8**

El CTV recibe un cubrimiento del 96% del volumen con la dosis prescrita con un gradiente del 12% en promedio para las tres planeaciones dosimétricas. A continuación se presenta el valor de la dosis para ciertos valores específicos de volumen a partir del HDV Acumulativo en cada uno de los órganos a riesgo como son la vejiga y el recto:

Tabla 6-13. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 8 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (Gy)				Recto (Gy)			
	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1
5	80	50	9.5	4	82	61.5	40	4.5
6	80	45	8	4	80	53	31	4.5
7	80	47	9	4	89	55	34	4.5

Tabla 6-14. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 8 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (cm^3)				Recto (cm^3)			
	$D_{max}(Gy)$	V_{70}	V_{60}	V_{50}	$D_{max}(Gy)$	V_{75}	V_{70}	V_{65}
5	80	17	32	60	82	18	25	60
6	80	11	23	46	80	18	23	46
7	80	11	24	50	89	18	24	50

- **Paciente 9**

El cubrimiento para el CTV1 y CTV2 en todos los planes de tratamiento es del 100%. A continuación se presenta el valor de la dosis para ciertos valores específicos de volumen a partir del HDV Acumulativo en cada uno de los órganos a riesgo como son la vejiga y el recto:

Tabla 6-15. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 9 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (Gy)				Recto (Gy)			
	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1
5	80	29.5	5.5	3	77	30	10.5	3
6	80	29.5	5	2	77	20	8.5	2
7	80	26	5	2	77	23	12	2.5

Tabla 6-16. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 9 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (cm^3)				Recto (cm^3)			
	$D_{max}(Gy)$	V_{70}	V_{60}	V_{50}	$D_{max}(Gy)$	V_{75}	V_{70}	V_{65}
5	80	5	11	24	77	1	3	18
6	80	6	12	24	77	1	2	7
7	80	5	12	24	77	1	2	8

- **Paciente 10**

El cubrimiento para el CTV es del 100% para todas las configuraciones de los planes dosimétricos.

Tabla 6-17. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 10 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (Gy)				Recto (Gy)			
	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1	D_{max}	$D_{1/3}$	$D_{2/3}$	D_1
5	80	78	71	10	79	76.5	62	6
6	81	78	67	7	79	69	45.5	6
7	83	79	71	10	78	69	48	6

Tabla 6-18. Valores de dosis a partir de los HDV acumulativo de la vejiga y el recto para el paciente 10 en cada configuración de campos.

Campos	Vejiga (cm^3)				Recto (cm^3)			
	$D_{max}(Gy)$	V_{70}	V_{60}	V_{50}	$D_{max}(Gy)$	V_{75}	V_{70}	V_{65}
5	83	60	67	82	78	30	39	74
6	80	60	67	82	79	40	64	77
7	81	58	65	76	79	30	39	72

D. Anexo

Índices radiobiológicos obtenidos a partir de los histogramas dosis volumen de uno de los planes dosimétricos usando los algoritmos de cálculo *indices1.m*, *Indices2.m* y *Indices3.m*.

Tabla 6-19. Indices radiobiológicos de cada plan de tratamiento apartir de los HDV's para el paciente 2.

	5 campos		6 campos		7 campos	
VOLUMEN	TCP	NTCP	TCP	NTCP	TCP	NTCP
CTV2	1		1		1	
VEJIGA		0.0016		8.71E-04		9.76E-04
RECTO		0.3172		0.2804		0.2860
UTCP	0		0		0	

Tabla 6-20. Indices radiobiológicos de cada plan de tratamiento apartir de los HDV's para el paciente 3.

	5 campos		6 campos		7 campos	
VOLUMEN	TCP	NTCP	TCP	NTCP	TCP	NTCP
CTV2	1		1		1	
VEJIGA		3.55E-09		4.17E-09		1.12E-08
RECTO		0.0511		0.0649		0.0715
UTCP	0.7912		0.6808		0.6280	

Tabla 6-21. Indices radiobiológicos de cada plan de tratamiento apartir de los HDV's para el paciente 4.

	5 campos		6 campos		7 campos	
VOLUMEN	TCP	NTCP	TCP	NTCP	TCP	NTCP
CTV	1		1		1	
VEJIGA		1.89E-06		1.89E-06		9.59E-03
RECTO		0.0664		0.0664		0.0617

UTCP	0.6688	0.6688	0.6793
-------------	--------	--------	--------

Tabla 6-22. Índices radiobiológicos de cada plan de tratamiento a partir de los HDV's para el paciente 5.

	5 campos		6 campos		7 campos	
VOLUMEN	TCP	NTCP	TCP	NTCP	TCP	NTCP
CTV2	1		1		1	
VEJIGA		2.08E-04		1.66E-05		1.08E-04
RECTO		0.2454		0.0907		0.1730
UTCP	0		0		0	

Tabla 6-23. Índices radiobiológicos de cada plan de tratamiento a partir de los HDV's para el paciente 6.

	5 campos		6 campos		7 campos	
VOLUMEN	TCP	NTCP	TCP	NTCP	TCP	NTCP
CTV2	1		1		1	
VEJIGA		2.74E-07		2.77E-07		3.34E-07
RECTO		0.0697		0.0414		0.0373
UTCP	0.6424		0.8344		0.8508	

Tabla 6-24. Índices radiobiológicos de cada plan de tratamiento a partir de los HDV's para el paciente 7.

	5 campos		6 campos		7 campos	
VOLUMEN	TCP	NTCP	TCP	NTCP	TCP	NTCP
CTV2	1		1		1	
VEJIGA		1.41E-05		9.95E-07		5.26E-06
RECTO		0.1439		0.0718		0.1426
UTCP	0.0488		0.6256		0.0592	

Tabla 6-25. Índices radiobiológicos de cada plan de tratamiento a partir de los HDV's para el paciente 8.

	5 campos		6 campos		7 campos	
VOLUMEN	TCP	NTCP	TCP	NTCP	TCP	NTCP
CTV2	1		1		1	
VEJIGA		8.52E-06		3.58E-06		5.83E-06
RECTO		0.1275		0.0463		0.0743

UTCP	0.1800	0.8148	0.656
-------------	--------	--------	-------

Tabla 6-26. Índices radiobiológicos de cada plan de tratamiento apartir de los HDV's para el paciente 9.

	5 campos		6 campos		7 campos	
VOLUMEN	TCP	NTCP	TCP	NTCP	TCP	NTCP
CTV2	1		1		1	
VEJIGA		2.13E-08		2.04E-08		2.38E-08
RECTO		0.0046		0.0046		0.0038
UTCP	0.8148		0.9816		0.9848	

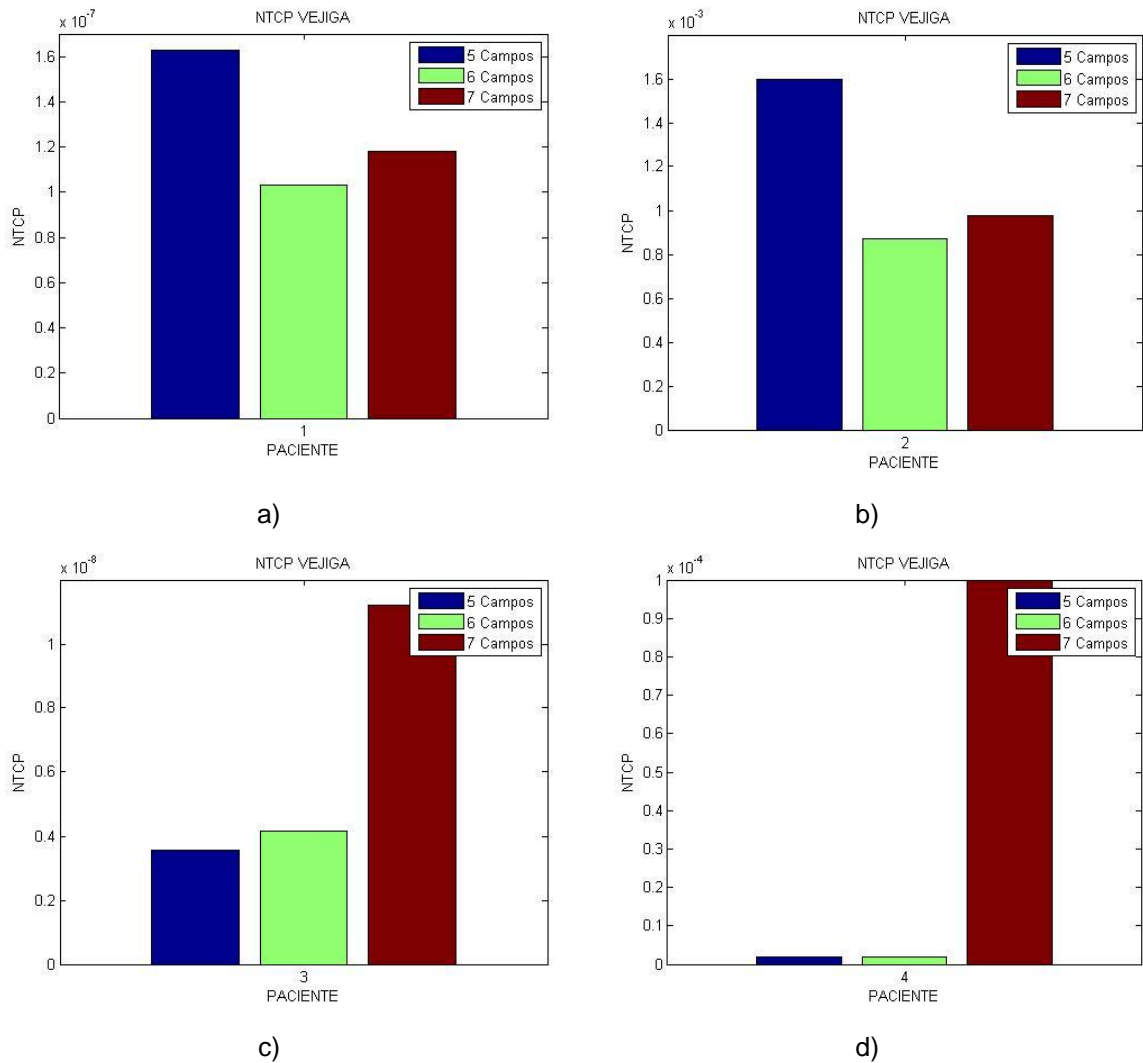
Tabla 6-27. Índices radiobiológicos de cada plan de tratamiento apartir de los HDV's para el paciente 10.

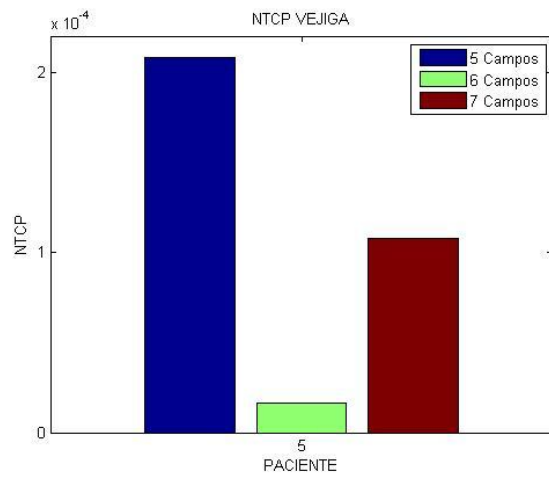
	5 campos		6 campos		7 campos	
VOLUMEN	TCP	NTCP	TCP	NTCP	TCP	NTCP
CTV	1		1		1	
VEJIGA		0.0654		6.80E-02		0.0773
RECTO		0.2590		0.2819		0.4469
UTCP	0		0		0	

E. Anexo

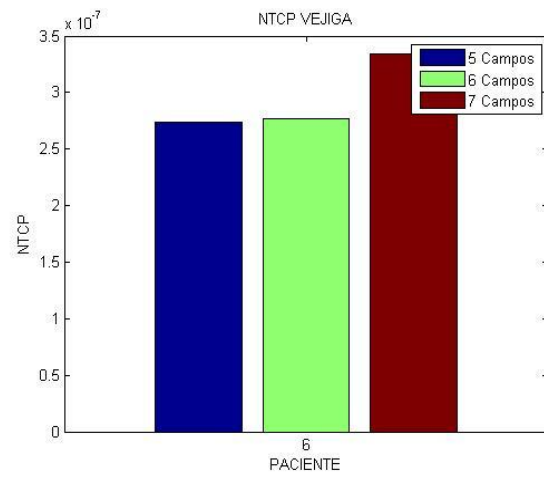
Histogramas individuales para la NTCP de vejiga y recto para cada uno de los pacientes

Figura 6-19. Histogramas individuales comparativos de la NTCP en vejiga para cada uno de los pacientes.

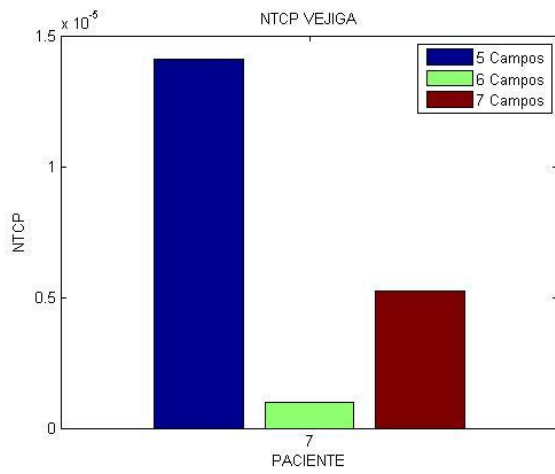




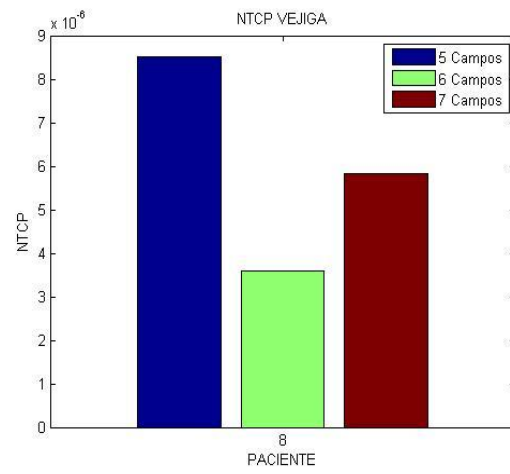
e)



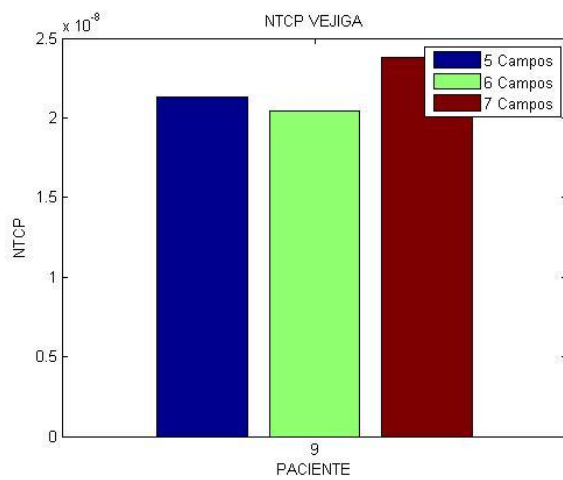
f)



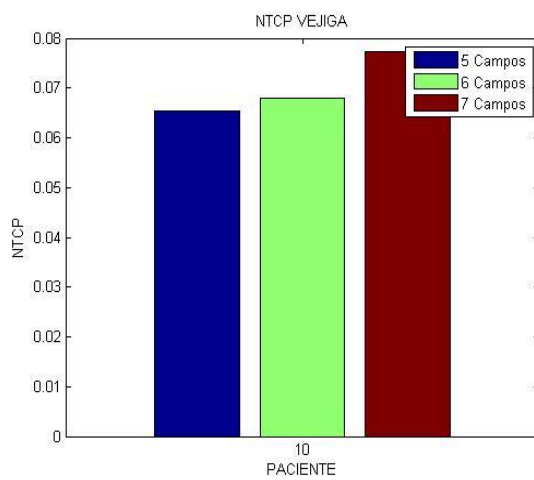
g)



h)

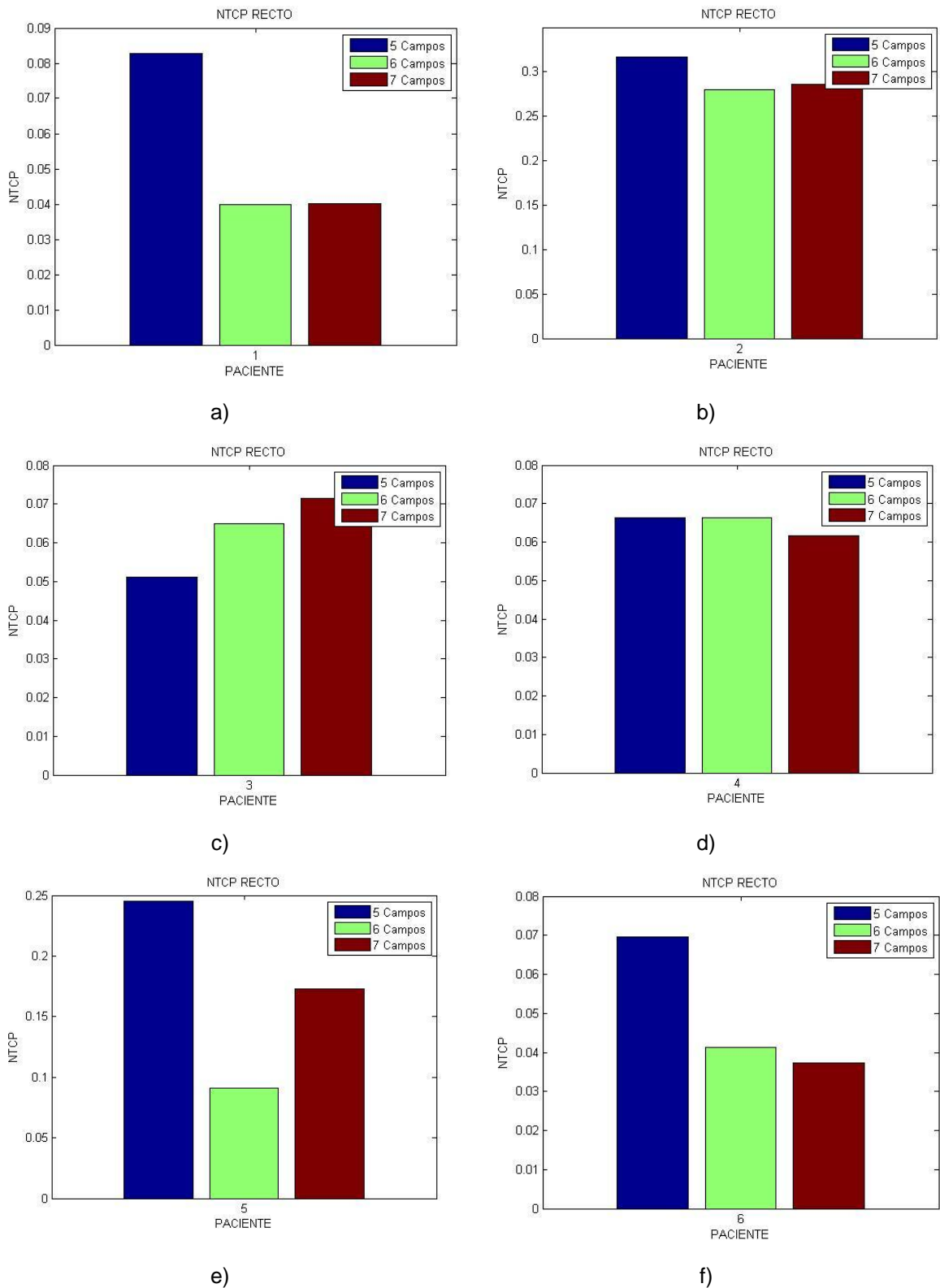


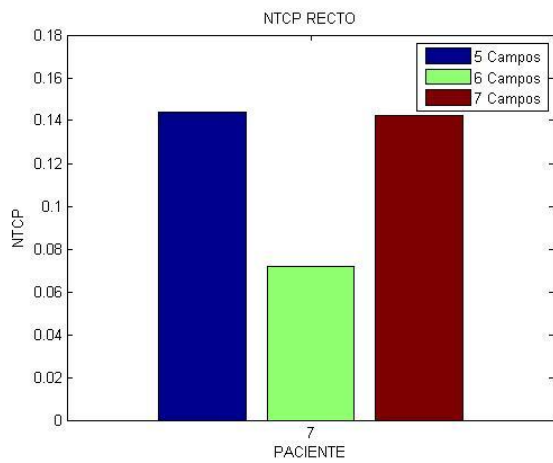
i)



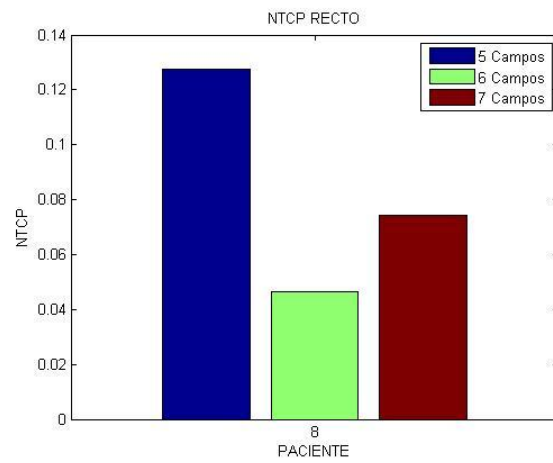
j)

Figura 6-20. Histogramas individuales comparativos de la NTCP en recto para cada uno de los pacientes.

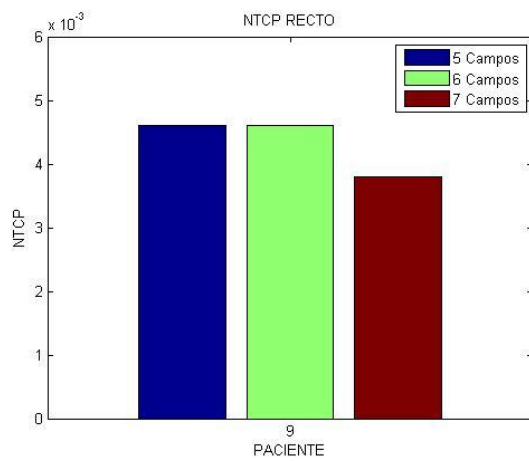




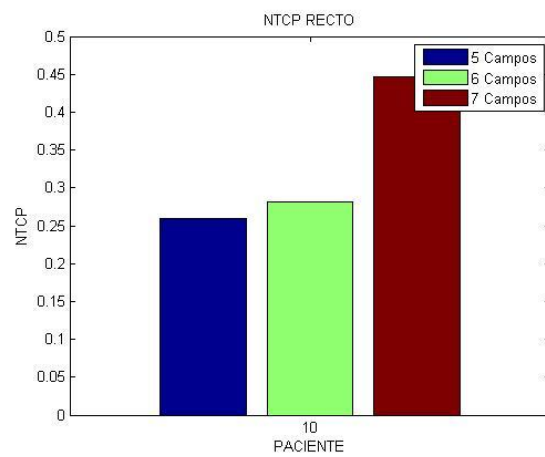
g)



h)



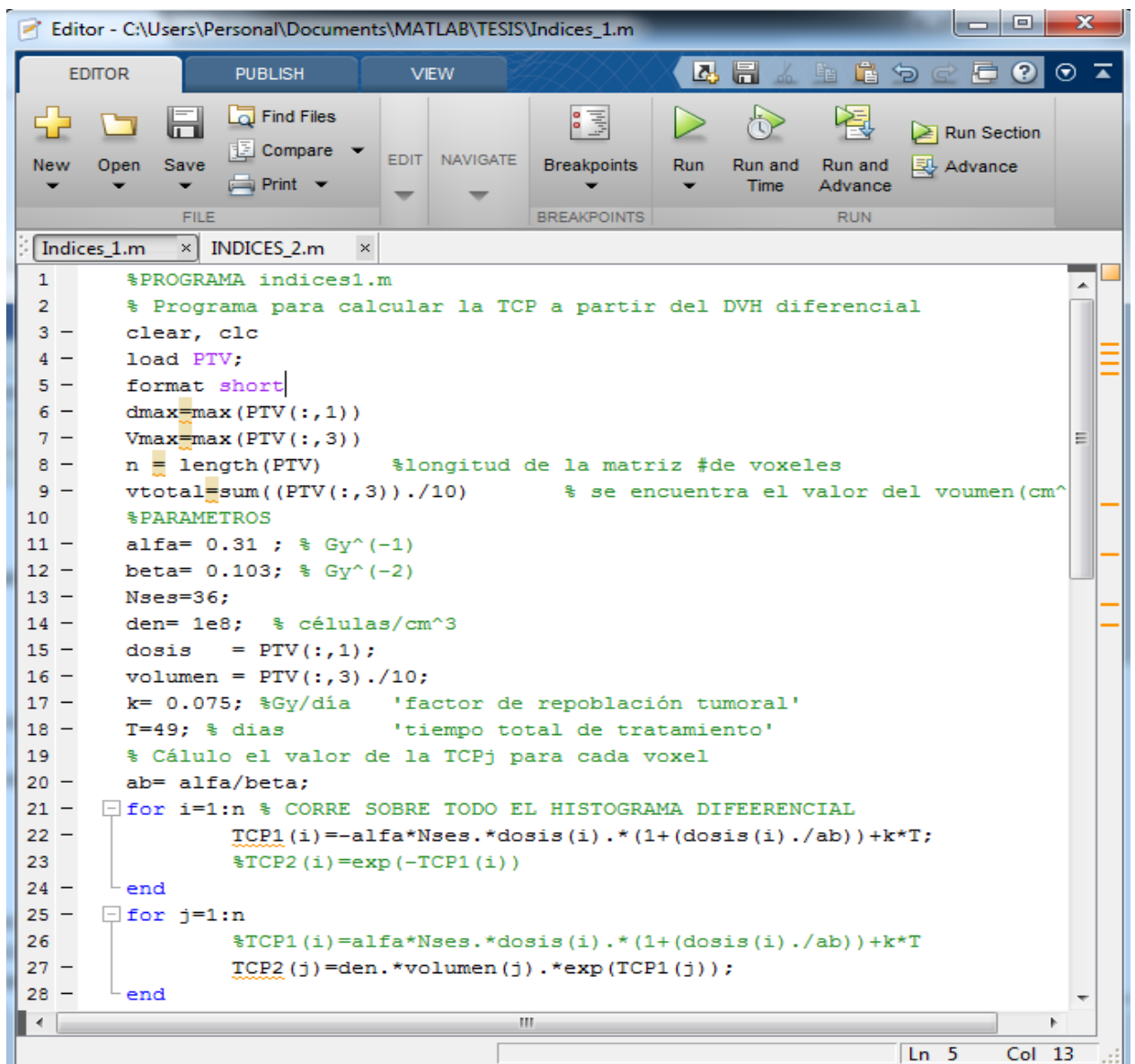
i)



j)

F. Anexo

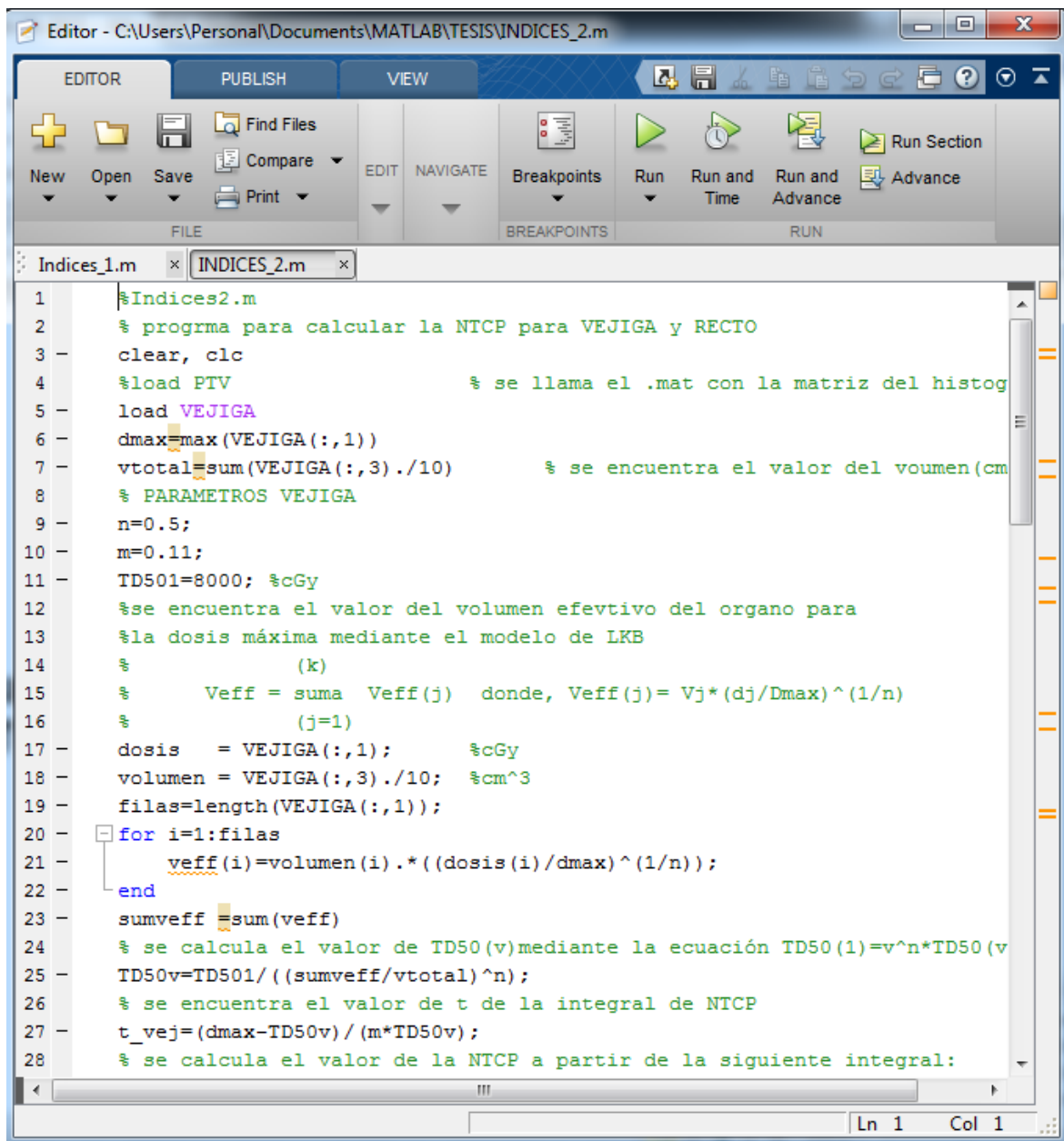
Algoritmo para el cálculo de la TCP, *Indices1.m*.



```
Editor - C:\Users\Personal\Documents\MATLAB\TESIS\Indices_1.m
EDITOR PUBLISH VIEW
New Open Save Find Files Compare Print EDIT NAVIGATE Breakpoints Run Run and Time Run and Advance Advance
FILE BREAKPOINTS RUN
Indices_1.m x INDICES_2.m x
1 %PROGRAMA indices1.m
2 % Programa para calcular la TCP a partir del DVH diferencial
3 clear, clc
4 load PTV;
5 format short
6 dmax=max(PTV(:,1))
7 Vmax=max(PTV(:,3))
8 n = length(PTV) %longitud de la matriz #de voxeles
9 vttotal=sum((PTV(:,3))./10) % se encuentra el valor del voumen (cm^
10 %PARAMETROS
11 alfa= 0.31 ; % Gy^(-1)
12 beta= 0.103; % Gy^(-2)
13 Nses=36;
14 den= 1e8; % células/cm^3
15 dosis = PTV(:,1);
16 volumen = PTV(:,3)./10;
17 k= 0.075; %Gy/día 'factor de repoblación tumoral'
18 T=49; % dias 'tiempo total de tratamiento'
19 % Cálculo el valor de la TCPj para cada voxel
20 ab= alfa/beta;
21 for i=1:n % CORRE SOBRE TODO EL HISTOGRAMA DIFEERENCIAL
22 TCP1(i)=-alfa*Nses.*dosis(i).*(1+(dosis(i)./ab))+k*T;
23 TCP2(i)=exp(-TCP1(i))
24 end
25 for j=1:n
26 TCP1(i)=alfa*Nses.*dosis(i).*(1+(dosis(i)./ab))+k*T
27 TCP2(j)=den.*volumen(j).*exp(TCP1(j));
28 end
Ln 5 Col 13
```


G. Anexo

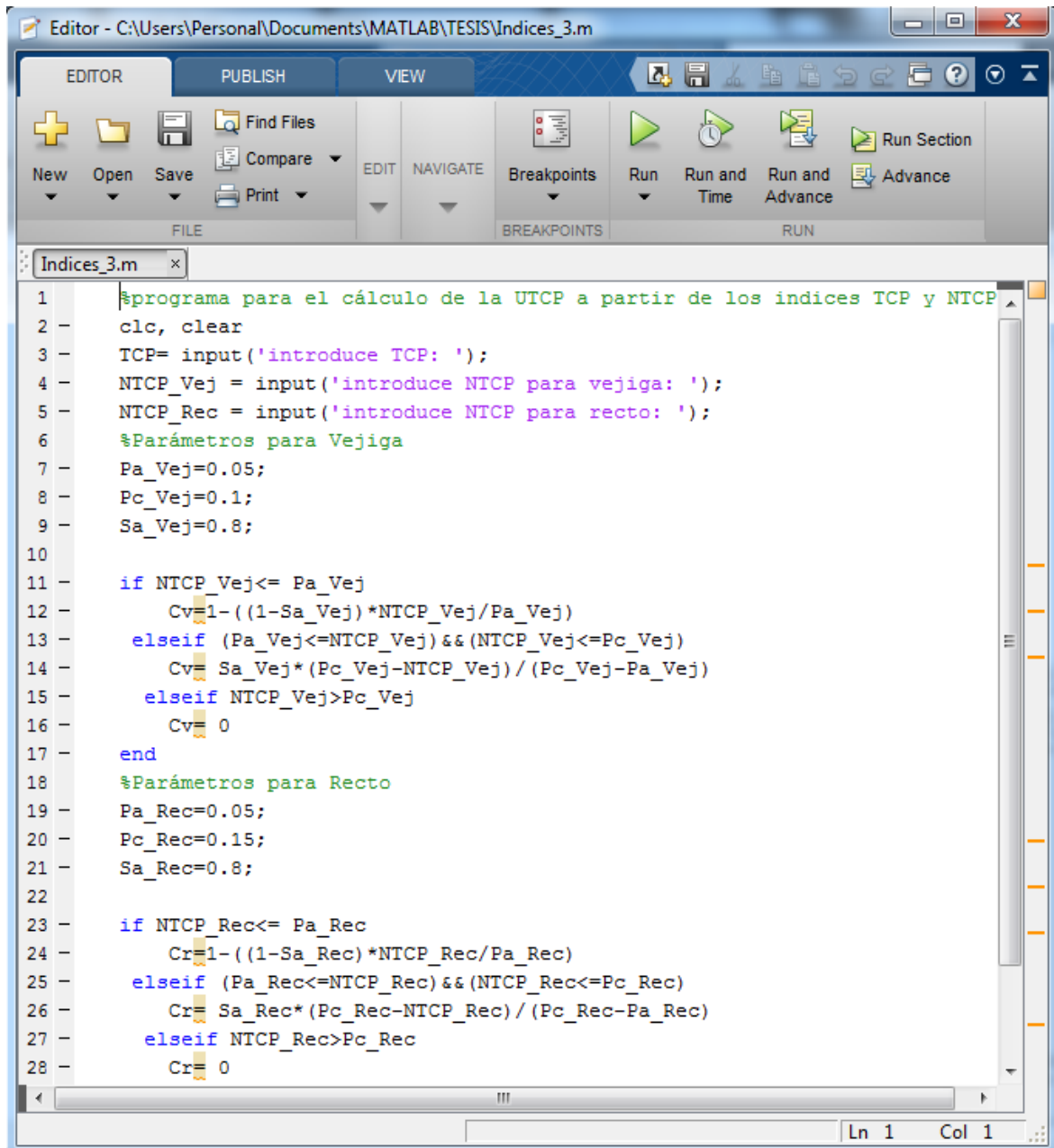
Algoritmo para el cálculo de la NTCP, *Indices2.m*



```
1  %Indices2.m
2  % programa para calcular la NTCP para VEJIGA y RECTO
3  clear, clc
4  %load PTV % se llama el .mat con la matriz del histog
5  load VEJIGA
6  dmax=max(VEJIGA(:,1))
7  vtotal=sum(VEJIGA(:,3)./10) % se encuentra el valor del voumen(cm
8  % PARAMETROS VEJIGA
9  n=0.5;
10 m=0.11;
11 TD501=8000; %cGy
12 %se encuentra el valor del volumen efevtivo del organo para
13 %la dosis máxima mediante el modelo de LKB
14 %
15 %      Veff = suma Veff(j) donde, Veff(j)= Vj*(dj/Dmax)^(1/n)
16 %      (j=1)
17 dosis = VEJIGA(:,1); %cGy
18 volumen = VEJIGA(:,3)./10; %cm^3
19 filas=length(VEJIGA(:,1));
20 for i=1:filas
21     veff(i)=volumen(i).*((dosis(i)/dmax)^(1/n));
22 end
23 sumveff =sum(veff)
24 % se calcula el valor de TD50(v)mediante la ecuación TD50(1)=v^n*TD50(v
25 TD50v=TD501/((sumveff/vtotal)^n);
26 % se encuentra el valor de t de la integral de NTCP
27 t_vej=(dmax-TD50v)/(m*TD50v);
28 % se calcula el valor de la NTCP a partir de la siguiente integral:
```


H. Anexo

Algoritmo para el cálculo de la UTCP, *Indices3.m*



The image shows a screenshot of a MATLAB editor window titled "Editor - C:\Users\Personal\Documents\MATLAB\TESIS\Indices_3.m". The window contains the following MATLAB code:

```
1 %programa para el cálculo de la UTCP a partir de los índices TCP y NTCP
2 clc, clear
3 TCP= input('introduce TCP: ');
4 NTCP_Vej = input('introduce NTCP para vejiga: ');
5 NTCP_Rec = input('introduce NTCP para recto: ');
6 %Parámetros para Vejiga
7 Pa_Vej=0.05;
8 Pc_Vej=0.1;
9 Sa_Vej=0.8;
10
11 if NTCP_Vej<= Pa_Vej
12     Cv=1-((1-Sa_Vej)*NTCP_Vej/Pa_Vej)
13 elseif (Pa_Vej<=NTCP_Vej)&&(NTCP_Vej<=Pc_Vej)
14     Cv= Sa_Vej*(Pc_Vej-NTCP_Vej)/(Pc_Vej-Pa_Vej)
15 elseif NTCP_Vej>Pc_Vej
16     Cv= 0
17 end
18 %Parámetros para Recto
19 Pa_Rec=0.05;
20 Pc_Rec=0.15;
21 Sa_Rec=0.8;
22
23 if NTCP_Rec<= Pa_Rec
24     Cr=1-((1-Sa_Rec)*NTCP_Rec/Pa_Rec)
25 elseif (Pa_Rec<=NTCP_Rec)&&(NTCP_Rec<=Pc_Rec)
26     Cr= Sa_Rec*(Pc_Rec-NTCP_Rec)/(Pc_Rec-Pa_Rec)
27 elseif NTCP_Rec>Pc_Rec
28     Cr= 0
```

The status bar at the bottom right indicates "Ln 1 Col 1".