



Evaluación radiobiológica y dosimétrica de las planeaciones de Cáncer de seno izquierdo con refuerzo escalado y simultáneo

Jean Paul Picón Guerrero

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogotá, Colombia
2020

Evaluación radiobiológica y dosimétrica de las planeaciones de Cáncer de seno izquierdo con refuerzo escalado y simultáneo

Jean Paul Picón Guerrero

Trabajo final presentado como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Física Médica

Director:

MSc. Edwin Eduardo Rozo Albarracín

Codirectora:

Ph. D y PD. María Cristina Plazas de Pinzón

Línea de Investigación:

Radioterapia

Grupo de Investigación:

Física Médica UNALB

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogotá, Colombia
2020

A mi mamá, a mi amor, a mi hija.
Para Laura, para Mónica, para Lía.
Mi pasado, mi presente, mi futuro.

Agradecimientos

Debo agradecer en este trabajo el apoyo incansable de mi mamá, Laura Guerrero; el amor intenso y apasionado de mi esposa, Mónica Garzón; y a la ilusión de la llegada de nuestra hija, Lauren María Lía.

Agradezco al director de este trabajo, mi amigo desde hace casi 15 años, Edwin Rozo por su respaldo, por compartir su experiencia y por la guía.

A la Doctora María Cristina Plazas, codirectora en este trabajo final, quien por su compromiso en la academia y la clínica es un ejemplo a seguir.

Agradezco a todos los integrantes del departamento de Radioterapia en la FSFB, cada uno contribuyó de alguna manera, no solo para el desarrollo de este trabajo, sino en mi desarrollo profesional y personal.

Resumen

El mayor beneficio terapéutico de la radioterapia se consigue depositando la mayor dosis en el tejido a tratar manteniendo las dosis de los órganos cercanos por debajo de los límites establecidos. El acelerador lineal clínico, *Clinac iX* fabricado por *Varian Inc.*, con que cuenta el departamento de Física Médica del *Instituto de Cáncer Carlos Ardila Lülle* del Hospital Universitario de la *Fundación Santa Fe de Bogotá* permite aplicar tratamientos de radioterapia externa con tres diferentes técnicas, siendo la técnica conformacional la empleada rutinariamente para el tratamiento hipofraccionado en el volumen del seno (4005 cGy/267 cGy en 15 sesiones) con refuerzo escalado secuencial en la zona del lecho quirúrgico (5 sesiones adicionales de 200 cGy). Con la intención de utilizar las técnicas de modulación y de aplicar el refuerzo simultáneo integrado (en 15 sesiones depositar 4005 cGy/267 cGy en el seno y sincrónicamente 4500 cGy/300 cGy en el volumen de refuerzo) se realizó esta evaluación usando el modelo de Gay y Niemierko para determinar la *Probabilidad de Control Tumoral* y la *Probabilidad de Complicaciones en Tejidos Sanos* a partir, del cálculo de la *Dosis Uniforme Equivalente*, obtenido de las distribuciones de dosis determinadas por el sistema de planeación de tratamientos *Eclipse™* de *Varian Inc.*

Con el aval del Comité de Ética y de la Subdirección de Estudios Clínicos del Hospital Universitario se emplearon las imágenes de las tomografías de simulación (8 pacientes remitidas al servicio) para proyectar 5 planificaciones de tratamiento que se ajusten a los criterios de homogeneidad ($HI < 0.1$) y conformación ($CI > 0.9$) del centro, siendo la arcoterapia con refuerzo simultáneo ligeramente la de mejor conformación de la dosis (2%). La comparación entre las diferentes técnicas mostró que la reducción en el tiempo total de tratamiento reduce ligeramente el control tumoral en la mama, pero lo mantiene en la zona de refuerzo cuando se aplica el refuerzo integrado con las técnicas de intensidad modulada; aunque las irradiaciones con arcoterapia aumentan la dosis recibida por los órganos contralaterales, los efectos clínicos no serán significativos en el esquema integrado pero si en el secuencial, donde se evidencia el incremento, del 5% al 10%, de la probabilidad de presentar neumonitis sintomática.

Palabras clave: Radioterapia externa, Radioterapia de Conformación Tridimensional 3D-CRT, Radioterapia de Intensidad Modulada IMRT, Arcoterapia de Modulación Volumétrica VMAT, hipofraccionamiento en cáncer de seno, Refuerzo Integrado Simultáneo RIS, Probabilidad de control tumoral *TCP*, Probabilidad de complicación de tejidos sanos *NTCP*, Dosis uniforme equivalente *EUD*.

Abstract

The greatest therapeutic benefit of radiotherapy is achieved by depositing the highest dose in the treated tissue by keeping the nearby organs' doses below established limits. The *Clinac iX*, clinical linear accelerator manufactured by *Varian Inc.*, present at the Department of Medical Physics of the *Instituto de Cáncer Carlos Ardila Lülle* in the University Hospital of the *Fundacion Santa Fe de Bogotá* allows the application of three different techniques for external radiotherapy treatments, being the conformational technique the routinely one used for the hypofractionated treatment in breast volume (4005 cGy / 267 cGy in 15 sessions) with sequential scaled boost in the bed surgical area (5 additional sessions of 200 cGy). With the intention of using the modulation techniques and applying the integrated simultaneous boost (synchronously in 15 sessions deposit 4005 cGy / 267 cGy in breast volume and 4500 cGy / 300 cGy within the boost volume) this evaluation was carried out using the Gay model and Niemierko to determine the Tumor Control Probability and the Normal Tissue Complication Probability from the calculation of the Equivalent Uniform Dose made with the dose distributions determined by the *Eclipse™* treatment planning system of *Varian Inc.*.

With the endorsement of the Ethics Committee and the Subdirection of Clinical Studies of the University Hospital, images of tomographic simulations (8 patients referred to the service) were used to project 5 treatment schedules that meet the homogeneity criteria ($HI < 0.1$) and conformation ($CI > 0.9$) of the center, being the arcotherapy with simultaneous boost slightly the best dose conformation (2%). The comparison between the different techniques showed that the reduction in total treatment time slightly reduces the tumor control in the breast, but keeps it in the boost zone when the integrated boost is applied with the modulated intensity techniques; although arcotherapy irradiations increase the dose received by the contralateral organs, the clinical effects will not be significant in the integrated scheme but in the sequential one, where the increase, from 5% to 10%, of the probability of having symptomatic pneumonitis.

Keywords: External radiotherapy, Tridimensional Conformal Radiotherapy 3D-CRT, Intensity Modulated Radiotherapy IMRT, Volumetric Modulated Arctherapy VMAT, Hypofractionated breast irradiation, Simultaneous integrated boost SIB, Tumor control probability *TCP*, Normal tissue complication probability *NTCP*, Equivalent uniform dose *EUD*

Contenido

Agradecimientos	VII
Resumen	IX
Abstract	XI
1. Introducción	3
2. Interacción de Fotones con la materia	7
2.1. Fenómenos de Interacción	7
2.1.1. Dispersión Coherente	7
2.1.2. Dispersión de Compton	9
2.1.3. Efecto Fotoeléctrico	10
2.1.4. Producción de Pares	10
2.2. Coeficiente Másico de Atenuación	11
2.3. Cantidades Dosimétricas	12
2.3.1. Kerma	13
2.3.2. Dosis Absorbida	14
2.3.3. Dosis Equivalente y Dosis Efectiva	14
3. La Radioterapia y su Uso en el Tratamiento del Cáncer de Seno	16
3.1. La Evolución de la Radioterapia	16
3.2. Cáncer de Seno	17
3.3. Técnicas Modernas de Radioterapia	18
3.3.1. Radioterapia de Conformación Tridimensional 3D-CRT	20
3.3.2. Radioterapia de Intensidad Modulada IMRT	22
3.3.3. Arcoterapia de Modulación Volumétrica VMAT	23
4. Radiobiología	25
4.1. Clasificación de los efectos radiobiológicos	25
4.2. Las 5 R's de la Radioterapia	27
4.3. Modelo Lineal Cuadrático	28

4.3.1. Dosis Biológica Equivalente	31
4.4. Respuesta de los tejidos	31
4.4.1. Dosis Uniforme Equivalente	32
4.4.2. Probabilidad de Control Tumoral	33
4.4.3. Probabilidad de Complicación en Tejidos Sanos	34
4.4.4. Dosis de tolerancia	34
5. Formulación Volumétrica de la Radioterapia	36
5.1. Volúmenes Específicos para Radioterapia	36
5.2. Atlas de Contorneo	38
5.3. Histogramas de Dosis-Volumen	39
5.4. Índices de Homogeneidad y Conformidad	41
6. Tratamientos Planeados	42
6.1. Conjunto de Estructuras	42
6.2. Metodología de planeación	45
6.2.1. Parámetros de cálculo	47
6.2.2. Límites de Dosis	48
7. Resultados y Discusión	49
7.1. Dosis Biológica Equivalente	50
7.2. Índice de Conformidad e Índice de Homogeneidad	50
7.3. Dosis Uniforme Equivalente y Probabilidad de Control Tumoral	52
7.4. Límites de Dosis en OAR	54
7.5. Dosis Uniforme Equivalente y Probabilidades de Complicación en Tejidos Sanos	57
7.6. Estructuras cardíacas	60
8. Conclusiones y Recomendaciones	63
8.1. Conclusiones	63
8.2. Recomendaciones	64
A. Anexo: Histogramas Dosis-Volumen	65
A.1. Técnica conformal 3D-CRT	66
A.2. Técnica Híbrida	70
A.3. Técnica IMRT	74
A.4. Técnica VMAT Secuencial	78
A.5. Técnica VMAT Simultánea	82
B. Anexo: Datos reunidos de los DVH	86
Bibliografía	91

Siglas

3D-CRT	Radioterapia de Conformación Tridimensional
AAA	Analytical Anisotropic Algorithm
AAPM	American Association of Physicists in Medicine
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ACIDA	Arterias Coronaria Izquierda y Descendente Anterior
BED	Dosis Biológica Equivalente
CI	Índice de Conformidad
CLINAC	Acelerador Lineal Clínico
CT	Tomografía Computacional
CTV	Clinical Target Volume
DVO	Dose Volume Optimizer
DVH	Histograma de Dosis-Volumen
EUD	Dosis Uniforme Equivalente
FIF	Field in Field
FSFB	Fundación Santa Fe de Bogotá
GTV	Gross Tumor Volumen
HI	Índice de Homogeneidad
HYB	Híbrida
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
ICCAL	Instituto de Cáncer Carlos Ardila Lülle

IMRT	Radioterapia de Intensidad Modulada
ITV	Internal Target Volume
LQM	Modelo Lineal Cuadrático
MLC	Colimadores Multihojas
MRI	Imágenes de Resonancia Magnética
<i>NTCP</i>	Probabilidad de Complicación en Tejidos Sanos
OAR	Organ At Risk
PRO	Progressive Resolution Optimizer
PRV	Planning OAR Volume
PTV	Planning Target Volume
QUANTEC	Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic
RIS	Refuerzo Integrado Simultáneo
RSEC	Refuerzo Secuencial Escalado
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RVR	Remaining Volume at Risk
<i>TCP</i>	Probabilidad de Control Tumoral
TPS	Sistema de Planeación de Tratamientos
TV	Treated Volume
VMAT	Arcoterapia de Modulación Volumétrica

Lista de Tablas

2-1. Factores de ponderación para diferentes tipos de radiación w_R	15
2-2. Factores de ponderación recomendados para tejidos	15
6-1. Lista de estructuras utilizadas para la planeación, mostradas en la Figura 6-2, y su categorización según el ICRU83	44
6-2. Técnicas de irradiación y cuadros de fraccionamientos comparados	47
6-3. Parámetros usados en el algoritmo de Gay y Niemierko.	48
6-4. Dosis de tolerancias definidas en el QUANTEC para corazón y pulmón.	48
7-1. Dosis Biológica Equivalente (BED) calculada para los esquemas comparados y su diferencia porcentual.	50
7-2. Índice de Conformidad (CI) medio.	51
7-3. Índice de Homogeneidad (HI) medio.	52
7-4. Dosis Uniforme Equivalente (EUD), en Gy, media en los PTV.	52
7-5. Porcentaje de la Probabilidad de Control Tumoral (TCP).	53
7-6. Límites de dosis evaluados para el corazón.	55
7-7. Límites de dosis evaluados para el pulmón izquierdo.	56
7-8. Dosis Uniforme Equivalente (EUD), en Gy, para los órganos ipsilaterales	57
7-9. Porcentaje de la Probabilidad de complicación en tejidos normales ($NTCP$) en órganos ipsilaterales.	58
7-10. Dosis Uniforme Equivalente (EUD) de órganos contralaterales, en Gy.	59
7-11. Porcentaje de la Probabilidad de Complicación de Tejidos Normales ($NTCP$) en órganos contralaterales.	60
7-12. Dosis máxima en estructuras cardíacas como porcentaje del la dosis.	61
7-13. Dosis media de estructuras cardíacas como porcentaje del la dosis.	62

Capítulo 1

Introducción

En cada planeación de radioterapia se deben considerar simultáneamente tanto los efectos benéficos al irradiar al tumor, como los daños a los tejidos circundantes [1]. Una evaluación radiobiológica centra su atención en la respuesta de los distintos tejidos, tumorales o sanos, a la irradiación; mientras que en la evaluación dosimétrica se verifica que la dosis sea depositada en la región deseada y ajustada a los requerimientos. En el tratamiento con radioterapia del cáncer de mama izquierda se destacan como órganos a riesgo los pulmones y el corazón, además, las arterias: coronaria izquierda y la descendente anterior del corazón que pueden desencadenar eventos coronarios como infartos cardiacos por este tipo de afectaciones radioinducidas [2]. El control de la enfermedad y la tolerancia de los tejidos sanos dependen de factores como la dosis por sesión, la técnica de irradiación o el esquema de fraccionamiento, entre otros.

En el Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB), el departamento de radioterapia del Instituto de Cáncer Carlos Ardila Lülle (ICCAL) aplica por rutina, para el tratamiento de cáncer de seno, el hipofraccionamiento con refuerzo en esquema secuencial, luego de la cirugía conservativa; ya que en 1981 la comparación de Veronesi *et al.* [3] no exhibió diferencias, ni en la supervivencia ni en las recurrencias, de pacientes tratadas con la mastectomía radical de Haslsted o con la cuadrantectomía conservativa, seguida de un curso de radioterapia con refuerzo de 10 Gy en la zona de la cirugía; y, además, con la publicación en 2008 del estudio START B [4] se mostró que el tratamiento hipofraccionado, con 40.05 Gy entregados en 15 sesiones de 267 cGy con refuerzo de 10 Gy, incrementa la supervivencia y disminuye las metástasis distantes al compararlo con el fraccionamiento convencional de 50 Gy entregados en sesiones 200 cGy y refuerzo de 10 Gy, sin aumentar las complicaciones en los tejidos sanos. En 2013 Chadha *et al.* verifican para el tratamiento hipofraccionado de mama con refuerzo integrado una tasa de supervivencia del 90% y tasa sin recaídas del 97% luego de un seguimiento promedio de 5 años; en el tratamiento empleado la mama completa recibe 40.5 Gy en 15 sesiones de 270 cGy y refuerzo simultáneo en la zona de la lumpectomía de 300 cGy en las mismas 15 sesiones para aumentar hasta 45 Gy. Para 2014, Franco *et al.* [5] concluyen de su revisión que el refuerzo simultáneo es un campo prometedor en la investigación clínica, ya que permite la conclusión del tratamiento en un

tiempo menor y el incremento de la dosis depositada en el volumen con mayor riesgo de recaída.

La técnica de Radioterapia de Conformación Tridimensional (3D-CRT) con campos tangenciales proporciona un alto control de la separación de los *Órganos A Riesgo*: Organ At Risk (OAR) y el *Volumen Objetivo de Planeación*: Planning Target Volume (PTV), limitando geoméricamente las direcciones de incidencia al cuerpo, pero condicionando la uniformidad y conformidad de la dosis. Las técnicas de Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) y Arcoterapia de Modulación Volumétrica (VMAT), más complejas, controlan el depósito de dosis favoreciendo que sea más uniforme y mejor conformada, pero incidiendo en el cuerpo con campos de diferentes direcciones. En 2013, Jin *et al.* [6] presentaron un estudio dosimétrico para 20 casos de pacientes con cáncer de mama izquierda. Compararon la técnica con cuñas, 3D-CRT con Field in Field (FiF), IMRT y VMAT entre otras, siguiendo los lineamientos del reporte 83 [7] de International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU83) incluyendo como OAR a la mama contralateral, el corazón, los pulmones y las arterias coronarias. El estudio concluyó que todos los planes tenían similares coberturas del PTV excepto la técnica VMAT menor al 95%. El *Índice de Conformidad* era considerablemente mejor para VMAT. Los volúmenes de pulmón, corazón y arterias coronarias recibían dosis comparables con IMRT y VMAT, aunque la mama contralateral recibe menos dosis con la técnica IMRT que con VMAT. Como conclusión, este estudio sugiere el uso de IMRT para la irradiación de la mama. Para 2015, Viren *et al.*[8] presentó un estudio de 10 casos de cáncer de mama izquierda comparando las mismas técnicas. Los resultados mostraron una cobertura y homogeneidad superiores para la técnica VMAT comparada con la de subcampos e IMRT. Los planes con VMAT proporcionaron un incremento en las dosis al pulmón y mama contralaterales. Finalmente, su recomendación es usar VMAT para tratamiento de cáncer de mama. Adicionalmente, Shiau *et al.* [9] realizaron una comparación con una técnica nueva llamada Tomoterapia Helicoidal (HT: Helical Tomotherapy) favoreciéndola por encima de las demás mencionadas.

Un curso de radioterapia que busque tratar dos volúmenes con diferentes dosis, para conseguir una zona de refuerzo inmersa en la otra, se planifica en un esquema escalado o en un esquema simultáneo. En el refuerzo escalado, secuencialmente se elaboran planificaciones para cada volumen, haciendo que el volumen que recibirá el refuerzo, incluido en la planificación inicial, tenga un plan de tratamiento con sesiones exclusivas para él; para el refuerzo simultáneo se hace una planificación integrada en donde cada volumen recibe una dosis diferente en cada sesión, completando las dosis deseadas en ambos volúmenes en el mismo número de sesiones. En un análisis hecho en este mismo centro de radioterapia de la FSFB, en 2015, Burbano *et al.* [10] verificaron la equivalencia del efecto biológico con la Dosis Biológica Equivalente (*BED*) cuando se irradia con Refuerzo Secuencial Escalado (RSEC) o con Refuerzo Integrado Simultáneo (RIS).

El control tumoral se obtiene si se consigue depositar una dosis en el volumen determinado superior a un valor umbral, por debajo de dicho umbral existe un pobre control ya que pueden permanecer células malignas. Las complicaciones a los tejidos sanos pueden aparecer por depo-

sitar una alta dosis en punto preciso de un órgano o por distribuir sobre todo el órgano unas dosis bajas. Ya que cada órgano mostrará una determinada respuesta a la radiación dependiendo de las características de sus tejidos, los modelos de *probabilidad de control tumoral (TCP)* y de *probabilidad de complicación en tejidos sanos (NTCP)* no pueden depender de un único parámetro, dosis máxima o dosis mínima en un punto, sino que deben evaluarse sobre toda la distribución de dosis en el volumen; se han pasado por modelos de volumen crítico [11] como el presentado por Niemierko en 1991, o modelos de subunidades funcionales como los mostrados en el ICRU83, entre otros; el modelo de *Dosis Uniforme Equivalente (EUD)*, presentado en 1997 por Niemierko [12], conseguido a partir de la representación de la distribución de dosis como un Histograma de Dosis-Volumen (DVH), y que puede extenderse a tejido tumoral, es el usado en este *Trabajo Final de Maestría* para realizar la evaluación. La comparación entre: la probabilidad de control tumoral y el daño a tejidos sanos, sin perder uniformidad ni conformidad en el depósito de la dosis, indicará la técnica de administración más favorable para el tratamiento.

Con las consideraciones hechas hasta aquí, se ha desarrollado este *Trabajo Final de maestría en Física Médica* en torno a los siguientes objetivos:

Objetivo Principal

Realizar una evaluación radiobiológica y dosimétrica del tratamiento de cáncer de mama izquierda para las técnicas 3D-CRT, IMRT y VMAT con los métodos de refuerzo secuencial e integrado para estimar la probabilidad de control tumoral y complicación en tejidos sanos.

Objetivos Específicos

1. Obtener planeaciones de tratamiento para cáncer de mama izquierda en las técnicas 3D-CRT, IMRT y VMAT con índices de homogeneidad y conformidad similares, siguiendo las recomendaciones del RTOG, el programa QUANTEC de la AAPM y *Emami* para las dosis de los órganos a riesgo.
2. Determinar la Probabilidad de Control Tumoral (*TCP*) y de Complicación de Tejidos Normales (*NTCP*) en las planeaciones desarrolladas.
3. Comparar las técnicas de radioterapia escalada y simultánea para encontrar ventajas y desventajas respecto a la probabilidad de control tumoral y complicación en tejidos sanos.

Por esto, el presente *Trabajo Final de Maestría* muestra una comparación radiobiológica, en términos de la dosis uniforme equivalente, la probabilidad de control tumoral y la probabilidad de complicación en tejidos sanos; y una comparación dosimétrica, en términos de los índices de homogeneidad y conformidad, del tratamiento de cáncer de seno izquierdo con refuerzo,

en los esquemas secuencial y simultáneo, utilizando las técnicas conformacional (3D-CRT), de intensidad modulada (IMRT) y de modulación volumétrica (VMAT) que se pueden aplicar con el *Acelerador Lineal Clínico* en el Departamento de Radioterapia del Instituto de Cáncer Carlos Ardila Lülle (ICCAL) perteneciente al Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB). El Capítulo 2 describe los mecanismos de interacción de las ondas electromagnéticas ionizantes con la materia. En el Capítulo 3 se presentan las técnicas modernas de radioterapia, cómo se hacen las planificaciones y el cálculo de la dosis con una mención a la incidencia del cancer de seno. El Capítulo 4 contiene una introducción a la radiobiología, las respuestas de los tejidos a la radiación y el modelo que se usa en esta evaluación para cuantificar dicha respuesta. El Capítulo 5 se refiere a los volúmenes de planeación definidos para la radioterapia externa, los criterios para contornear dichos volúmenes y la manera de visualizar y evaluar la dosis entregada en una planeación, acorde a lo indicado en ICRU83. La metodología con que se realizaron las planeaciones de la presente evaluación se explica Capítulo 6. El análisis y la comparación de los planes conseguidos con las diferentes técnicas y en los dos esquemas aparecen en el Capítulo 7. En el Capítulo 8 se presentan las conclusiones y recomendaciones que se desprenden de esta evaluación. Adicionalmente, el Anexo A muestra los DVH obtenidos para cada paciente separados por técnica de irradiación empleada, mientras que el Anexo B reúne la información de cada variable para todas las pacientes.

Capítulo 2

Interacción de Fotones con la materia

Los fotones de alta energía, Rayos X y Rayos γ , junto a los neutrones hacen parte de las radiaciones clasificadas como *indirectamente* ionizantes ya que, al no tener carga eléctrica, deben transmitir su energía a las partículas cargadas del medio para que estas últimas la depositen en la materia. Las radiaciones directamente ionizantes están conformadas por las partículas cargadas, y depositan la energía en la materia a través de interacciones de Coulomb. La dosimetría de radiaciones busca cuantificar y determinar el depósito de dicha energía [13]. Los Rayos X, radiación electromagnética emitida por transiciones atómicas o radiación de frenado, y los Rayos γ , radiación electromagnética emitida por núcleos excitados o por reacciones de aniquilación, son indistinguibles por sus propiedades [14] y por los mecanismos de interacción que se muestran en la Sección 2.1.

2.1. Fenómenos de Interacción

Al incidir en un medio, los fotones pueden: penetran sin interactuar, ser dispersados o ser absorbidos. La Figura 2-1 muestra esquemáticamente como los fotones son desviados de su dirección de incidencia a través de la dispersión coherente (a), en la que toda la energía del fotón es reemitida; o la dispersión de Compton (b), también llamada incoherente porque un fotón de menor energía es emitido, y la energía restante transferida a los electrones del medio; pueden ser absorbidos mediante el efecto fotoeléctrico (c), cuando la energía del fotón es empleada para ionizar un átomo al superar la energía de enlace de un electrón; o en la producción de pares (d), cuando la energía del fotón es suficiente para producir nuevas partículas.

2.1.1. Dispersión Coherente

La dispersión coherente es un proceso en el cual no hay energía convertida en energía cinética de los electrones del medio. Es un proceso elástico en el que se involucra el átomo como un todo, en la dispersión de Rayleigh, o un solo electrón, en la dispersión de Thomson. En la dispersión

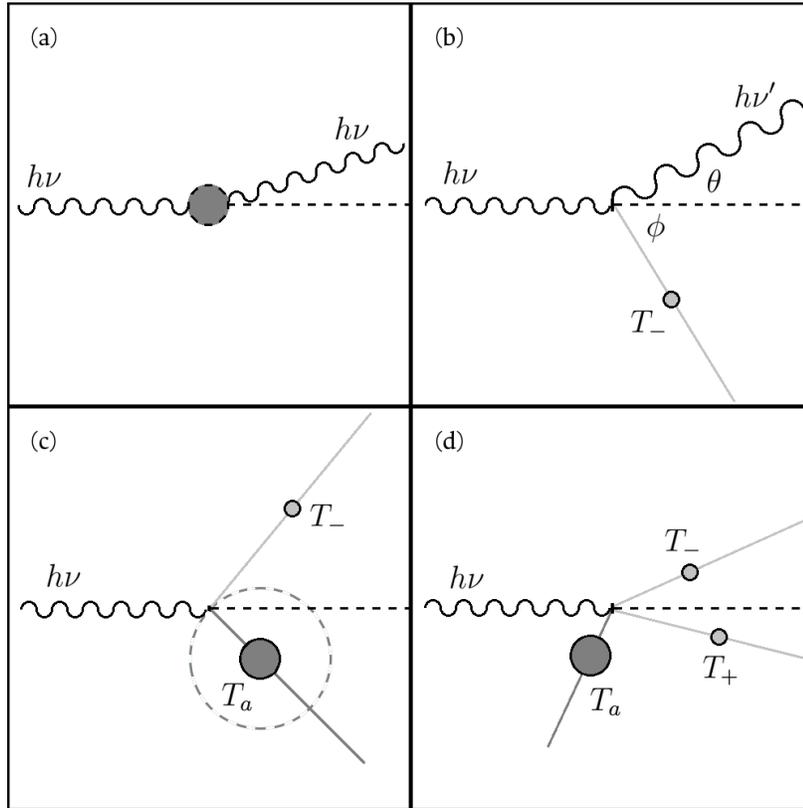


Figura 2-1: Esquemas de la interacción de fotones con la materia. La dispersión de Rayleigh (a) sucede con el átomo como un todo. La dispersión de Compton (b) cuando interactúa con un electrón libre, mientras que el efecto fotoeléctrico (c) sucede con un electrón enlazado a un átomo. La producción de pares (d) se presenta, principalmente, en la presencia del campo electrónico de un núcleo atómico. La energía del fotón incidente es medida como $h\nu$ mientras que la del fotón dispersado se señala como $h\nu'$. Las energías cinéticas del electrón, el átomo y el positrón después de la interacción se representan con T_- , T_a y T_+ respectivamente. Los casos (a) y (b) representan la dispersión de fotones, mientras que los casos (c) y (d) muestran su absorción.

coherente el fotón dispersado tiene la misma energía del fotón incidente:

$$E_{\text{incidente}} = E_{\text{dispersado}}$$

En la dispersión de Rayleigh, el fotón incidente interactúa y excita a todo el átomo, en este proceso todos los electrones del átomo son estimulados por el campo eléctrico del fotón, haciendo que oscilen en fase y la nube de electrones emite inmediatamente un fotón con la misma energía pero en una dirección ligeramente diferente, como lo esquematiza la Figura 2-1(a). En esta interacción no hay energía transferida al medio, no hay excitación ni ionización de átomos. Por la conservación del momento lineal, el átomo adquiere movimiento. La sección eficaz atómica σ_R/ρ , unidades de masa [13], para que se dé esta interacción entre un fotón de frecuencia ν y

un medio de número atómico Z es:

$$\frac{\sigma_R}{\rho} \propto \frac{Z}{(h\nu)^2} \quad (2-1)$$

Siendo $h = 6.626 \times 10^{-34}$ J·s⁻¹ la constante de Plank, y ρ la densidad física del medio.

La dispersión de Thomson [14], aparece en el límite clásico de la dispersión de Compton, que se explica en la Sección 2.1.2 y la Figura 2-1(b), al no considerar los efectos relativistas, representando esta interacción como un electrón inmerso en una onda electromagnética. J.J. Thomson pudo estimar la sección eficaz total por electrón ${}_e\sigma_0$ como:

$${}_e\sigma_0 = \frac{8\pi}{3} r_e = 6.65 \times 10^{-25} \text{ cm}^2/\text{electrón} \quad (2-2)$$

Con $r_e = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{e^2}{m_e c^2} = 2.818 \times 10^{-15}$ m el radio clásico del electrón, en donde $e = -1.602 \times 10^{-19}$ C y $m_e = 9.109 \times 10^{-31}$ kg son, respectivamente, la carga y la masa del electrón y $c = 2.998 \times 10^8$ m/s la velocidad de la luz.

2.1.2. Dispersión de Compton

Los electrones de las capas más externas de los átomos dispersan los fotones incidentes mediante el efecto Compton. La descripción de esta interacción asume que sucede con un electrón libre y estático, que es la aproximación de un electrón con energía de enlace baja con respecto a la energía del fotón incidente. En la Figura 2-1(b) se muestra un electrón que adquiere una energía cinética $T_- = h\nu - h\nu'$ cuando incide sobre él un fotón de frecuencia ν , este será dispersado con frecuencia ν' ($\nu' < \nu$ por esto también es llamada dispersión incoherente) en un ángulo θ mientras que el electrón se moverá en un ángulo ϕ con respecto a la dirección de incidencia del fotón inicial. La conservación del momento en las direcciones de incidencia del fotón original, y perpendicular a ella, permite obtener estas relaciones [14]:

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \gamma(1 - \cos\theta)} \quad (2-3)$$

$$\cot\phi = (1 + \gamma) \tan\left(\frac{\theta}{2}\right) \quad (2-4)$$

$$T_- = h\nu \frac{\gamma(1 - \cos\theta)}{1 + \gamma(1 - \cos\theta)} \quad (2-5)$$

con $\gamma = h\nu/m_e c^2$. Esto indica que para un valor dado de la energía del fotón incidente $h\nu$, la energía de del fotón dispersado $h\nu'$ y su ángulo de dispersión θ están correlacionados entre si. El fotón puede transferir mucha de su energía al electron, pero nunca la cederá totalmente, la máxima energía transferida al electrón es $T_-^{\max} = h\nu [2\gamma / (1 + 2\gamma)]$ cuando el fotón es retrodispersado. La sección eficaz total por electrón, calculada por Klein-Nishina es:

$${}_e\sigma = 2\pi r_e^2 \left\{ \frac{1 + \gamma}{\gamma^2} \left[\frac{2(1 + \gamma)}{1 + 2\gamma} - \frac{1}{\gamma} \ln(1 + 2\gamma) \right] + \frac{1}{2\gamma} \ln(1 + 2\gamma) - \frac{1 + 3\gamma}{(1 + 2\gamma)^2} \right\} \quad (2-6)$$

Resultado que es independiente del número atómico Z del medio. La sección eficaz total ${}_a\sigma$ de un átomo con Z electrones es:

$${}_a\sigma = Z \cdot {}_e\sigma \quad (2-7)$$

2.1.3. Efecto Fotoeléctrico

El efecto fotoeléctrico fue observado inicialmente por Hertz en metales con luz ultravioleta, la descripción hecha por Albert Einstein dio pie al desarrollo de la mecánica cuántica y lo hizo acreedor al premio Nobel de Física en 1921. El efecto fotoeléctrico es el fenómeno mas significativo en el rango de energías entre 300 – 500 KeV. Un fotón incidente con frecuencia ν será completamente absorbido por un átomo del medio mientras uno de los electrones atómicos es expulsado con energía cinética T_- , al que se suele llamar *fotoelectrón*, como lo ilustra la Figura 2-1(c). Ya que el electrón está enlazado a un átomo, la conservación de la energía se puede expresar como [14]:

$$T_- = h\nu - B.E. \quad (2-8)$$

en donde $B.E.$ es la energía de enlace (*Binding Energy* en inglés) del electrón. El orbital abandonado por el fotoelectrón es ocupado por alguno de los electrones de las capas superiores, por lo que este proceso suele estar acompañado por la emisión de los rayos X característicos del medio. Dada la diferencia de masas entre el fotoelectrón m_e y el resto del átomo M_a la energía cinética del átomo T_a puede ser despreciada $T_a/T_- = m_e/M_a$ y no aparece en la Ecuación 2-8. Para que la absorción fotoeléctrica suceda se necesita que la energía del fotón incidente sea mayor o igual a la energía de enlace del electrón que será expulsado, y cuanto mas cerca esté al valor de $B.E.$ mayor será la probabilidad, dando origen a picos de absorción cuando los fotones incidentes coincidan con las energías de enlace de los diferentes orbitales electrónicos. La sección eficaz τ es función del número atómico del medio y de la energía del haz incidente, pero independiente de la dirección de emisión del fotoelectrón, por lo tanto el coeficiente de atenuación másico para este efecto es de la forma [13]:

$$\frac{\tau}{\rho} \propto \left(\frac{Z}{h\nu} \right)^3 \quad (2-9)$$

2.1.4. Producción de Pares

Si la energía del fotón incidente es mayor a dos veces la masa en reposo del electrón $2m_e c^2 = 1.022$ MeV en la presencia de un campo eléctrico el par electrón-positrón puede ser generado, usualmente sucede cerca a núcleos atómicos, como se muestra en la Figura 2-1(d) pero también puede darse en el campo de un electrón (en donde se requiere que la energía del fotón incidente sea mayor a $4m_e c^2$). El exceso de energía por encima del umbral será distribuido como energía cinética del electrón y el positrón. Cuando el positrón reduzca su velocidad lo suficiente se aniquilará con alguno de los electrones del medio, emitiéndose ahora dos fotones de 0.511 MeV.

En la conservación de la energía en este caso se aplica:

$$h\nu = 2(m_e c^2) + T_- + T_+ \quad (2-10)$$

En donde, $m_e c^2 = 0.511$ MeV es la energía en reposo del electrón, igual a la del positrón, y por esto se duplica. T_- y T_+ son respectivamente las energías cinéticas del electrón y del positrón justo después de haber sido creados, serán ligeramente diferentes por la interacción con el núcleo, pero la energía cinética en promedio será:

$$\bar{T} = \frac{h\nu - 2m_e c^2}{2} \quad (2-11)$$

La producción de pares solo se vuelve significativa para fotones con energías que exceden ampliamente el umbral de 1.022 MeV por lo tanto puede utilizarse una aproximación relativista. Ya que el campo eléctrico de un núcleo atómico se ve atenuado por la nube electrónica, este efecto de apantallamiento se refleja en la sección eficaz. Con total apantallamiento la sección eficaz total por átomo es [14]:

$${}_a\kappa = 4\alpha r_e^2 Z^2 \left\{ \frac{7}{9} \left[\ln \left(\frac{183}{Z^{1/3}} \right) - f(Z) \right] - \frac{1}{54} \right\} \quad (2-12)$$

La función $f(Z)$ es una corrección a la aproximación de Born. El coeficiente de atenuación másico para la producción de pares tiene la forma [13]:

$$\frac{\kappa}{\rho} = {}_a\kappa \frac{N_A}{A} \propto Z \quad (2-13)$$

2.2. Coeficiente Másico de Atenuación

Para un grosor dado de un material específico, la probabilidad de interacción de un fotón será proporcional al número de átomos por unidad de volumen. Para evitar esta dependencia, el coeficiente de atenuación másico surge de normalizar el coeficiente de atenuación lineal μ con la densidad del medio. El coeficiente de atenuación lineal μ representa la fracción de fotones que son removidos de un haz monoenergético por unidad de distancia, al atravesar un medio material. El coeficiente másico de atenuación es independiente de la densidad física ρ , así, por ejemplo:

$$\left[\frac{\mu}{\rho} \right]_{\text{Agua}} = \left[\frac{\mu}{\rho} \right]_{\text{Hielo}} = \left[\frac{\mu}{\rho} \right]_{\text{Vapor}} \quad (2-14)$$

El coeficiente másico total de atenuación dependerá de la suma de los coeficientes definidos por cada una de las interacciones descritas, por lo tanto [13]:

$$\frac{\mu}{\rho} = \frac{\sigma_R}{\rho} + \frac{\sigma}{\rho} + \frac{\tau}{\rho} + \frac{\kappa}{\rho} \quad (2-15)$$

siendo σ_R/ρ la contribución por la dispersión de Rayleigh, σ/ρ de la dispersión de Compton, τ/ρ por el efecto fotoeléctrico y κ/ρ la debida a la producción de pares.

La relación entre μ la probabilidad de interacción por unidad de longitud y σ/ρ se obtiene de multiplicar la sección eficaz por la densidad de átomos N [14]:

$$\mu = N\sigma = \sigma \left(\frac{N_A \rho}{A} \right) \quad (2-16)$$

Con $N_A = 6.022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ el número de Avogadro y A el peso molecular, conocido como el coeficiente total de absorción y corresponden al inverso del camino libre medio de un fotón en dicho medio. De allí se desprende que la atenuación de los fotones en un medio sea de carácter exponencial:

$$\frac{I}{I_0} = \exp(-\mu x) \quad (2-17)$$

Siendo I/I_0 la fracción de fotones supervivientes de una intensidad inicial I_0 luego de recorrer una distancia x en dicho medio.

Los valores medidos del coeficiente másico de atenuación (μ/ρ) para todos los elementos de $Z = 1$ hasta 92, han sido computados y publicados¹ por el *National Institute of Standards and Technology* (NIST) de los Estados Unidos junto al coeficiente másico de transferencia de energía (μ_{tr}/ρ) calculado [15] en el rango de 100 keV hasta 20 MeV; esta publicación también incluye algunos compuestos de interés dosimétrico como el agua, tejidos blandos, hueso, materiales para blindajes, etc. El coeficiente másico de transferencia de energía da cuenta de la energía de los fotones que es transferida a los electrones del medio, está directamente relacionado con la KERMA que se define en la Sección 2.3.1 y determina la energía que efectivamente se está transmitiendo al medio en la primera interacción de los fotones. Como referencia se muestran, en la Figura 2-2 los coeficientes másicos de atenuación μ/ρ y de transferencia de energía μ_{tr}/ρ para los elementos Plomo ($Z = 82$) y Carbono ($Z = 6$), y los compuestos Agua y Tejidos blandos recomendados por el reporte ICRU44. En los compuestos el coeficiente másico de atenuación μ/ρ se puede determinar como una suma ponderada con la fracción en masa de cada átomo que lo constituye.

2.3. Cantidades Dosimétricas

A continuación se presentan las variables dosimétricas para cuantificar el efecto de la radiación ionizante en la materia[13]. En particular, la Kerma aplica para explicar el primer paso en la disipación de energía de las radiaciones indirectamente ionizantes exclusivamente, mientras que la Dosis Absorbida incluye en su definición la contribución de todos los tipos de radiaciones, de ella se desprenden las cantidades de Dosis Equivalente y Dosis Efectiva primordiales en la protección radiológica.

¹ www.nist.gov/pml/x-ray-mass-attenuation-coefficients

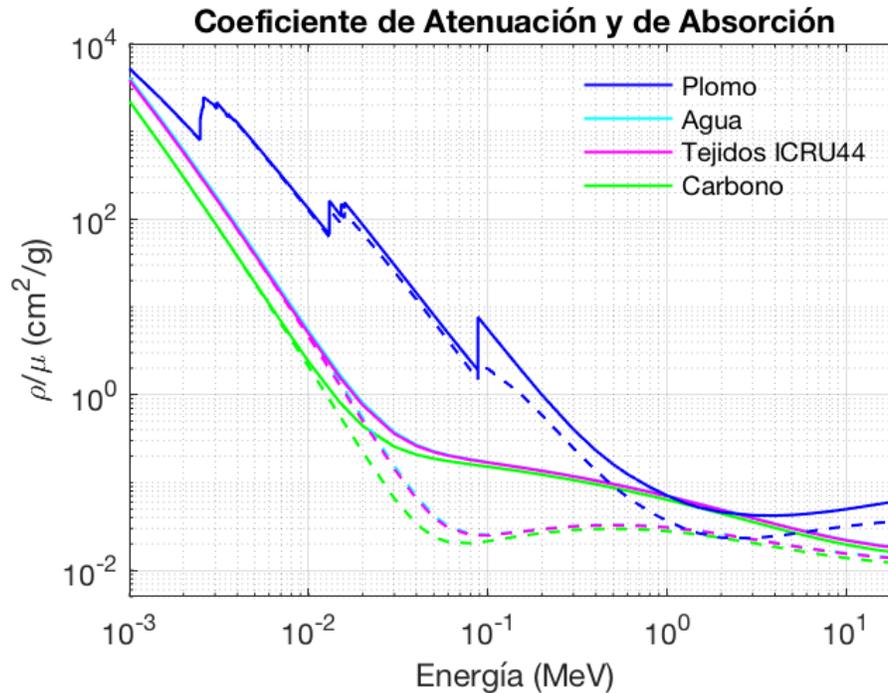


Figura 2-2: Coeficiente másico de atenuación μ/ρ con líneas continuas y coeficiente másico de transferencia de energía μ_{tr}/ρ con líneas punteadas para cuatro medios de referencia. En la curva continua del plomo se observan los picos de absorción de las capas M, L y K, mientras que en la curva del carbono no se exhiben. Los compuestos de Agua (H:11.18%, O:88.81%) y de tejidos blancos recomendados en el ICRU44 (H:10.11%, C:11.10%, N:02.60% y O:76.18%) muestran comportamientos similares entre sí.

2.3.1. Kerma

Con esta cantidad se describe la disipación inicial de la energía por las radiaciones indirectamente ionizantes, como la energía transferida a las partículas cargadas del medio. La palabra KERMA es la sigla en inglés de *Energía cinética liberada por unidad de masa* (**K**inetic **E**nergy **R**elased per unit **M**Ass), las unidades en que esta cantidad se mide es el Gray (Gy=J/kg) y su definición se apoya en la *Energía Transferida* ϵ_{tr} a un volumen V :

$$\epsilon_{tr} = (R_i)_{nc} - (R_s)_{nc}^{nr} + \Sigma Q \quad (2-18)$$

en donde $(R_i)_{nc}$ es la energía radiante de las partículas no cargadas que ingresan al volumen V , $(R_s)_{nc}^{nr}$ es la energía radiante de las partículas sin carga que salen de V , excluyéndose las originadas por las pérdidas radiativas de energía cinética de las partículas cargadas dentro de V , y ΣQ representa la energía derivada de a conversión entre masa y energía (positivo), o viceversa (negativa), al interior del volumen V . Por pérdidas radiativas de energía cinética se entienden la radiación de frenado o energía cinética de positrón perdido por aniquilación. La *Energía Radiante* es la energía de las partículas (diferente a la del reposo) emitida, transferida o recibida dentro de

V . Estas consideraciones hacen que no se tengan en cuenta las transferencias de energía cinética de una partícula cargada a la otra. Se define la kerma K en un punto P dentro de un volumen dV como

$$K = \frac{d\epsilon_{tr}}{dm} \quad (2-19)$$

En donde $d\epsilon_{tr}$ es la energía transferida, durante algún intervalo de tiempo, a la masa dm contenida en el volumen dV .

2.3.2. Dosis Absorbida

La dosis absorbida es relevante para todos los tipos de radiaciones, directa o indirectamente, ionizantes incluso si la fuente de radiación está contenida en el medio. La definición incluye las contribuciones de energía radiante por partículas cargadas, contenidas en el volumen V a través de la energía impartida ϵ al medio:

$$\epsilon = (R_i)_{nc} - (R_s)_{nc} + (R_i)_c - (R_s)_c + \Sigma Q \quad (2-20)$$

Ahora $(R_s)_{nc}$ representa toda la energía radiante de las partículas no cargadas que salen de V , $(R_i)_c$ la energía radiante de las partículas cargadas que ingresan a V y $(R_s)_c$ de las partículas cargadas que abandonan V . Así, la dosis absorbida D en un punto P inmerso en dV se define como:

$$D = \frac{d\epsilon}{dm} \quad (2-21)$$

La dosis D representa así, la energía que permanece en el medio, produciendo efectos, por unidad de masa.

2.3.3. Dosis Equivalente y Dosis Efectiva

Como medidas de protección radiológica, la International Commission on Radiological Protection (ICRP) recomienda la utilización de factores de ponderación tanto para el tipo de radiación como para la clase de tejido irradiado. Los efectos de las radiaciones ionizantes para una dosis determinada dependen del tipo de radiación, la dosis equivalente en un tejido H_T se cuantifica ponderándolo con el factor w_R según la clase de radiación:

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R} \quad (2-22)$$

Al considerar que el tejido T puede ser irradiado por mas de un tipo de radiación R , recibiendo una dosis $D_{T,R}$ por cada clase de radiación. La unidad de medida es el Sievert (Sv) que tiene las mismas unidades que el Gray (J/kg). Como cada tipo de tejido tiene una respuesta diferente a la radiación se le ha asignado un factor w_T y con el se define la dosis efectiva E de un tejido a partir de la dosis equivalente H_T :

$$E = \sum_T w_T H_T = \sum_T w_T \sum_R w_R D_{T,R} \quad (2-23)$$

Tabla 2-1: Factores de ponderación para diferentes tipos de radiación w_R .

Tipo de Radiación	Factor de Peso (w_R)
Rayos X y Rayos γ	1
Rayos β y muones	1
Neutrones	2.5-22
Protones $E > 2$ Mev	2
Rayos α , iones pesados fragmentos de fisión	20

Los factores cumplen la condición $\sum w_T = 1$ ya que corresponden a todos los tejidos del cuerpo, en el caso de una irradiación corporal total $E = H$.

Tabla 2-2: Factores de ponderación recomendados para tejidos

Tejido	w_T	$\sum w_T$
Gónadas	0.08	0.08
Vejiga, esófago, hígado, tiroides	0.04	0.16
Superficie del hueso, cerebro glándulas salivares, piel	0.01	0.04
Resto de los tejidos		0.72
	Total	1.00

El reporte ICRP103 [16] contiene los valores listados en las Tablas 2-1 y 2-2.

Capítulo 3

La Radioterapia y su Uso en el Tratamiento del Cáncer de Seno

3.1. La Evolución de la Radioterapia

El descubrimiento de los Rayos X por *Wilhelm Conrad Röntgen* en 1895 y de la Radiactividad Natural por *Antoine Henri Becquerel* solo unos meses más tarde, abrieron para las ciencias toda una nueva área de estudio: La Física de Radiaciones. Aunque el mecanismo que produce estas radiaciones aún resultaba desconocido se desarrollaron muy pronto las primeras técnicas de radioterapia. *Emil Grubbe* fue el primero en reportar el uso de Rayos X, en 1896, para el tratamiento paliativo en un caso recurrente y avanzado de cáncer de seno.

Durante las primeras décadas del siglo XX el enfoque estuvo en mejorar los equipos de Rayos X, controlar la dosis y la calidad del haz, mejorando el tubo de rayos catódicos con el llamado tubo de cátodo caliente (con producción de Rayos X de 10 keV a 50 keV) para tratamientos superficiales, y llegando a los equipos de ortovoltaje (200 keV - 500 keV) para tumores profundos. El poco poder de penetración de estos haces favorecía las reacciones adversas en la piel, así como el incremento de riesgo de fracturas de hueso. Por otra parte, el Radio $^{226}_{88}\text{Ra}$ descubierto por *Marie Skłodowska-Curie* fue la única fuente de rayos γ usados en el tratamiento de cáncer hasta la década de 1920, estos fotones de alta energía se usaron para tratar tumores profundos empleando agujas de radio encapsuladas con plomo y puestas a pocos centímetros de la piel. Esta técnica dio origen al término *teleterapia* en donde la fuente de radiación es externa y distante del cuerpo. La energía de estos haces permitió, debido al fenómeno de *Build-Up*, que por primera vez efecto de la radiación se redujera en la piel. La *braquiterapia*, técnica en donde las fuentes radiactivas son ubicadas al interior del cuerpo, intracavitarias principalmente, muy cerca o en contacto directo con el tumor se popularizaron con el tratamiento de cancer cervical.

Los efectos clínicos de la radiación fueron evidentes desde el principio, el mismísimo Becque-

rel experimentó la ulceración de la piel del abdomen a la altura del bolsillo donde solía llevar las sales de radio con que experimentaba. En 1922 se reportó el primer caso de fibrosis pulmonar por irradiación de seno gestando así la creación y popularización de la configuración de haces tangentes [17]. Los primeros conceptos de radiobiología se dieron más cualitativa que cuantitativamente, enunciadas como las *Leyes de Bergonié y Tribondeau*, concluyeron que las células tienden a ser radiosensibles si: tienen una alta tasa de división mitótica, un ciclo vital largo de reproducciones y aún no están diferenciadas. Por otra parte *Claude Regaud* encontró que no era posible esterilizar un carnero en una exposición única de radiación sin inducir necrosis en la piel, aunque, si la dosis era distribuida en sesiones más pequeñas a lo largo de varias semanas sería esterilizado con una mínima reacción del escroto; reconociendo así que el fraccionamiento de la dosis permite a los tejidos sanos repararse entre sesiones consecutivas, así nació el concepto del factor tiempo-dosis.

Para la década de 1940 la terapia con electrones se empezaba a popularizar gracias a su aplicación dermatológica. La tecnología de microondas se desarrolló durante la segunda guerra mundial y gracias a ella el principio de la onda viajera para acelerar electrones se materializó en 1948. La capacidad de generar núcleos artificiales ofreció la oportunidad de crear unidades de tratamiento de teleterapia de alta energía con el $^{60}_{27}\text{Co}$. Se empezaron a realizar pruebas *in vitro* con cultivos celulares, permitiendo cuantificar la supervivencia a la radiación de diferentes líneas.

Sobre las técnicas de irradiación modernas y los modelos de respuesta de los tejidos actuales se comentará más adelante.

3.2. Cáncer de Seno

A nivel mundial, incluyendo hombres y mujeres, el cáncer de seno es el segundo diagnóstico de cáncer más común con un 11.9% de los nuevos casos, superado únicamente por el cancer de pulmón en el 12.9% de los casos [18]; y es, significativamente, el caso más común en mujeres al representar el 25.2% de los nuevos diagnósticos. Ocupa el quinto lugar entre las causas de muerte a nivel general, siendo mayor en los países en vías de desarrollo. En Colombia [19] el cancer de seno representa el caso más común de cáncer en mujeres siendo el 23.1%, representa el 12.1% de casos nuevos en hombres y mujeres, superado únicamente por el cáncer de próstata.

Descripciones sobre cáncer de seno fueron hechas en el antiguo Egipto, 3000 años antes de Cristo, y médicos griegos y romanos intentaron tratarlo. Desde la edad media los intentos quirúrgicos aparecieron, fuertemente limitados por la falta de tecnología. En la actualidad el tratamiento del cáncer de seno puede tener diferentes abordajes: hormonas, cirugía, quimioterapia o radioterapia. La cirugía para el tratamiento del cáncer es una técnica eficaz pero ultrajante, en especial desde la perspectiva psicológica, ha evolucionado de la mastectomía radical de Halsted a pro-

cedimientos quirúrgicos menos agresivos como la cuadrantectomía con curso de radioterapia, mostrada por Veronesi, como equivalente en términos de sobre vida [20].

3.3. Técnicas Modernas de Radioterapia

El avance en los métodos de imagenología, cada vez más precisos, impulsó para que a su ritmo se desarrollaran técnicas de irradiación. La Tomografía Computacional (CT) permite identificar, tras una reconstrucción en el plano axial, los diferentes órganos y tejidos gracias a sus diferencias de atenuación de los Rayos X, y por esta razón se ha convertido en la técnica de imágenes primordial para la simulación de los tratamientos de radioterapia. Las Imágenes de Resonancia Magnética (MRI) han demostrado ser la mejor técnica de imágenes para discriminar diferencias de tejidos blandos, como los del sistema nervioso central, y través de la fusión de imágenes (referida en inglés como *Image Registration*) se pueden correlacionar los órganos, pixel a pixel, con la CT. Ya que la CT informa sobre la densidad electrónica y el número atómico, relacionados con los coeficientes de atenuación lineal (no solo de los tejidos del paciente sino además de la camilla y los inmovilizadores) mientras que la MRI se obtiene a partir de la densidad de protones, se emplea una CT de simulación para la planeación y el cálculo de dosis del tratamiento. Otras técnicas de imágenes como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), la Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT) o el Ultra Sonido (US) también son usadas, fusionándolas con la CT de simulación, ya que pueden ofrecer información adicional sobre la ubicación o extensión de los tumores [21].

Las imágenes de CT permiten delinear en cada corte axial los contornos de las regiones anatómicas de interés, como lo pueden ser el tumor, los órganos sanos o las regiones de alta dosis o ya irradiadas; la unión de estos contornos en los cortes consecutivos definen un volumen tridimensional (acorde a las definiciones de la Sección 5.1) en el proceso llamado *Image Segmentation*. Aunque existen herramientas que lo automatizan, este procedimiento requiere toda la experiencia y conocimiento clínico del radioterapeuta a cargo [22].

En las técnicas modernas de radioterapia se han desarrollado estrategias de planificación para adaptar de la mejor manera la disposición de los campos de radiación, con la angulación del gantry y la camilla como se muestran en la Figura 3-1, y lograr que la dosis absorbida sea lo más homogénea posible en el volumen de interés mientras se reduce drásticamente en su exterior; con ese propósito se han implementado mecanismos para adaptar la fluencia de los haces según las necesidades de distribución y se han diseñado instrumentos como los Colimadores Multihojas (MLC) que, combinados con el movimiento del gantry, modulan de manera multidireccional y limitan la dosis para que se adapte a la región deseada. Se ha vuelto un estándar que el Acelerador Lineal Clínico (CLINAC) actual esté equipado, en su cabezal, con sistemas de MLC, dos conjuntos compactos de láminas (generalmente de tungsteno) paralelos entre si, que participan junto a las

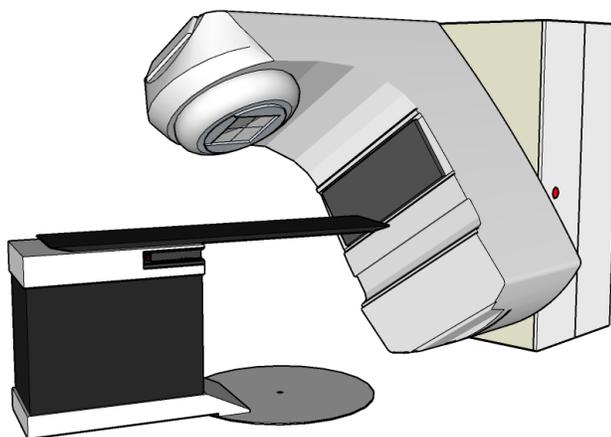


Figura 3-1: Esquema de un CLINAC mostrando las angulaciones aproximadas de la camilla (25°), el gantry (345°) y el colimador (0°).

mandíbulas y los colimadores secundarios en la conformación del campo de radiación. Cada hoja del sistema MLC es movida individualmente por un motor que controla su posición, controlada por el Sistema de Planeación de Tratamientos (TPS), con precisión de 1 mm, lo que permite la generación de campos de irradiación irregulares (no rectangulares) que incluso pueden cambiar en el tiempo, modulando así la fluencia de la radiación que incide en el cuerpo [23]. La Figura 3-2 muestra como un poliedro puede tener una silueta diferente dependiendo de la dirección de observación y la manera en que las MLC se configuran para permitir la irradiación del volumen mientras evitan que las regiones adyacentes reciban radiación. Las posiciones de las MLC son definidas por el usuario o por el TPS acorde al tipo de técnica de irradiación empleado, por lo tanto se han definido dos técnicas de planificación diferentes:

Planificación Directa: Propone encontrar la distribución de dosis resultante con los campos y ángulos seleccionados por el planificador; la solución dependerá de la situación particular y esto constituye el problema de la terapia conformal: encontrar la mejor opción de distribución de dosis dentro del volumen, incidiendo sobre la mayor cantidad de tejido tumoral y causando el menor daño posible a los tejidos circundantes. Ya que se usan campos y fluencias constantes, las diferencias de los tejidos atravesados por la radiación resultarán en heterogeneidades de la dosis depositada.

Planificación Inversa: La planificación inversa se construye como un modelo de análisis que permite definir cómo debe ser la dosis y la distribución en el volumen para determinar qué características debe tener la fluencia de los haces. Se apoya de la idea en que, para obtener un depósito de dosis uniforme en un volumen, al atravesar un medio con heterogeneidades,

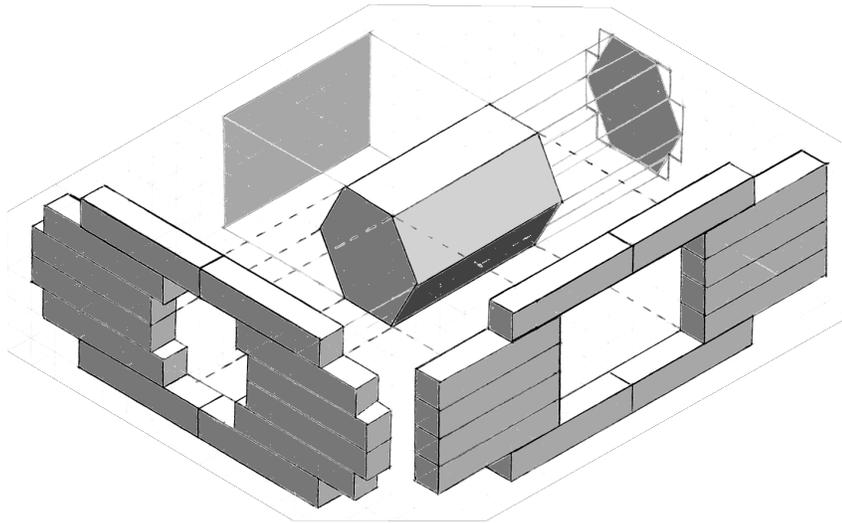


Figura 3-2: Esquema del sistema MLC alineándose en dos orientaciones al contorno de un volumen de base hexagonal: aunque desde un campo se proyecta como un rectángulo, en un campo perpendicular se proyectaría como un hexágono. El sistema MLC no puede ajustarse completamente a las diagonales o a las esquinas y aunque el campo definido tiene mejor conformidad a la silueta, las áreas adyacentes quedan sumergidas dentro del campo de irradiación.

la fluencia no debe ser uniforme. Es un “proceso de optimización con computador usado para determinar distribuciones de fluencias personalizadas no uniformes, que se ajustan a ciertos objetivos dosimétricos y clínicos específicos”¹.

La Figura 3-3 muestra una región cóncava que quiere ser tratada rodeando una región a proteger, irradiada con cuatro campos (uno abierto, uno parcialmente bloqueado y dos laterales con cuñas) junto a un conjunto de 5 campos con intensidades moduladas que tienen una mejor capacidad para que la distribución de dosis se ajuste a la geometría deseada. En ninguno de los casos los tejidos sanos son completamente evitados pero las técnicas moduladas permiten una mejor protección.

3.3.1. Radioterapia de Conformación Tridimensional 3D-CRT

La técnica 3D-CRT utiliza campos de tratamiento que se ajustan a la silueta del objetivo vista en la angulación escogida para el gantry, Beam Eye’s View (BEV) en inglés, para conformar el campo de irradiación al tumor apropiadamente y reducir la dosis a los tejidos normales. En esta técnica se irradia con fluencias y campos fijos por lo que el cálculo de la dosis se realiza como una planeación directa. Para alcanzar una mejor homogeneidad dentro de los campos fijos, se delinean otros campos contenidos en ellos que contribuirán para incrementar la dosis en las regiones de

¹Traducción propia de: IMRT RATIONALE, página 222 en [21]

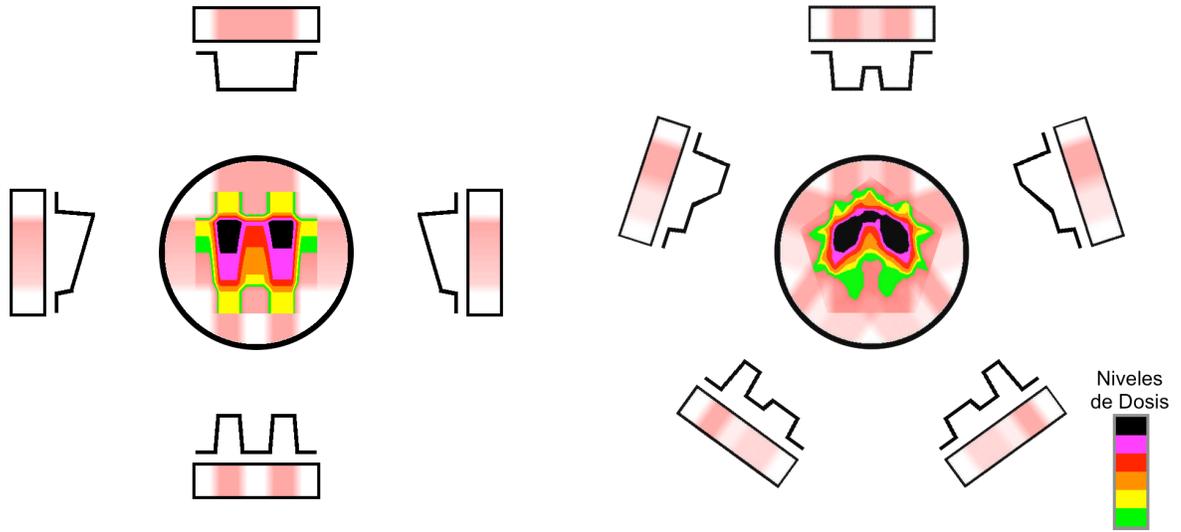


Figura 3-3: Comparación entre los campos uniformes de 3D-CRT y los campos de intensidad modulada de IMRT con el propósito de irradiar una zona cóncava. Adaptado del ICRU83 [7].

baja dosis, esta técnica es la llamada Field in Field (FiF). Las MLC sirven para la técnica 3D-CRT ya que permiten, inicialmente, conformar la silueta del volumen a irradiar, y posteriormente a definir los campos del FiF, haciendo que el campo uniforme se ajuste en su silueta al contorno del volumen, evitando irradiar tejidos sanos innecesariamente.

Como esta es una planeación directa el TPS utiliza su algoritmo para el cálculo de la dosis. En el sistema VARIAN se le llama Analytical Anisotropic Algorithm (AAA), que es un algoritmo de cálculo de dosis tridimensional por convolución y superposición de haces tipo *pencil beam* [24], tiene en cuenta la heterogeneidad de los tejidos en la vecindad del punto de interacción de los fotones. Modela, a partir de simulaciones Monte Carlo, el haz primario de fotones y el haz de fotones dispersados extrafocalmente, proporcionando un espectro simulado de rayos X incidente al tejido del paciente. La interacción de la radiación de este haz primario con los tejidos atenuará energía en un elemento de volumen, a profundidad z , modelada con una *Función de Densidad de Depósito de Energía* $I_\beta(z, \rho)$, pero también se dispersará lateralmente, para ceder una contribución a los elementos de volumen vecinos, modelado con una función matricial de dispersión $K_\beta(x, y, z, \rho)$. Siendo Φ_β la fluencia de fotones del elemento β del haz, la Distribución de Energía E_β en un punto de coordenadas $P(\tilde{X}, \tilde{Y}, \tilde{Z})$ en el sistema de referencia del paciente por este *pencil beam* se calcula como

$$E_\beta(\tilde{X}, \tilde{Y}, \tilde{Z}) = \Phi_\beta \times I_\beta(z; \rho) \times \int \int K_\beta(u - x, v - y, z, \rho) dudv \quad (3-1)$$

En esta convolución, el punto $P(\tilde{X}, \tilde{Y}, \tilde{Z})$ tiene coordenadas $P(x, y, z)$ en el sistema de coor-

denadas del origen del haz β , qué es el punto en donde ingresa al cuerpo del paciente como se muestran en la Figura 3-4, u y v son las coordenadas de los puntos vecinos a P contenidos en el área transversal del beamlet. La dosis D depositada depende de la densidad electrónica del medio ρ que el TPS estima a partir de las imágenes de la CT utilizada en la simulación inicial del paciente.

$$D(\tilde{X}, \tilde{Y}, \tilde{Z}) = c \cdot E(\tilde{X}, \tilde{Y}, \tilde{Z}) \frac{\rho_{\text{agua}}}{\rho(\tilde{X}, \tilde{Y}, \tilde{Z})} \quad (3-2)$$

El parámetro c es el encargado de la conversión entre unidades de J/m^3 a Gy.

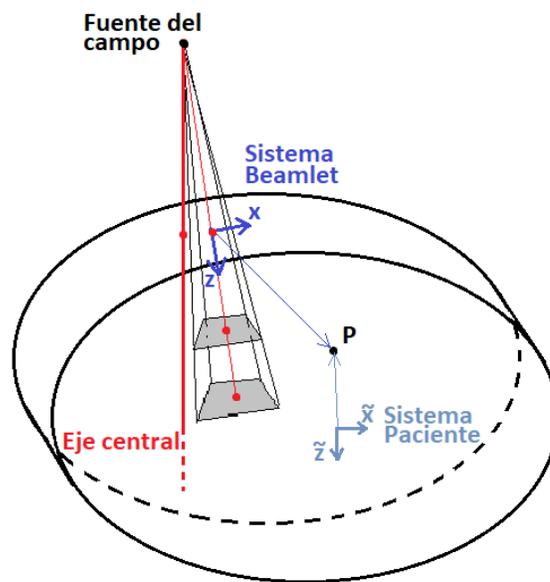


Figura 3-4: Sistema de coordenadas usado por el algoritmo AAA, el eje de coordenadas y es saliente perpendicular al plano de la hoja . Adaptado de [25].

3.3.2. Radioterapia de Intensidad Modulada IMRT

La técnica IMRT emplea campos de tratamiento con orientación fija (ángulos de camilla y gantry) pero de intensidad variable que: permite conformar la dosis en el volumen deseado, favorece la caída de dosis en la frontera con los tejidos sanos, y, da homogeneidad a la dosis depositada. Para esto se hace necesario modelar cada campo como si pudiera dividirse en *beamlets*, pequeños haces o rayos de radiación, que seguirán sus propias líneas de propagación atravesando diferentes tejidos. En la IMRT se realiza una planeación inversa y aprovecha el movimiento de las MLC para modificar la fluencia, dándole así el nombre a la técnica de Intensidad Modulada.

Las técnicas de modulación parten de optimizar una función escalar en donde se ajusten criterios de dosis y volumen en cada estructura contorneada para conseguir la cobertura y la uniformidad

de la dosis en el tejido tumoral mientras se reduce la dosis absorbida por los tejidos sanos, usando mínimos cuadrados. Un ejemplo de esta función la muestra el ICRU83 suponiendo que se definen un único volumen de tratamiento: Planning Target Volume (PTV)² y un único volumen en riesgo: Planning OAR Volume (PRV)³ se busca el conjunto de pesos de ponderación \vec{w} para que la función objetivo $F(\vec{w})$ tenga:

$$\min [F(\vec{w})] = \frac{I_{PTV}}{T_{PTV}} \sum_{i \in T_{PTV}} c_{PTV}^- (d_i - d_{PTV}^-)^2 + \frac{I_{PRV}}{T_{PRV}} \sum_{j \in T_{PRV}} c_{PRV}^+ (d_j - d_{PRV}^+)^2 \quad (3-3)$$

En donde I_{PTV} e I_{PRV} son las importancias relativas del requisito impuesto al PTV y PRV respectivamente; T_{PTV} y T_{PRV} son el número de vóxeles contenidos en cada uno de los volúmenes PTV o PRV, según sea el caso. La cantidad d_{PTV}^- es la restricción debida a la mínima dosis exigida para el PTV, mientras que d_{PRV}^+ es la dosis máxima limitante en el PRV. Los términos de costo c_{PTV}^- y c_{PRV}^+ se anulan cuando el voxel cumple con la condición o valen uno cuando no se ajusta a la restricción:

$$c_{PTV}^- = \begin{cases} 1 & \text{si } d_i < d_{PTV}^- \\ 0 & \text{en cualquier otro caso} \end{cases} \quad (3-4)$$

$$c_{PRV}^+ = \begin{cases} 1 & \text{si } d_j > d_{PRV}^+ \\ 0 & \text{en cualquier otro caso} \end{cases} \quad (3-5)$$

El algoritmo Dose Volume Optimizer (DVO), que desarrolló VARIAN para sus equipos, determina la forma del campo y la intensidad óptimas para la técnica IMRT conformando, iterativamente, la distribución de dosis deseada a partir de objetivos de dosis en los volúmenes definidos por el planeador. Para cada campo, el algoritmo DVO fija una fluencia desde la proyección de target y la expande simétricamente al isocentro del campo. Usando una optimización de gradiente simple, inicia con fluencias iguales a cero, modificándolas a cada iteración y calculando su dosis. Una vez se calculan las dosis en cada punto de la nube definida como el volumen del paciente, se definen funcionales de costo, cuyas derivadas sirven para formar el gradiente de fluencias.

Este algoritmo de planeación inversa para IMRT determina las velocidades de desplazamiento de cada multihoja para modular el campo, una vez se ha conseguido la optimización se calcula con AAA la distribución de dosis resultante.

3.3.3. Arcoterapia de Modulación Volumétrica VMAT

La técnica VMAT no sólo emplea campos dinámicos como los de IMRT, además, la orientación del gantry ya no es estática sino que gira, definiendo arcos alrededor del paciente. En esta técnica

²La definición completa se encuentra en la Sección 5.1.

³Ibidem.

se considera que el haz de tratamiento puede irradiar al tumor con infinitos puntos de entrada al cuerpo del paciente, haciendo que reciban radiación tejidos que en las técnicas estáticas (3D-CRT e IMRT) eran evitados con los ángulos de incidencia al cuerpo; esto no es estrictamente desventajoso ya que permite que la dosis sea mejor distribuida en los tejidos sanos, así, aunque aumente el volumen de tejidos sanos irradiados y las dosis bajas en ellos, y se pueden reducir los puntos de dosis altas. El movimiento de rotación del gantry, junto con una modulación del campo gracias a las MLC permiten que tenga mejor conformidad al volumen a irradiar.

En el sistema VARIAN el Progressive Resolution Optimizer (PRO) es el algoritmo para crear planes basados en objetivos de dosis y volumen, combinando tasas de dosis variables con el movimiento del gantry. El algoritmo PRO genera una serie de puntos de control donde define la forma del campo y la fluencia. Para la optimización del plan, el algoritmo PRO se apoya en una técnica multi-resolución, utilizando inicialmente un número pequeño de segmentos de arco distribuidos uniformemente, que al pasar al siguiente nivel de multi-resolución incrementa su número, reduciendo la longitud de los arcos. La dosis se calcula con la fluencia combinada de cada campo para dos puntos de control consecutivos. El movimiento de las MLC se hace interpolando sus posiciones entre cada par de puntos de control. El cálculo de dosis en cada segmento se hace mas preciso a medida que progresa la optimización al hacerse mas fina la definición de los segmentos de arco.

El resultado de una optimización de PRO es encontrar la configuración de velocidades de desplazamiento de las multihojas y de rotación del gantry que modularán el volumen a irradiar, el cálculo con el AAA de esta configuración obtendrá la distribución de dosis.

Capítulo 4

Radiobiología

La Radiobiología estudia el efecto de la radiación ionizante sobre los tejidos. Aunque las interacciones de la radiación con los átomos y electrones de la célula son eventos subatómicos, estas tendrán una respuesta bioquímica a nivel celular que se manifestarán clínicamente en todo el tejido irradiado. Para desarrollar un modelo de respuesta de los tejidos a la radiación se necesita además entender como dependen de la clase de tejido, el tipo de radiación, la dosis o el fraccionamiento, entre otras cosas.

Desde el momento en que la radiación incide en un tejido interactúa a nivel subatómico por lo que no se verifica que tenga una predilección especial por alguna parte o biomolécula de la célula. Si se tiene en cuenta que el núcleo de la célula, en donde se encuentra el Ácido Desoxirribonucleico (ADN), ocupa alrededor del 10% del volumen celular, es mayor la probabilidad de interacción en el citoplasma, principalmente con la molécula de agua, que se calcula es entre el 70% y 80% de la masa de la célula, haciendo que la radiólisis del agua tome un papel importante en el efecto biológico de la radiación. La célula, como unidad fundamental de la vida, tiene mecanismos biológicos de reparación para recuperarse de estos efectos: desde daños estructurales que pueda recibir en su membrana celular o en los organelos, las rupturas en el ADN, en cualquier otra biomolécula y hasta del exceso de radicales libres en el citoplasma.

4.1. Clasificación de los efectos radiobiológicos

Los efectos de la radiación ionizante en los tejidos vivos se clasifican desde diferentes puntos de vista [26]:

Escala temporal: Se le llama *Etapa Física* al lapso entre la irradiación y los 10^{-12} s siguientes, durante la interacción entre la materia y la radiación incidente y que es cuando ocurre el depósito de la dosis; a medida que la radiación atraviesa una célula interactúa con los electrones del medio ionizándolos o excitándolos. En la *Etapa Química* los átomos y moléculas ionizados, los

electrones libres y los radicales libres generados por la irradiación interactúan, restableciendo el equilibrio electrónico cuando han pasado 10^{-3} s después de la irradiación, pero generando nuevas moléculas y radicales libres. La *Etapa Biológica* inicia antes de haberse completado 1 s con el proceso de reacciones enzimáticas inducidas al interior de la célula.

Mecanismo de acción: La radiación puede tener una *Acción Directa* si afecta a la cadena del ADN contenido en el núcleo celular durante la etapa física; mientras que tendrá una *Acción Indirecta*, en la etapa química, cuando el ADN sea dañado por los iones o los radicales libres que se le produjeron a cualquier otro compuesto de la célula en la etapa física.

Tipo de daño al ADN: Los daños al ADN celular abarcan desde el más simple: la Escisión de Bases: Base Excision (BE) cuando los puentes de hidrógeno que conectan las dos cadenas del ADN se pierden, este daño es reparable en muy buena medida durante la fase biológica. La Ruptura Simple de Cadena: Single Strand Break (SSB) sucede cuando en una sola hebra del ADN se pierde la continuidad de los enlaces; si no se acumulan demasiado cerca este tipo de daños también son reparables. La Ruptura Doble de Cadena: Double Strand Break (DSB) aparece cuando, por una sola interacción o dos muy próximas, en ambas hebras hay separación de los enlaces, pueden surgir por acumulación de SSB, este tipo de lesiones no suelen ser reparadas fácilmente.

Tipo de lesión: A nivel celular se produce una *Lesión Letal* cuando el daño producido no tiene reparación y causará irremediablemente la muerte de la célula, las DSB suelen ser una lesión letal. Una *Lesión Subletal* es aquella que en circunstancias normales sería reparada, como las SSB, pero por la inducción de múltiples lesiones subletales puede llevar a la célula a su muerte. Una *Lesión Potencialmente Letal* es una lesión subletal de la irradiación pero estará condicionada por las condiciones en que se encuentre la célula y sus mecanismos de reparación en la etapa biológica, las BE son un tipo de lesión potencialmente letal.

Tiempo de aparición: Los efectos de la irradiación en todo un tejido, solo se verán en la etapa biológica, después de que en las células se hayan completado los mecanismos de reparación, se llama *Evento Agudo* al que aparezca horas o días después de la irradiación, mientras que se llama *Evento Tardío* al que se revela después de meses o años .

Según la dosis: Existen efectos que aparecen por la exposición a dosis muy pequeñas, se les llama *Estocásticos* ya que pueden aparecer pero no requieren una dosis umbral para que aparezcan; los efectos *Deterministas* son aquellos que suceden luego de superar un valor umbral de dosis [27].

Respecto a los individuos: Si el efecto de la radiación se presenta en el individuo que fue irradiado se le llama *Efecto Somático*, si aparece en su descendencia se le llama *Efecto Hereditario*; si el efecto aparece en un embrión en gestación se denomina *Efecto Teratogénico*.

4.2. Las 5 R's de la Radioterapia

La utilización de la radioterapia se justifica por las diferencias de respuestas a la radiación entre los tejidos sanos y los tumorales. El cáncer se caracteriza por ser un tejido de proliferación anormal e incontrolada haciendo que se presenten células con poco acceso a los nutrientes del organismo, a diferencia de los tejidos sanos en donde la irrigación sanguínea alcanza a todas las células. Aunque los mecanismos no han sido completamente identificados en la aplicación de la radioterapia fraccionada se han identificado, al menos cinco factores [28] que rigen el comportamiento de los tejidos (sanos o no) a la radiación; propuestas inicialmente por Withers [29] en 1975 como las 4 R's de la radioterapia, Steel [30], en 1989 agregó la quinta R de la radiosensibilidad. Estos factores modifican la respuesta de los tejidos a irradiaciones sucesivas:

Reparación: Las lesiones subletales y potencialmente letales desencadenan mecanismos celulares que en pocas horas las reparan satisfactoriamente. Este efecto es más eficiente para los tejidos sanos dado su mejor acceso a los recursos del organismo, además de ser una de las razones principales para aplicar el fraccionamiento en radioterapia. Una vez el proceso de reparación se ha completado las células responderán a la siguiente irradiación como si fuera la primera vez.

Redistribución: En el ciclo celular, la mayoría de células sanas están en la etapa quiescente; mientras que entre las células tumorales múltiples se encuentran en proceso de multiplicación. Los sectores del ciclo celular donde más sensibles son las células a daños en el ADN son los que le siguen a la síntesis (G2) y durante la mitosis. Luego de una irradiación existe una "sincronización" de las células del tejido en el ciclo celular principalmente por la muerte de las células en etapas más sensibles, y un "reclutamiento", ya que ante la pérdida de células, las quiescentes pasan a convertirse en proliferativas, en pocas horas, llevándolas a fases más sensibles para la siguiente irradiación.

Reoxigenación: Se aumenta la respuesta del tumor, en horas o días, a la irradiación por el aumento en las células de ese tejido que reciben oxígeno de los vasos sanguíneos, mientras que en los tejidos sanos permanece prácticamente invariante. Una célula mejor oxigenada es más radiosensible ya que, se supone, las lesiones causadas por radicales libres producidos en las etapas física y química no son reparados porque el oxígeno reacciona con ellos, fijando la lesión.

Reoblación: Como consecuencia a la pérdida de células los tejidos inician una regeneración, que duplicaría su número en cuestión de semanas, esto es algo benéfico para los tejidos sanos pero indeseable para el control tumoral, ya que en para la siguiente sesión de irradiación habrá un número mayor de células a las que sobrevivieron en primera instancia.

Radiosensibilidad: Cada tipo de célula tiene una respuesta propia a la radiación, esto explica porqué las dosis de prescripción son diferentes para cada tipo de cáncer, y puede verificarse con las diferentes curvaturas de las gráficas de supervivencia celular.

4.3. Modelo Lineal Cuadrático

A partir de las curvas de supervivencia de células irradiadas *in vitro*, se ha consolidado el Modelo Lineal Cuadrático (LQM) como aquel que mejor se ajusta, no solo desde el punto de vista matemático, sino desde la perspectiva de efectos letales y subletales de las células irradiadas [31]. Aunque existen discusiones sobre la validez del modelo para dosis por fracción bajas o muy altas, en el rango de aplicación clínica describen muy bien el comportamiento de los tejidos [32] y se ajustan a los efectos de las 5 R's de la radioterapia.

Una derivación del LQM[31], supone que luego de irradiar un tejido se tiene un valor esperado de interacciones al interior de la célula $\langle N \rangle$. Simplificando todos los procesos al interior de una célula, se supondrá que muere si ambas hebras de su ADN son dañadas relativamente cerca, es decir por una DSB producida por una sola partícula incidente o por dos SSB causadas por partículas independientes. Dado el gran número de células, la probabilidad de daño específicamente en el ADN es muy baja, la distribución de Poisson es indicada para la estadística de eventos raros:

$$P(0) = \exp[-\langle N \rangle]. \quad (4-1)$$

Partiendo de la R de Radiosensibilidad, se puede suponer que las lesiones letales (DSB) causadas por una sola partícula durante la irradiación son proporcionales a la dosis D

$$\frac{d\langle N \rangle}{dD} = \alpha \quad (4-2)$$

y que, al ignorar la R de Reparación durante la irradiación, β sea la proporción de células sobrevivientes a una irradiación D que sufrirán daño letal por acumulación de SSB en la irradiación subsiguiente:

$$\frac{d\langle N \rangle}{dD} = \beta D \quad (4-3)$$

Al combinar las dos componentes:

$$\frac{d\langle N \rangle}{dD} = \alpha + \beta D \quad (4-4)$$

$$\langle N \rangle = \alpha D + \beta D^2 + N_0 \quad (4-5)$$

Cuando no han habido muertes celulares previas $N_0 = 0$ ya que no han habido irradiaciones. Según este modelo, la fracción de células supervivientes $S(D)$ a una única irradiación de dosis

D es:

$$P(0) = \exp[-\langle N \rangle] \quad (4-6)$$

$$S(D) = \exp[-(\alpha D + \beta D^2)] \quad (4-7)$$

Los parámetros α y β son constantes positivas que dependen del tejido. La componente lineal α se relaciona con lesiones letales, los daños irreparables que recibe una célula, es decir, está asociada a la radiosensibilidad del tejido, por una única interacción. La componente cuadrática β está relacionada con los daños subletales o reparables, y está vinculada a la capacidad de reparación de los tejidos. Cuando se deposita una dosis $D = \alpha/\beta$ la proporción de muertes celulares causadas por lesiones letales iguala a las muertes causadas por la acumulación de lesiones subletales ($\alpha D = \beta D^2$) y con ella se encuentra una forma de definir la radiosensibilidad (La quinta **R**) de un tejido con el cociente $D = \alpha/\beta$. Un valor α/β bajo (entre 1 Gy y 4 Gy) significa que la componente lineal es menos importante que la cuadrática, típico de los tejidos sanos, que muestran gran sensibilidad a las dosis por fracción pero tienen muy buena capacidad de reparación, y sus respuestas son eventos tardíos. Los tejidos con α/β alto (de 5 Gy a 20 Gy) demuestran menor dependencia a la dosis por fracción, tienen respuestas agudas. Al cociente α/β también se le ha intuitido como una medida de la 'curvatura' de la supervivencia, cuánto más alto α/β más recta será la curva representando poca capacidad de reparación celular. Un α/β bajo significa que la curva se pronuncia muy fácilmente indicando una alta capacidad de reparación y de tolerancia a dosis bajas.

La Figura 4-1 muestra las curvas de supervivencia para dos tejidos uno tumoral (en rojo) y uno sano (en azul) predichas por el LQM con los valores típicos según Orton [33]. Existe una región, desde 0 Gy y casi hasta 4 Gy (el punto de corte de ambas curvas) en donde la supervivencia de los tejidos sanos es mayor que la de los tejidos tumorales, que representaría a la llamada la *ventana de oportunidad* de la radioterapia. Orton también menciona que la máxima separación entre las dos curvas se da exactamente en el 50% de esta ventana, por esto el fraccionamiento convencional se ha administrado en el rango de 1.8 – 2.0 Gy. Las líneas punteadas representan las supervivencias esperadas en estos tejidos con fraccionamiento de 2 Gy por sesión manteniendo, permanentemente, la curva de respuesta de los tejidos sanos por encima a la de los tejidos tumorales. El hipofraccionamiento surge de la mano de ampliar la ventana de oportunidad, ya sea porque las curvas de supervivencia se cortan en un punto de dosis mayor a 4 Gy debido a los parámetros α y β del tejido, o, por el factor de separación (spare factor) de los tejidos. En el caso del tratamiento de cáncer de próstata, y el que nos ocupa en esta evaluación, cáncer de seno, estos tejidos han demostrado tener una radiosensibilidad α/β relativamente baja, que amplía la ventana y permite el hipofraccionamiento. Emplear equipos con MLC y técnicas con alta conformación de la dosis como las mencionadas en la Sección 3.3 aumentan el factor de separación entendido como la razón entre la dosis efectiva en tejidos sanos y la dosis efectiva al tumor.

Una de las aplicaciones más importantes en radioterapia del LQM es que puede dar cuenta de

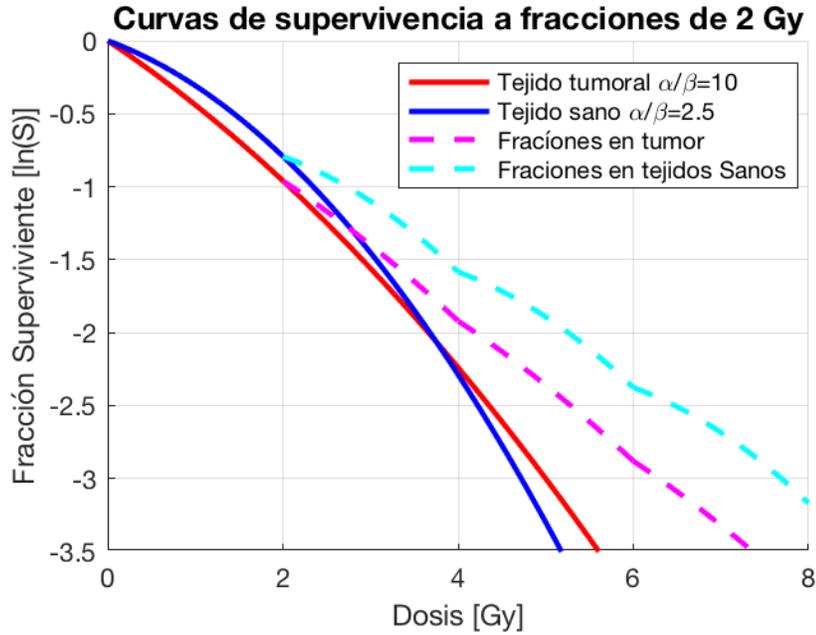


Figura 4-1: Curvas de Supervivencia con el LQM y los valores típicos para tejidos tumorales $\alpha/\beta = 10$ Gy, $\alpha = 0.4$ Gy $^{-1}$ y tejidos sanos $\alpha/\beta = 2.5$ Gy, $\alpha = 0.22$ Gy $^{-1}$. Las líneas punteadas representan la supervivencia a fracciones sucesivas de 2 Gy con el tiempo suficiente entre fracciones para la reparación completa de las células con daños subletales.

los efectos del fraccionamiento. Si un tratamiento de dosis total $D = nd$ es fraccionado en n sesiones de dosis d , con el tiempo suficiente entre fracciones para que los mecanismos de reparación se completen, la ecuación de sobrevivencia celular se aplica sucesivamente a un número de células cada vez más pequeño.

$$S(D) = \prod_{i=1}^n \exp [-(\alpha d + \beta d^2)] \quad (4-8)$$

$$= \exp [-nd(\alpha + \beta d)] \quad (4-9)$$

$$S(D) = \exp [-D(\alpha + \beta d)] \quad (4-10)$$

Esto asume que la proporción de muertes celulares es constante tras cada fracción y favorece la descripción de un parámetro de respuesta biológica.

El LQM se amplía incluyendo un término asociado a la **R** de Repoblación celular, asumiendo que luego de un número de días T_p la fracción superviviente se duplica; esta duplicación se ha visto que también puede incrementarse (reoblación acelerada) después de un tiempo T_k de disparo (*Kick-off* en inglés) posterior al inicio del tratamiento:

$$S = \exp \left[\frac{\ln 2}{T_p} (T - T_k) \right] \quad (4-11)$$

En donde T es el número de días calendario que dura el tratamiento. Así, la expresión completa

para la supervivencia celular S se puede escribir como:

$$S = \exp \left[- \left(\alpha D + \beta D^2 - \gamma (T - T_k) \right) \right] \quad (4-12)$$

en dónde $\gamma = \frac{\ln 2}{T_p}$.

Términos asociados a las otras dos R 's de la radioterapia se han propuesto [34] pero no se usan habitualmente en la práctica clínica.

4.3.1. Dosis Biológica Equivalente

Presentada inicialmente por Barendsen [35] como *Dosis de Respuesta Extrapolada* (ERD), la *Dosis Biológica Equivalente* (BED) representó una simplificación a la aplicación de las respuestas en el tiempo y la dosis del LQM (sin incluir el factor de repoblación), y se convirtió en el parámetro de comparación de diferentes esquemas de tratamiento. La BED se puede suponer como el efecto biológico de una dosis D que es entregada en sesiones infinitamente pequeñas ($d \rightarrow 0$ Gy) separadas el tiempo suficiente para que todos los mecanismos de reparación se completen antes de la siguiente irradiación, o, en una sesión única con una tasa de dosis tan baja que todas las lesiones subletales son reparadas inmediatamente [?]. Así, el término asociado al cuadrado de la dosis se anularía y las muertes celulares se darían exclusivamente por daños letales:

$$D(\alpha + \beta d) = \alpha \cdot BED \quad (4-13)$$

Al extender el concepto al LQM que incluye repoblación, la Dosis Biológica Equivalente, dependerá tanto de la dosis por sesión d , el número de sesiones n y la radiosensibilidad del tipo de tejido α , α/β , T_k y T_p .

$$BED = \frac{nd(\alpha + \beta d) - \gamma (T - T_k)}{\alpha} = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \frac{\ln 2}{\alpha T_p} (T - T_k) \quad (4-14)$$

Con esta expresión es posible evaluar el efecto de tratamientos parciales y cambiar el esquema, en número de sesiones o en dosis por sesión, para conseguir el mismo efecto biológico. Aunque tiene unidades de dosis (Gy) la BED no debe ser interpretada como una dosis física, sino como una medida del efecto de la radiación en los tejidos, su nombre en inglés lo indica *Biological Effective Dose* para evitar confusiones el parámetro de radio sensibilidad suele estar indicado como subíndice $Gy_{\alpha/\beta}$, y así, las comparaciones entre dosis biológicas de tejidos normales suelen verificarse con Gy_3 y de tejidos tumorales con Gy_{10} .

4.4. Respuesta de los tejidos

El LQM da cuenta de la disminución de las células luego de ser irradiadas *in vitro*, pero el efecto biológico que resulta de la irradiación en un paciente debe ser visto como la respuesta clínica que

se exhiba. En su versión más simple se espera que la respuesta de los tejidos se comporte como una función escalón: por debajo de un valor umbral, la respuesta del tejido sería nula salvo por la aparición de los efectos estocásticos, mientras que cuando se supere esa dosis umbral debería verse la aparición del efecto determinista. Múltiples modelos matemáticos se han propuesto para determinar la respuesta de los tejidos a la radiación como una curva sigmoide, la distribución Log-logística ha sido una de las propuestas:

$$F(x; c, b) = \frac{1}{1 + (x/c)^{-b}} \quad (4-15)$$

Ya que el parámetro de escala c representa a la media, el valor para el cual $F(c) = 0.5$; y el parámetro de forma b es proporcional a la pendiente de la curva en $F(c)$.

Publicaciones con el compendio de las respuestas de los tejidos sanos a la radiación como el de Emami [36] y su ajuste a fórmulas analíticas por Burman [37]; así como estudios con tumores irradiados por Brenner [38] y Okunieff [39], permiten encontrar los parámetros de ajuste.

La Figura 4-2 muestra dos curvas ejemplo de las probabilidades de control tumoral y de complicaciones en tejidos sanos. Usualmente los tejidos sanos necesitan dosis más altas para mostrar una respuesta a la irradiación ya que no son completamente irradiados. Para diferentes valores de *Dosis Uniforme Equivalente* (ver Sección 4.4.1) los tejidos tumorales y sanos presentarán diferentes respuestas, por ejemplo, para una dosis $EUR = 30$ Gy se presentará una (baja) probabilidad de control tumoral del 50% y, también, baja probabilidad de complicaciones, por debajo del 5%. Con una dosis $EUR = 40$ Gy la probabilidad de control tumoral supera el 90% con un 15% de probabilidad de complicaciones en los tejidos sanos.

4.4.1. Dosis Uniforme Equivalente

El concepto de *Dosis Uniforme Equivalente* (EUR), propuesto por Niemierko [12], corresponde a la dosis que, si se depositara homogéneamente en un tejido tendrá una respuesta biológica exactamente igual a la que se presenta con la distribución (inhomogénea) que efectivamente se está depositando, lo que permite expresar toda una distribución de dosis como un único número escalar. El concepto de EUR es válido tanto para tumores como para tejidos sanos y su valor puede computarse a partir de una distribución de dosis y volumen (D_i, V_i) como el promedio generalizado. Si D_i es la dosis depositada en la fracción de volumen v_i se expresa como:

$$EUR = \left(\sum_{i=1} (v_i D_i^a) \right)^{1/a} \quad (4-16)$$

Tal que $\sum_i v_i = 1$ normalizado al volumen total de la estructura. El exponente a debe ser un parámetro representativo cada tipo de tejido y su valor definirá el comportamiento de la EUR .

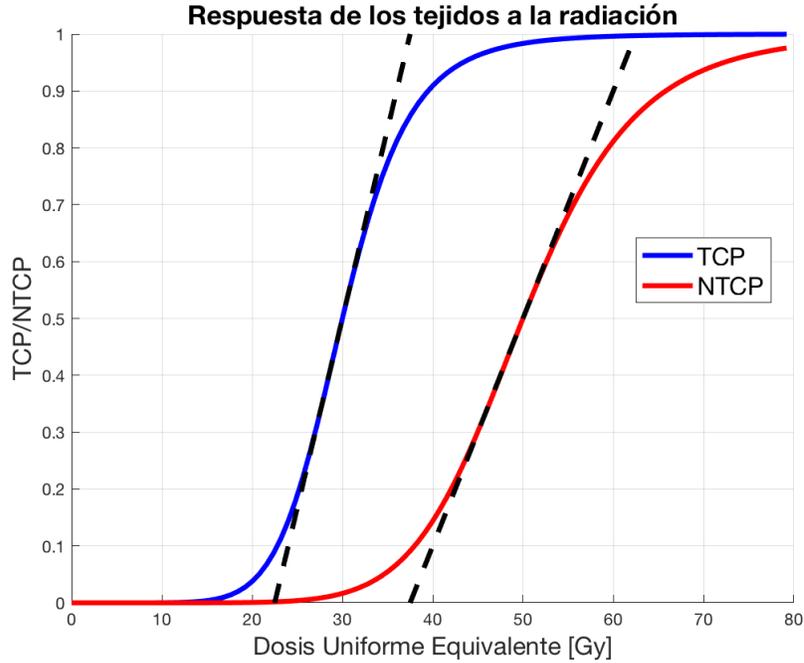


Figura 4-2: Curvas ejemplo. Para control tumoral (en azul) $TC_{50} = 30$ Gy y $\gamma_{50} = 1.5$ en la Ecuación 4-17. Para complicaciones, la Ecuación 4-18 (en rojo), $TC_{D_{50}} = 50$ Gy y $\gamma_{50} = 1.5$. Las líneas punteadas negras resaltan la pendiente $m = \gamma_{50}/TC_{D_{50}}$ de la curva en el punto del 50%.

Para valores positivos grandes de a la EUD tenderá al valor de la dosis máxima D_{max} de la distribución, valores negativos grandes de a harán que la EUD sea igual a la dosis mínima D_{min} . Cuando $a = 1$ se dará que la EUD coincida con la dosis media $EUD = D_{mean}$.

4.4.2. Probabilidad de Control Tumoral

A partir de esta definición de EUD , Gay y Niemierko [40] proponen calcular el control tumoral con una función logística de la forma:

$$TCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TC_{D_{50}}}{EUD}\right)^{4\gamma_{50}}} \quad (4-17)$$

En donde $TC_{D_{50}}$ es la dosis que asegura un 50% de control cuando se irradia homogéneamente el tumor, y el parámetro adimensional γ_{50} se le llama la *pendiente normalizada* y define el parámetro de forma ($b = 4\gamma_{50}$) en la Ecuación 4-15 de cada tejido. Suponiendo que en el volumen tumoral la densidad de células cancerígenas es constante el control tumoral estará limitado por la dosis mínima depositada, ya que no cumpliría con su objetivo terapéutico completamente, por esta razón para calcular la EUD en tumores se esperan valores $a < -5$.

4.4.3. Probabilidad de Complicación en Tejidos Sanos

De manera análoga a la definición para la TCP , la Probabilidad de Complicación en Tejidos Sanos en términos de la EUD tiene la forma:

$$NTCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TD_{50}}{EUD}\right)^{4\gamma_{50}}} \quad (4-18)$$

Ahora, TD_{50} representa la dosis de tolerancia con la que el órgano tiene un 50% de probabilidad de presentar complicaciones en un intervalo de tiempo, si se irradiara uniformemente. Las complicaciones en órganos sanos, respecto a la dosis, han demostrado depender de la interpretación de ser órganos en “serie” o en “paralelo”, como los elementos en los circuitos eléctricos, según la forma en que fisiológicamente funcionan. Cada órgano se divide en *subunidades funcionales*, si la salida de una subunidad se conecta a la entrada de la siguiente sería un órgano serial, si las salidas de varias subunidades se conectan mutuamente es un órgano paralelo. Elementos del tracto digestivo como el esófago o los intestinos; del sistema respiratorio, como la tráquea; la médula, del sistema nervioso central, son órganos seriales, si solo una de sus subunidades fuera dañada el efecto sería presentado todo el órgano y, por lo tanto, en este tipo de estructuras se deben evitar puntos de altas dosis para evitar complicaciones; los órganos paralelos son aquellos cuyo funcionamiento se puede mantener aunque una o varias de sus subunidades hayan sido dañadas, pueden recibir altas dosis en algunos lugares sin reducir su funcionamiento significativamente, para que esto sucediera necesitarían que todas sus subunidades fueran dañadas simultáneamente, para los órganos en paralelo se debe vigilar la dosis promedio que reciben. En la descripción dada por la Ecuación (4-18), el cálculo de la EUD requiere que para órganos en serie se usen valores $a > 5$ mientras que los órganos en paralelo tendrán $a \simeq 1$.

Los autores Gay y Niemierko desarrollaron un código en lenguaje MATLAB de libre descarga [41] para realizar el cálculo de la Dosis Biológica Equivalente EUD y de las Probabilidades de control tumoral TCP y de complicaciones $NTCP$ a partir de un Histograma de Dosis-Volumen (DVH) acumulativo¹.

4.4.4. Dosis de tolerancia

Al ser sometidos a un tratamiento de radiación los órganos y tejidos sufren consecuencias que pueden manifestarse de manera temprana o tardía, dependen de la fracción del volumen irradiado, que en cada caso es juzgado de acuerdo al nivel de daño que puede soportar un tejido, a partir de estos se definen las dosis de tolerancia. Ya que no es posible establecer una única respuesta para todos los casos, se han realizado revisiones estadísticas de datos clínicos para tener una estimación de lo que puede suceder y así considerar las alternativas. Entonces, la tolerancia es la probabilidad de “complicación límite” por encima de la cual no se acepta un tratamiento, de

¹Su definición se encuentra en la Sección 5.3.

forma más precisa, es el nivel de riesgo que se puede admitir en la aplicación de un tratamiento dependiendo de la intención terapéutica, de la edad y del estado de salud en general del individuo; al límite superior del riesgo se llama *tolerancia*. Para los casos de tratamiento en que las dosis absorbidas son altas, se emplean estas tolerancias como herramientas de predicción de los efectos y en base a la información sobre la enfermedad y el estado del paciente se le informa para que decida si los asimila o adopta. Es común referirse a la tolerancia como la dosis absorbida en una fracción del volumen de cada órgano, y es preciso tenerlos presentes en la práctica clínica para la combinación de los haces de tratamiento y la técnica empleada.

En la actualidad los datos recopilados por Emami [36] en 1991 siguen siendo ampliamente empleados, y estableciendo estos datos de tolerancia para cada órgano se han implementado modelos matemáticos que permiten definir un plan para suministrar la dosis, sin embargo, generalmente no se irradia una porción exacta de volumen y para corregir esto se emplea un modelo logístico que toma en cuenta el efecto de la fracción de volumen irradiada. Los datos para la dosis de tolerancia en tejidos sanos se basan en los criterios descritos por Emami, provenientes de datos poco fiables porque son derivados de las opiniones personales de los profesionales en medicina, sin embargo, a mediados de los noventa se propone la sistematización la medicina basada en la evidencia; así se empiezan a publicar investigaciones que aportan nuevos datos sobre las reacciones adversas presentadas por los órganos que recibieron radiación. Esta actualización de criterios de tolerancia es la recopilación del *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC)* [42] publicado en la revista *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics*, que expone datos que relacionan la dosis absorbida por volúmenes de tejidos sanos y reacciones adversas observadas en los tejidos por la acción de la Radioterapia [32]. Estos estudios han servido posteriormente como guía para clasificar el riesgo de toxicidad en los tejidos sanos de acuerdo a los parámetros dosis-volumen especificados.

Capítulo 5

Formulación Volumétrica de la Radioterapia

Como se menciona en las Secciones 3.1 y 3.3 en la actualidad se tiene una mejor interpretación tridimensional de los tejidos al interior del paciente gracias a las técnicas de imágenes como CT o MRI; y una mejor determinación de la forma en que se deposita la dosis, tal como se señala en la Sección 3.3. Por estas razones la International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) ha publicado en diferentes reportes (50, 62, 71 y 78) la definición de algunos volúmenes para la planeación y la ejecución del tratamiento de radioterapia. En el proceso de *Image Segmentation* se contornean los diferentes órganos y cada uno de sus volúmenes caerá dentro de estas definiciones volumétricas. La distribución espacial de la dosis depositada en cada volumen es visualizada como un histograma, con esta representación se puede determinar desde la dosis absorbida por cada órgano hasta la calidad del plan de tratamiento gracias a los índices de homogeneidad y de conformidad.

5.1. Volúmenes Específicos para Radioterapia

En su reporte 83 [7], el ICRU define una serie de volúmenes relacionados a los tejidos, sanos o tumorales, para ser utilizados en la aplicación de la radioterapia. De acuerdo a Burnet [43] estos volúmenes se pueden definir así (con sus nombres en inglés):

Gross Tumor Volumen (GTV): Es el volumen evidente y conocido del tumor, observable con técnicas diagnósticas, demuestra su localización y extensión. Contiene necesariamente al tumor primario y puede incluir, cuando así sea, las regiones de nodos linfáticos y/o metastásicas. Su determinación puede sujetarse a imágenes funcionales (de medicina nuclear), MRI o a partir de la CT de planeación. Este volumen es definido por el radioterapeuta a cargo.

Clinical Target Volume (CTV): Contiene al GTV (cuando no se ha hecho resección) e incluye un margen de tejidos donde puede haber presencia de células tumorales no detectables por medios diagnósticos. Cuando se ha hecho resección el GTV no existe y el CTV se define como el

lecho donde estaba establecido. En la región del CTV fuera del GTV se considera que la densidad de células tumorales es menor pero con una probabilidad de recaída significativa. Este margen adicional es definido por el conocimiento clínico que se tiene del cáncer, depende del riesgo y del nivel de infiltración de cada tipo de cáncer o la anatomía, entre otras cosas.

Organ At Risk (OAR): Corresponde a los tejidos sanos cercanos al CTV que recibirán dosis de radiación significativas durante el tratamiento. Estas son estructuras normales críticas, que si son irradiadas podrían presentar morbilidad, por lo que pueden influenciar la planeación del tratamiento. En principio, todos los tejidos diferentes al CTV deberían ser considerados como OAR pero esto dependerá tanto de la ubicación, como de la dosis prescrita, así como del tipo de órgano considerado. Acorde a la definición hecha en la Sección 4.4.4 se sugiere que los órganos de tipo *paralelo* deberían ser contorneados en su totalidad para poder evaluar la dosis promedio; mientras que los órganos tipo *serial* se contornee la porción inmersa en el campo de irradiación ya que en ellos solo se verifica la dosis máxima recibida. La delineación de estos volúmenes es responsabilidad del médico tratante, aunque existen herramientas automatizadas de apoyo para identificar grandes volúmenes en las imágenes de CT a partir de las *Unidades Hounsfield* como lo es el caso de los pulmones, el hígado, la médula, etc.

Planning Target Volume (PTV): Esta definición, enteramente geométrica, corresponde al volumen en donde se desea depositar la dosis e incluye las imprecisiones debidas a posibles movimientos fisiológicos del tumor o de la posición del paciente en la unidad de radioterapia. Este volumen está relacionado con el isocentro de la unidad de radioterapia, más que con la anatomía del paciente y busca asegurar que la distribución de dosis sea entregada en todo el CTV de manera apropiada. El PTV es entonces un margen adicional al CTV que tiene en cuenta la incertidumbre de la localización interna como desplazamientos causados por la respiración, el llenado y vaciado del estómago, la vejiga u otros; la incertidumbre de la localización externa causado por el posicionamiento del paciente, la camilla, la alineación del haz en cada sesión de tratamiento, etc; las incertidumbres dosimétricas como la penetración, la penumbra, la simetría del haz; errores de la CT de simulación, la unidad de tratamiento e incluso el factor humano. Por estas razones el PTV no tiene un criterio anatómico (mas allá de contener al CTV) sino físico, puede traslaparse con los OAR e incluso estar fuera de la piel del paciente. El PTV se convierte entonces en el volumen objetivo de la planeación, donde quiere depositarse la dosis.

Planning OAR Volume (PRV): Cómo en el caso del PTV, se deben considerar las variaciones e incertidumbres de la localización de los OAR durante el tratamiento. Por esta razón se agregan márgenes a los OAR con criterios similares a aquellos que originaron el PTV. Un margen de PRV alrededor de un órgano *serial* es más relevante clínicamente que alrededor de un órgano *paralelo*. Los PRV pasarán a ser parte importante de la planeación, ya que definen un volumen donde se quiere cumplir un límite de dosis.

Internal Target Volume (ITV): Se define como el CTV más un margen que tiene en cuenta las incertidumbres del tamaño, forma y posición del CTV al interior del paciente. Es independiente del margen por posicionamiento en la unidad de radioterapia, que al tenerse encuentra simultáneamente definen el PTV. El ITV es útil únicamente en las situaciones donde la incertidumbre interna de la ubicación del CTV sea más influyente que las incertidumbres externas.

Treated Volume (TV): Al tener en cuenta todos los tejidos que reciben dosis en una irradiación, estos serán más amplios que el límite del PTV, se define como TV al volumen de tejidos delimitados por una curva de isodosis específica.

Remaining Volume at Risk (RVR): Idealmente, todos los tejidos normales del cuerpo deberían ser delineados como órganos a riesgo ya que podrían ser irradiados. El RVR termina siendo la diferencia entre el volumen definido por la piel del paciente y el CTV, excluyendo también todos los OAR ya delineados.

5.2. Atlas de Contorneo

Los atlas de contorneo surgen de la necesidad de unificar los conceptos de volúmenes descritos en la Sección 5.1 y establecen una convención sobre los tejidos a llamarse OAR. Estos atlas son el resultado de consensos institucionales o internacionales donde numerosos médicos radiólogos, a través de su experiencia, definen los límites anatómicos de cada volumen u órgano para ser delineados en la CT de simulación. En la página web del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) es posible descargar los atlas de contorneo consensuados para cada zona del cuerpo¹, siguiendo el atlas para cáncer de seno [44] (caso A) los volúmenes referentes al seno y al lugar de la lumpectomía se delinean como CTV1 y CTV11 respectivamente, el corazón y cada pulmón como OAR, un ejemplo de cómo se ven los cortes axiales se muestra en la imagen 5-1. En esta situación, como las pacientes ya han pasado por el procedimiento de extracción del tumor (lumpectomía) no existe un GTV para identificar, solo su lecho quirúrgico (CTV11).

Los efectos tardíos de la irradiación del corazón en el tratamiento del cáncer de seno con radioterapia no han sido detalladamente identificados, debido a que el corazón posee numerosas subestructuras, por lo que se han desarrollado diferentes atlas cardiacos enfocados en contornearlas con mayor precisión.

¹<https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases.aspx>

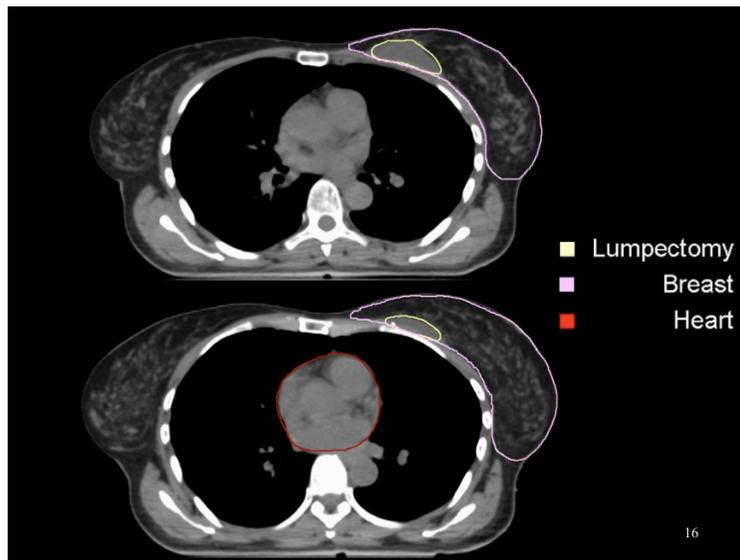


Figura 5-1: Volúmenes delineados para la lumpectomía (amarillo), la mama (rosa) y el corazón (rojo) en un corte axial de tomografía. Imagen tomada de [44]

5.3. Histogramas de Dosis-Volumen

Como resultado de la planeación tridimensional, sobre la CT de simulación del paciente, se obtiene la información espacial prevista para la dosis. Ya sea como mapas de calor en los diferentes planos o superficies de isodosis la interpretación de la información mostrada puede ser difícil e incompleta al estar limitada a una proyección; una forma propuesta para condensarla han sido los *Histogramas de Dosis-Volumen* DVH que traducen esta información (de 4 dimensiones: 3 espaciales y 1 de dosis) a una curva del plano y permiten evidenciar el comportamiento global de la distribución de dosis [45]. Los histogramas muestran tanto la uniformidad de la dosis depositada en los volúmenes de tratamiento, como las desigualdades en los órganos adyacentes por su irradiación parcial, permitiendo la evaluación de los límites de tolerancia [46]. El histograma puede ser trazado siguiendo el método tradicional: en el eje horizontal la dosis depositada dividida en intervalos y en el eje vertical la cantidad de vóxeles (o la proporción de volumen) que reciben dicha dosis. Cuando estos valores son representados como porcentajes del valor máximo se dice que son valores relativos, mientras que si se representan con los valores de las unidades físicas medibles se les llama valores absolutos. La representación absoluta del volumen exhibirá la diferencia de tamaño entre las estructuras; un histograma construido de esta manera es llamado un *DVH diferencial* y cuantifica la fracción del volumen que recibe una dosis determinada.

En un *DVH acumulativo*, como el que se muestra en la Figura 5-2, se relacionan los elementos de volumen que reciben una dosis menor o igual a un valor dado, y resulta más práctico para la interpretación humana de la distribución de dosis. Para trazar [7] un *DVH relativo acumulativo* se define como punto inicial el punto $(D, V) = (0\%, 100\%)$ que se conectará, horizontalmente, con

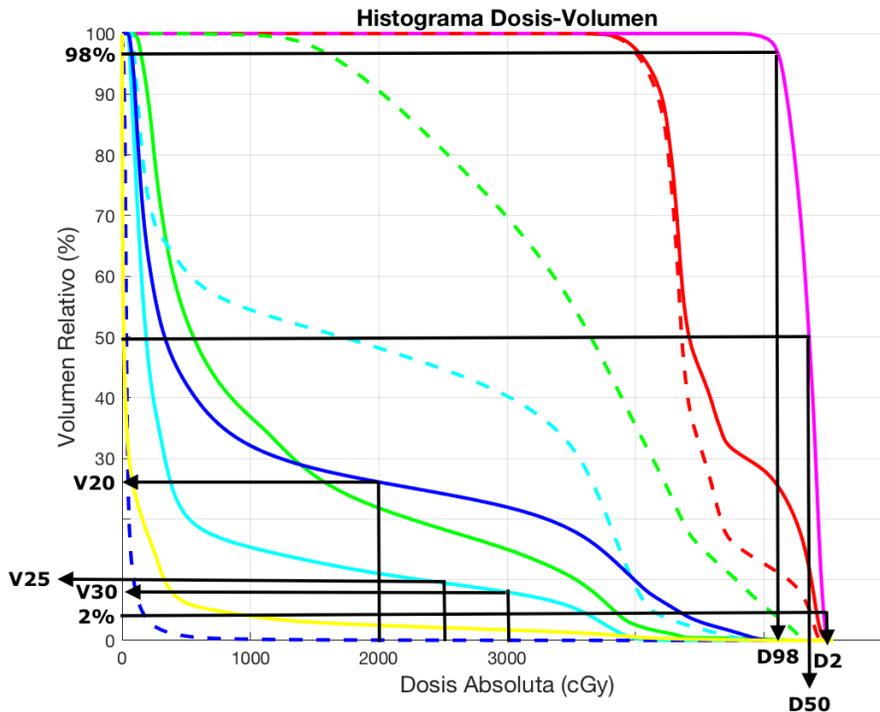


Figura 5-2: Histograma Acumulativo, obtenido en una de las planeaciones de esta evaluación, indicando la información que puede leerse para los diferentes tejidos que representa.

el punto (D_{min} , 100%) esto representa que todo el volumen está recibiendo una dosis menor o igual a la mínima dosis calculada D_{min} . De la misma manera, el último punto del DVH se define como el punto (D_{max} , 0%) lo que se interpreta como que ningún vóxel de la estructura presentada recibe dosis superiores a la dosis máxima calculada D_{max} . Con esta visualización parece más evidente verificar que fracción de un volumen está cubierto por un determinado valor de dosis, por ejemplo, en la Figura 5-2 la línea continua fucsia (—) representa a un volumen que está cubierto homogéneamente por una alta dosis (~ 50 Gy) en el 100% y luego tiene una caída drástica de dosis, lo que se espera como distribución para un tejido tumoral; la línea roja continua (—) mostraría a un tejido que recibe una dosis mas baja en el 100% de su volumen (~ 40 Gy) pero una porción ($\sim 30\%$) de él recibe dosis más altas. Las demás líneas muestran volúmenes en donde la distribución no es homogénea, como sucede en los tejidos sanos, y así se puede verificar cuánto de este tejido está siendo recibiendo un determinado valor de dosis, por ejemplo, para la línea azul continua (—) un $\sim 28\%$ de su volumen está recibiendo 20 Gy, mientras que con la línea continua cian (—) se observaría un tejido que recibe los mismos 20 Gy en alrededor del 10% de su volumen. Esta clase de DVH relativo acumulativo son los mostrados y empleados en este documento y se referirá a ellos simplemente como DVH de aquí en adelante, estos cuantifican la fracción de cada volumen sumergido en una curva de isodosis.

5.4. Índices de Homogeneidad y Conformidad

Al evaluar dosimétricamente la calidad de una planeación por medio de la distribución de dosis resultante se debe verificar la uniformidad con que es depositada, así como el volumen en donde se está depositando la dosis prescrita.

Índice de Homogeneidad: El ICRU83 [7] recomienda como medida de la uniformidad de la dosis depositada en un volumen el *Índice de Homogeneidad* definido como:

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}} \quad (5-1)$$

Siendo $D_{2\%}$ la dosis que recibe el 2% del volumen, $D_{98\%}$ la dosis recibida por el 98% del volumen y $D_{50\%} = D_{median}$ la dosis que recibe el 50% del volumen. Esta definición se hace así, en parte, porque los valores de las dosis mínima $D_{100\%}$ y máxima $D_{0\%}$ resultan de difícil lectura en el DVH debido a la superposición con los ejes del plano que representan al 100% y 0% del volumen respectivamente. La Figura 5-2 muestra como se hace la lectura de estos valores para un volumen representado en fucsia.

Una distribución de dosis perfectamente homogénea implicaría que todos los vóxeles del volumen recibirían la misma dosis: la dosis de prescripción; mientras que ningún vóxel recibiría una dosis mayor a esta, por lo que el DVH tomaría la forma de una función escalón; al evaluar con la Ecuación 5-1 obtendría $HI = 0$. El valor $D_{50\%}$ es sugerido como valor de normalización ya que se utiliza como parámetro de reporte de dosis. Cuanto menor sea la diferencia $D_{2\%} - D_{98\%}$ mayor será la caída de dosis, implicando un valor de HI cercano a cero para las distribuciones con buena homogeneidad.

El HI así definido no da cuenta de la ubicación espacial de la distribución de dosis, expone la dosis depositada en los vóxeles mas no especifica si estos son los vóxeles que deberían recibirla.

Índice de Conformidad: Diversos índices se han propuesto para cuantificar la cobertura de la dosis en el volumen a tratar sin haberse llegado a un consenso definitivo. Convencionalmente se busca como el cociente entre el volumen tratado TV y el volumen del PTV.

$$CI = \frac{TV}{V_{PTV}} \quad (5-2)$$

El TV se define con una curva de isodosis específica que represente el sector de dosis altas y que esté contenido en el PTV.

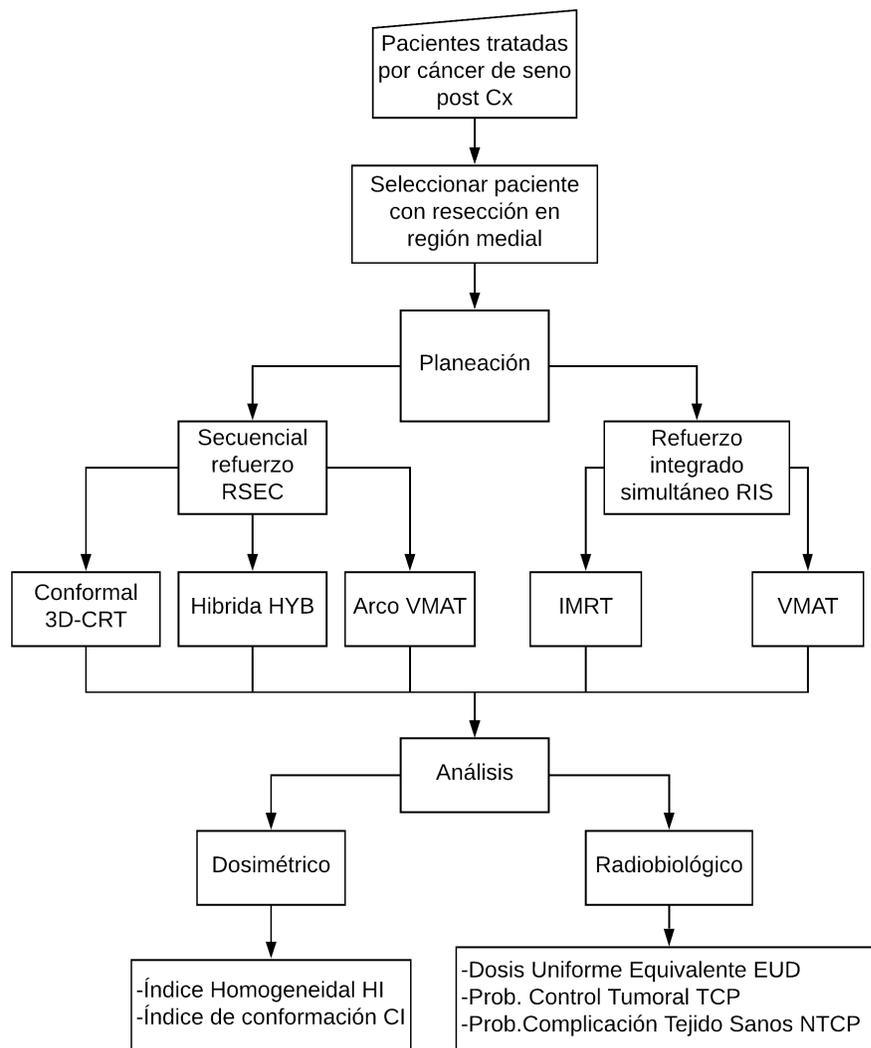
Capítulo 6

Tratamientos Planeados

Con el aval del epidemiólogo, de la *Subdirección de Estudios Clínicos y de Epidemiología Clínica* (SUBDECEC) y la aprobación del *Comité Corporativo de Ética en Investigación* de la Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB) se desarrolló esta evaluación que abarca a 8 pacientes remitidas al tratamiento con radioterapia coadyuvante, posterior a la cirugía conservativa del seno izquierdo en el Instituto de Cáncer Carlos Ardila Lülle (ICCAL) del Hospital Universitario de la FSFB; estas son las pacientes a las cuales la localización de la resección se encontraba en la región más medial del seno, comprometiendo a la zona del mediastino en el campo de irradiación. Sobre la CT de simulación de cada paciente se contornearon las estructuras en el sector de tratamiento que se muestran en la Tabla 6-1 y se planearon 5 técnicas de tratamiento diferentes. En la Figura 6-1 se muestra esquematizado el procedimiento utilizado en la presente evaluación para la comparación de los tratamientos.

6.1. Conjunto de Estructuras

Los tejidos correspondientes a la mama izquierda (CTV1) y al volumen de la lumpectomía (CTV11) fueron delineados por el cuerpo médico de la institución siguiendo los consensos del RTOG [44], e incluyeron los márgenes que definen a los volúmenes de planeación PTV1 y PTV11, en donde se administrará el refuerzo, respectivamente. En la Figura 6-2 se muestran identificados por el radioterapeuta: el corazón con color rosa, las Arterias Coronaria Izquierda y Descendente Anterior (ACIDA), en color verde oscuro (que se puede ver en la región superior del corazón) siguiendo el atlas de Michigan (ver Sección 5.2), la mama derecha en color verde, la mama izquierda coloreada de naranja que corresponde al PTV1 de planeación y en azul cian la región de la lumpectomía correspondiente al PTV11, el volumen de refuerzo. Con las herramientas automáticas del Tpsde planeación se consiguieron los contornos del que se llamará BODY, en verde brillante, correspondiente al volumen que contiene todos los tejidos del paciente; y los pulmones, izquierdo en azul y derecho en crema. Los márgenes de planeación, definidos por el físico médico corresponden a los volúmenes de planeación PTV1 y PTV11 que están restringidos para



Fuente: Autor

Figura 6-1: Diagrama de flujo de la evaluación realizada.

estar siempre 5 mm al interior del BODY. Una estructura, llamada PIEL, en rosa, se construyó en los 5 mm que envuelven al PTV1 y hasta la superficie del BODY (alrededor de la mama izquierda únicamente); y el PTVA, en blanco, correspondiente a extraer del PTV1 el PTV11 con un margen adicional de 5 mm. El volumen PRVACIDADe 3 mm, en vino tinto, alrededor de la arteria coronal. Unas estructuras adicionales, para controlar el depósito de la dosis en los tejidos alrededor del PTV1 se construyeron, como anillos de 1 cm de grosor, uno a 3 mm de la superficie del PTV1 y el siguiente a 13 mm. Una estructura auxiliar llamada Prva fue definida como el volumen de la mama completa al extraerle la cavidad correspondiente al volumen del PTV11 con un margen de 3 mm adicionales, se usó como volumen objetivo de planeación y como estructura evaluada do-

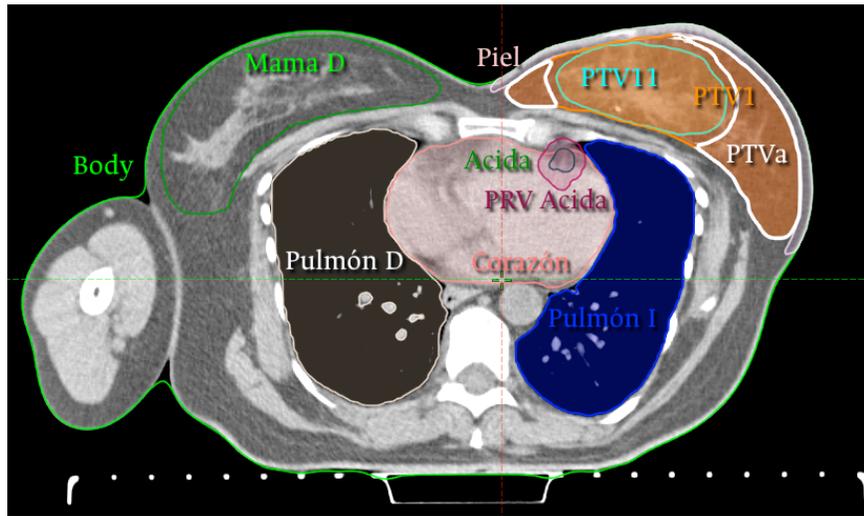


Figura 6-2: Corte representativo de una CT de simulación señalando las estructuras contorneadas, listadas en la Tabla 6-1, que se utilizaron en la presente evaluación.

simétricamente, en la Figura 6-2 se ve en color blanco. Las estructuras delineadas por el cuerpo médico siguieron los consensos del RTOG para el cáncer de mama y la definición de la ACIDA con el atlas de Michigan [47]. Los volúmenes a irradiar fueron en promedio $V_{PTV1} = 1117 \pm 384 \text{ cm}^3$ para la mama izquierda, mientras que para la zona de refuerzo fue $V_{PTV11} = 99 \pm 71 \text{ cm}^3$.

Tabla 6-1: Lista de estructuras utilizadas para la planeación, mostradas en la Figura 6-2, y su categorización según el ICRU83

Estructura		Categoría
Arterias Coronal Izquierda y Descendente Anterior	ACIDA	OAR
Margen a coronales	PRVACIDA	PRV
Contorno	BODY	RVR
Corazón		OAR
Piel		OAR
Mama Derecha		OAR
Mama Izquierda	PTV1	PTV
Lumpectomía	PTV11	PTV
Ptv Auxiliar	PTVa	PTV
Pulmón Derecho		OAR
Pulmón Izquierdo		OAR

6.2. Metodología de planeación

Sobre la tomografía de cada paciente, con los volúmenes delineados, se planearon las siguientes técnicas de irradiación:

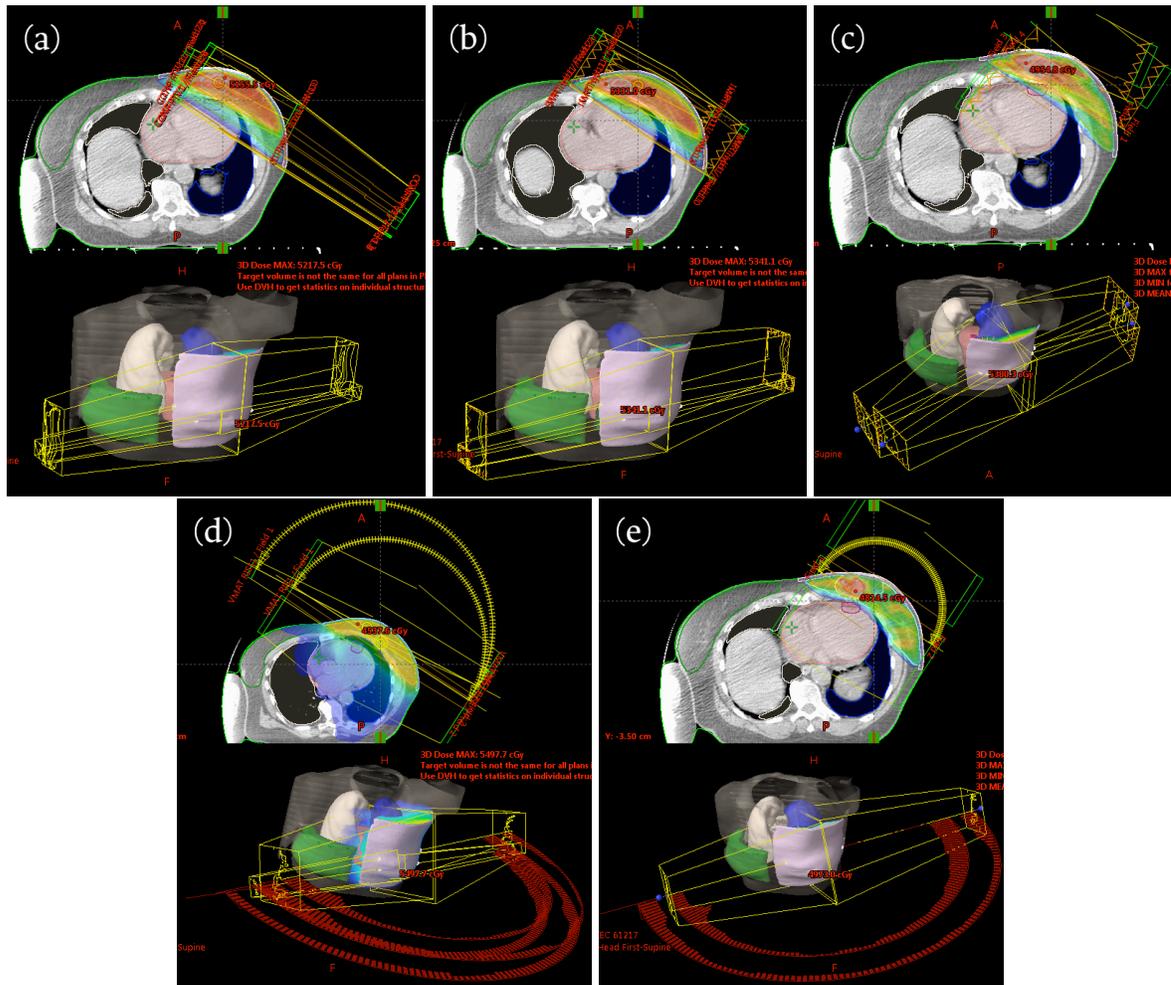


Figura 6-3: Con la aplicación de la técnica 3D-CRT se definieron los ángulos de gantry para los campos tangentes tanto para el PTV1 como para el PTV11, con estos mismos ángulos se trazaron los campos tangentes de HYB e IMRT, los medios arcos de las técnicas VMAT fueron definidos entre los valores de estos campos tangentes.

Conformacional (3D-CRT): la técnica de conformación tridimensional utiliza subcampos FIF para conseguir la homogeneidad y cobertura del volumen tratado. La técnica de haces tangentes hemibloqueados permite separar del campo de irradiación otros tejidos del cuerpo como la mama y el pulmón contralaterales, y reducir la radiación divergente en el corazón y pulmón ipsilateral. Con esta configuración como base, mostrada en la Figura 6-3(a), que es la técnica rutinaria

del ICCAL, se compararon los demás planes de tratamiento.

HYB: con campos tangenciales hemibloqueados, utiliza una primera irradiación con campo abierto que deposite hasta el 70% de la dosis y luego se complementa con la aplicación FiF de un campo con intensidad modulada por *Sliding Window* para conseguir cobertura y uniformidad en la dosis, se muestra en la Figura 6-3(b).

Intensidad Modulada (IMRT): se planeó usando 4 campos en un solo isocentro: 2 tangenciales hemibloqueados y 2 campos cerrándose a 10° de los tangenciales. Mostrado en la Figura 6-3(c).

Arcoterapias (VMAT): dos arcos de 180° delimitados por los campos tangenciales se aplicaron sobre cada uno de los volúmenes de planeación con su isocentro en el centro geométrico del respectivo PTV. Las figuras Figura 6-3(d) y (e) muestran, respectivamente, los esquemas secuencial e integrado.

Los esquemas de tratamiento planeados conllevan refuerzo escalado, que es el aplicado convencionalmente en el ICCAL, o refuerzo integrado simultáneo:

Refuerzo Escalado (RSEC): también llamado esquema de tratamiento secuencial sigue: hipofraccionamiento en 15 sesiones diarias de 267 cGy para la todo el volumen de la mama comprometida PTV1 hasta 4005 cGy seguido de un refuerzo de 5 sesiones diarias de 200 cGy para conseguir 1000 cGy adicionales en el lecho tumoral PTV11 para conseguir 5005 cGy, resultando en un tratamiento total de 20 sesiones, aplicadas en 4 semanas.

Refuerzo Integrado Simultáneo (RIS): El esquema de tratamiento con refuerzo integrado simultáneo busca depositar en 15 sesiones 4500 cGy al volumen de refuerzo (PTV11) con una dosis por sesión de 300 cGy mientras mantiene la dosis de 267 cGy en el resto de la mama (PTVa) comprometida, completando el tratamiento en 3 semanas.

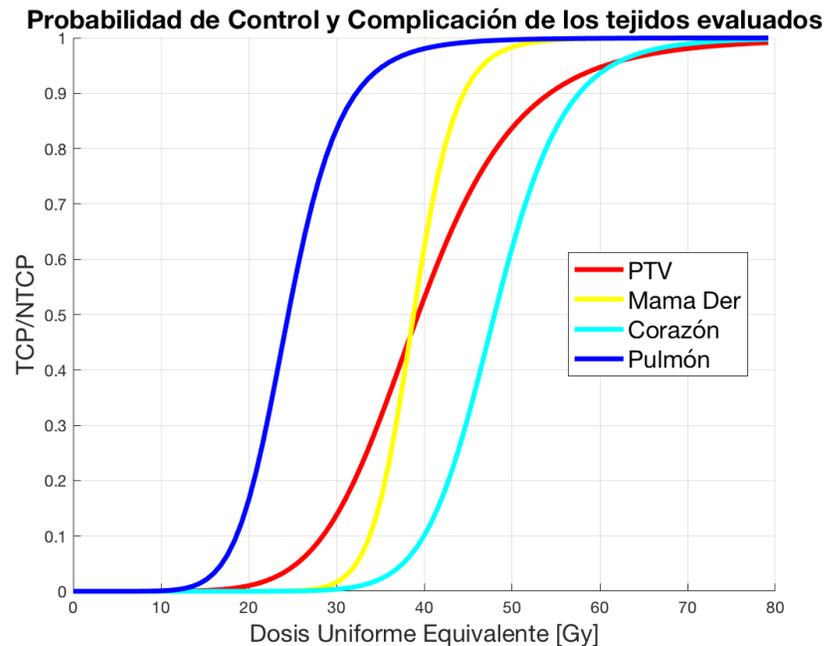
Las técnicas y esquemas planeados para ser comparados en esta evaluación se presentan en la Tabla 6-2 Los planes fueron hechos vigilando que su *índice de homogeneidad* fuera $HI \leq 0.1$ y que al menos el 90% del volumen estuviera cubierto por la dosis prescrita por lo tanto el *índice de conformidad* fue $CI \geq 0.9$. En las técnicas de planeación inversa se aplicaron objetivos para evitar regiones de altas dosis en las estructuras correspondientes al PRVACIDA y al PTVa. En la Figura 6-3 se muestran las cinco planeaciones hechas sobre la CT de una paciente.

Tabla 6-2: Técnicas de irradiación y cuadros de fraccionamientos comparados

Técnica	Sigla	Esquema	Dosis [Gy]	
			Ptv1	Ptv11
Conformal	3D-CRT	RSEC	40.05	50.05
Híbrida	HYB	RSEC	40.05	50.05
Intensidad Modulada	IMRT	RIS	40.05	45.00
Arcoterapia	VMATRSEC	RSEC	40.05	50.05
Arcoterapia	VMATRIS	RIS	40.05	45.00

6.2.1. Parámetros de cálculo

El método desarrollado por Gay y Niemierko fue implementado por ellos mismos en el lenguaje MATLAB, requiere como entrada la distribución del DVH acumulativo relativo de cada estructura y los parámetros que caracterizan a cada tejido.

**Figura 6-4:** Curvas de respuesta de las ecuaciones 4-17 y 4-18 con los valores de la Tabla 6-3.

En su código, los autores recomiendan usar para el cáncer de seno un valor $a = -7.2$ a partir de su experiencia al ajustar los datos de Brenner [38]. En una revisión bibliográfica se tomó del artículo de Okunieff [39] (Tabla 5) para adenocarcinoma de seno los valores $TCD_{50} = 39.3$ Gy y $\gamma_{50} = 1.7$ de la terapia adyuvante; y los valores $\alpha = 0.08$ Gy⁻¹, $\alpha/\beta = 2.88$ Gy y $T_p = 14.4$ d reportados por Qi [48]. La mama derecha, que no evidencia control tumoral, se consideró que tendría efectos por ser irradiada por la dosis media recibida dada la estructura de subunidades en

paralelo de la glándula mamaria, con la misma radiosensibilidad $TD_{50} = 39.3$ Gy y $\alpha/\beta = 2.88$ Gy de la mama comprometida.

Tabla 6-3: Parámetros usados en el algoritmo de Gay y Niemierko.

Órgano	a	γ_{50}	TD_{50} [Gy]	d_{pf} [Gy]	α/β [Gy]
Ptv	-7.2	1.7	39.3	1.8	2.88
Mama Derecha	1	4	39.3	1.8	2.88
Corazón	3	3	48	1.8	2
Pulmón	1	2	24.5	1.8	3

A partir de la publicación de Emami [36] los autores, Gay y Niemierko, recomiendan para los tejidos del corazón y los pulmones los valores presentados en la Tabla 6-3, en donde d_{pf} es la dosis por fracción con que se determinaron los parámetros. La Figura 6-4 muestra las curvas de respuesta esperadas para estos tejidos evaluados.

6.2.2. Límites de Dosis

Siguiendo las publicaciones que el QUANTEC ha hecho específicamente para cada cada órgano, en el caso del tratamiento del cáncer de seno se ha condensado la información para corazón [49] y para el pulmón [50]. Las dosis de tolerancia que se verificarán en esta evaluación son extraídas como se muestran en la Tabla 6-4:

Tabla 6-4: Dosis de tolerancias definidas en el QUANTEC para corazón y pulmón.

Órgano	Resultado Clínico	Tolerancia	Tasa (%)	notas
Corazón	Pericarditis	$D_{mean} < 26$	<15	Basado en un solo estudio
	Pericarditis	$V30 < 46\%$	<15	
	Mortalidad Cardíaca	$V25 < 10\%$	<1	Riesgo estimado
Pulmón	Neumonitis Sintomática	$V20 \leq 30\%$	<20	Combinado para ambos
	Neumonitis Sintomática	$D_{mean} = 7$	5	Excluyendo tratamiento
	Neumonitis Sintomática	$D_{mean} = 13$	10	
	Neumonitis Sintomática	$D_{mean} = 20$	20	
	Neumonitis Sintomática	$D_{mean} = 24$	30	
	Neumonitis Sintomática	$D_{mean} = 27$	40	

Capítulo 7

Resultados y Discusión

Una vez realizada la planeación, para cada paciente, se evaluó el DVH obtenido (ver Anexo A) con cada una de las 5 técnicas. Un algoritmo en lenguaje C++ se escribió para que: leyera el par (D, V) de cada volumen en los archivos de datos exportados desde el Tps Eclipse, los ordenara para poder ejecutar el código MATLAB desarrollado por Gay y Niemierko [40] y almacenara los valores más relevantes, y así, el índice de homogeneidad, el índice de conformidad y los límites de dosis fueron computados. Estos valores se muestran en la Figura 7-1 del un DVH representativo de las planeaciones empleadas.

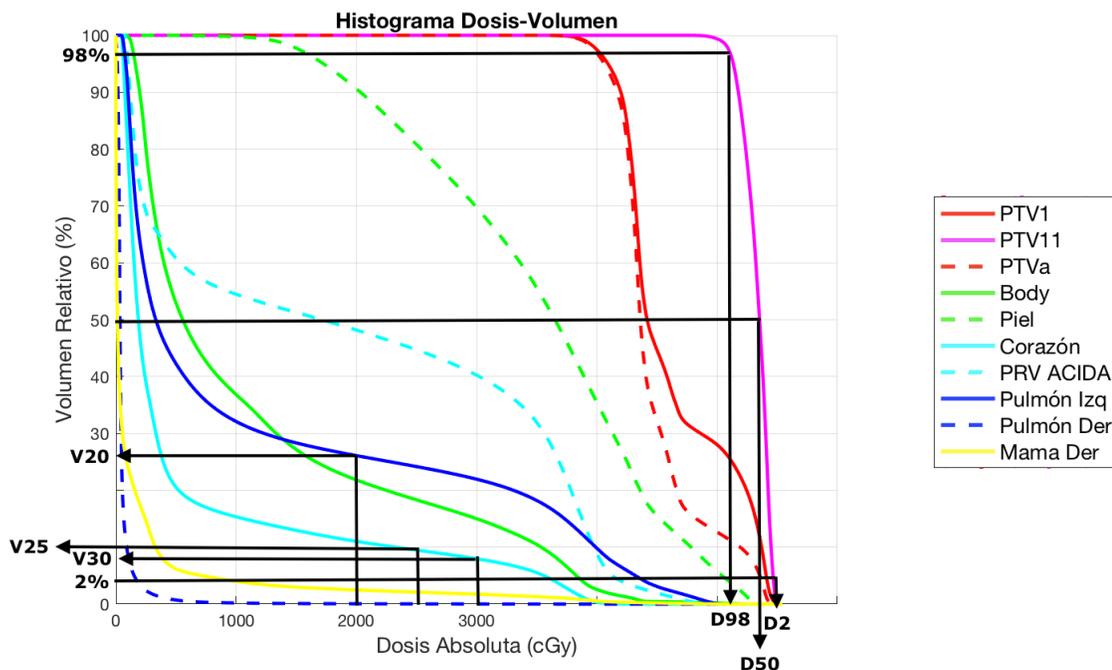


Figura 7-1: DVH representante de alguna de las planeaciones.

La información que se presenta en este Capítulo es el valor promedio de los 8 casos para cada técnica con su desviación estándar; como las probabilidades y los valores de dosis no deben tomar

valores negativos las gráficas están truncadas en cero. Además, como cada técnica fue comparada con la técnica 3D-CRT, usada habitualmente en el ICCAL, se muestra el valor p resultante del Análisis de Varianza (ANOVA) para estimar la equivalencia de los tratamientos administrados; los valores resultantes para cada paciente y cada variable evaluada están reunidos en el Anexo B.

7.1. Dosis Biológica Equivalente

Ya que la *Dosis Biológica Equivalente (BED)* da cuenta del efecto biológico del fraccionamiento en los tejidos, se compararán los valores del esquema de Refuerzo Secuencial Escalado (RSEC), que se aplica rutinariamente en el ICCAL, y del esquema con Refuerzo Integrado Simultáneo (RIS).

Tabla 7-1: Dosis Biológica Equivalente (*BED*) calculada para los esquemas comparados y su diferencia porcentual.

Esquema	PTV1	PTV11	Corazón	Pulmón
RSEC	64.5 Gy _{2.88}	77.3 Gy _{2.88}	113.5 Gy ₂	92.36 Gy ₃
RIS	64.5 Gy _{2.88}	79.2 Gy _{2.88}	112.5 Gy ₂	90.00 Gy ₃
Variación	0.0%	2.5%	-1.0%	-2.4%

Los resultados consignados en la Tabla 7-1 muestran diferencias en el efecto biológico entre el esquema secuencial y el simultáneo que favorecen al esquema simultáneo porque presenta una mayor dosis biológica en el PTV11, que se traduciría como un aumento en el control tumoral, y exhibe reducción en la dosis efectiva de los órganos a riesgo.

7.2. Índice de Conformidad e Índice de Homogeneidad

Debido a que el volumen de la mama comprometida (PTV1) contiene al volumen de lecho tumoral (PTV11) el DVH lo refleja mostrando que una porción del PTV1 recibe la dosis de tratamiento 40.05cGy mientras que una fracción pequeña de él, correspondiente al PTV11, recibe la dosis de refuerzo¹; por esta razón, la uniformidad de la dosis (Ecuación 5-1) no se puede evaluar para el PTV1 ya que no exhibe una diferencia pequeña de dosis $D_{2\%} - D_{98\%}$. Las planeaciones realizadas se hicieron buscando que la dosis de prescripción cubriera más del 90% de cada volumen, esto se puede conseguir cambiando la normalización del plan o definiendo un porcentaje de prescripción, los resultados aquí mostrados fueron conseguidos definiendo la normalización. La conformidad de la dosis se evaluó en la estructura Ptva².

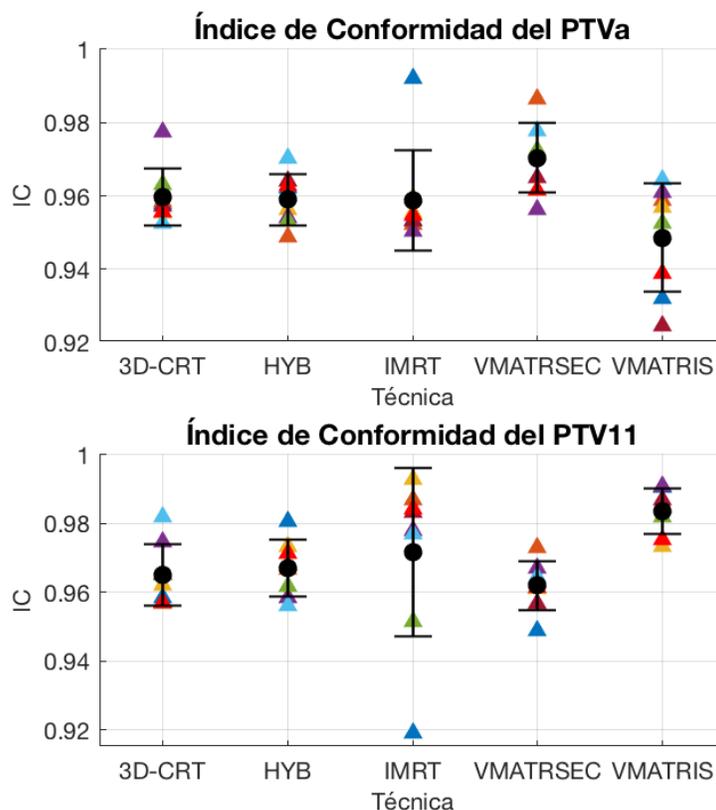
¹En la Figura 7-1 se evidencia como un abultamiento de la curva del PTV1 con un 30% del volumen recibiendo dosis que llegan a la del PTV11.

²Como se definió en la Sección 6.2, el Ptva es el volumen equivalente al PTV1 cuando se le extrae el PTV11 con un margen adicional de 3mm.

Tabla 7-2: Índice de Conformidad (*CI*) medio.

	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATRSEC	VMATRIS
PTVa	0.960 ± 0.008	0.959 ± 0.007 <i>p</i> = 0.858	0.959 ± 0.014 <i>p</i> = 0.876	0.970 ± 0.009 <i>p</i> = 0.027	0.949 ± 0.015 <i>p</i> = 0.081
PTV11	0.965 ± 0.009	0.967 ± 0.008 <i>p</i> = 0.666	0.972 ± 0.025 <i>p</i> = 0.499	0.962 ± 0.007 <i>p</i> = 0.433	0.984 ± 0.006 <i>p</i> < 0.005

La Tabla 7-2 muestra que los tratamientos planeados consiguen depositar la dosis prescrita en el 96.7% del volumen del PTV11 en cuatro de las cinco técnicas comparadas. La técnica VMATRIS ofrece un mejor cubrimiento llegando al 98.4% del volumen. Respecto a la conformidad en el PTVa todos los planes ofrecen coberturas similares entre si, mayores al 94.4%. Las gráficas de la Figura 7-2 muestran las distribuciones.

**Figura 7-2:** Distribución de los *CI* obtenidos para cada técnica con cada paciente.

La uniformidad de la dosis conseguida en las cinco técnicas comparadas es equivalente (*HI* = 7.32), los resultados en la Tabla 7-3 y la Figura 7-3 muestran que no existen diferencias entre ellas.

Dosimétricamente se puede asegurar que las 5 técnicas de planeación ofrecen homogeneidades comparables en los casos evaluados pero, entre todas, la técnica VMATRIS se destaca permite

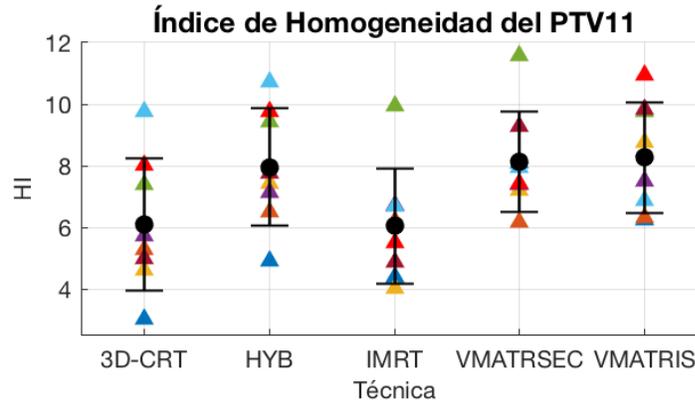


Figura 7-3: Distribución de los HI obtenidos en las planeaciones.

Tabla 7-3: Índice de Homogeneidad (HI) medio.

	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATRSEC	VMATRIS
PTV11	6.1 ± 2.2	8.0 ± 1.9 $p = 0.089$	6.1 ± 1.9 $p = 0.959$	8.1 ± 1.6 $p = 0.052$	8.3 ± 1.8 $p = 0.045$

dar la dosis con una cobertura ligeramente superior.

7.3. Dosis Uniforme Equivalente y Probabilidad de Control Tumoral

Utilizando el código desarrollado por Gay y Niemierko se evaluó la Dosis Uniforme Equivalente en los volúmenes PTV1 y PTV11, y a partir de ellas las probabilidades de control tumoral.

Tabla 7-4: Dosis Uniforme Equivalente (EUD), en Gy, media en los PTV.

	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATRSEC	VMATRIS
PTVa	52.8 ± 0.7	53.3 ± 0.7 $p = 0.146$	50.6 ± 0.4 $p < 0.005$	51.9 ± 0.4 $p = 0.005$	51.0 ± 0.6 $p < 0.005$
PTV11	60.1 ± 0.7	60.6 ± 0.9 $p = 0.206$	59.7 ± 0.4 $p = 0.198$	60.8 ± 0.8 $p = 0.094$	60.7 ± 0.8 $p = 0.119$

La Tabla 7-4 y la Figura 7-5 que contienen la Dosis Uniforme Equivalente se revela un valor menor en las técnicas que aplican el refuerzo integrado simultáneo (RIS), un análisis entre estas dos técnicas IMRT vs. VMATRIS revela que son equiparables (valor $p = 0,143$), esto puede deberse a que en las técnicas RIS la dosis total es 5 Gy más baja, haciendo que en el PTVa no haya elementos de volumen con dosis tan altas como las que se pueden conseguir en las técnicas de refuerzo secuencial (RSEC). Por otra parte, la EUD en el PTV11 tiene valores que son comparables en todas

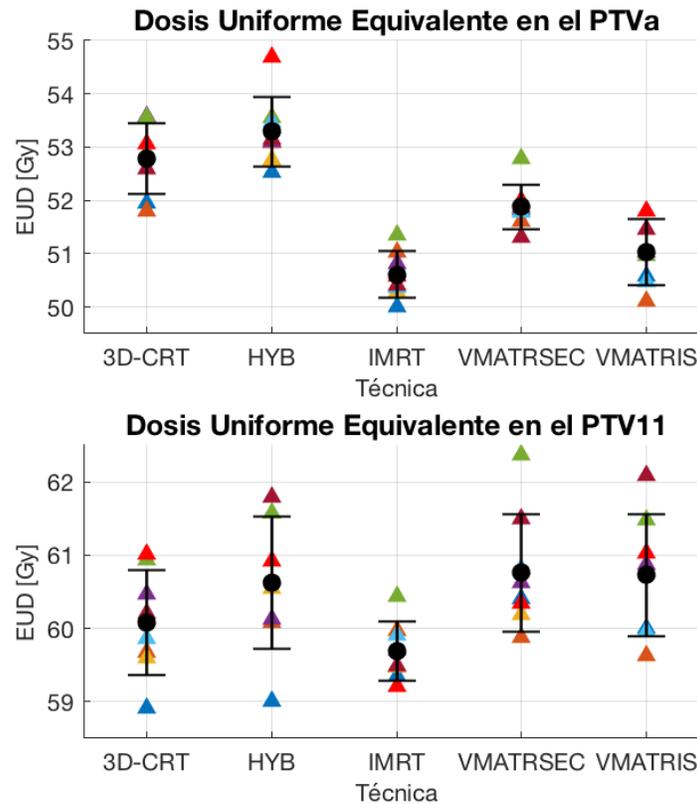


Figura 7-4: Distribución de *EUD* calculadas en los Prv evaluados.

las técnicas, resultado de esperar, dado que en un estudio previo desarrollado en este mismo centro oncológico [10] ya se ha reportado la equivalencia del efecto biológico, en términos de la Dosis Biológica Equivalente *BED* entre los dos esquemas de tratamiento RSEC vs. RIS. Esto puede evidenciarse en las Figuras 7-4

Tabla 7-5: Porcentaje de la Probabilidad de Control Tumoral (*TCP*).

	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATRSEC	VMATRIS
PTVa	88.1 ± 0.9	88.8 ± 0.8 $p = 0.141$	84.8 ± 0.8 $p < 0.005$	86.8 ± 0.6 $p = 0.005$	85.5 ± 1.0 $p < 0.005$
PTV11	94.7 ± 0.4	95.0 ± 0.5 $p = 0.222$	94.5 ± 0.2 $p = 0.213$	95.1 ± 0.4 $p = 0.090$	95.1 ± 0.4 $p = 0.121$

En la Tabla 7-5, con la Probabilidad de Control Tumoral, se reflejan los resultados de la Tabla 7-4: para el PTVa las técnicas con refuerzo integrado ($TCP = 85.1\%$) son equivalentes (valor $p = 0.148$) y presentan un valor menor al obtenido con las técnicas de refuerzo escalado ($TCP = 87.7\%$); para el PTV11 cualquiera de las cinco técnicas ofrecería el mismo control tumoral ($TCP = 94.9\%$), como puede verse en las Figuras 7-5. Que el *TCP* calculado en el PTV1 sea menor (casi un 10%) al *TCP* estimado en el PTV11 se podría explicar porque el PTV11 es la zona

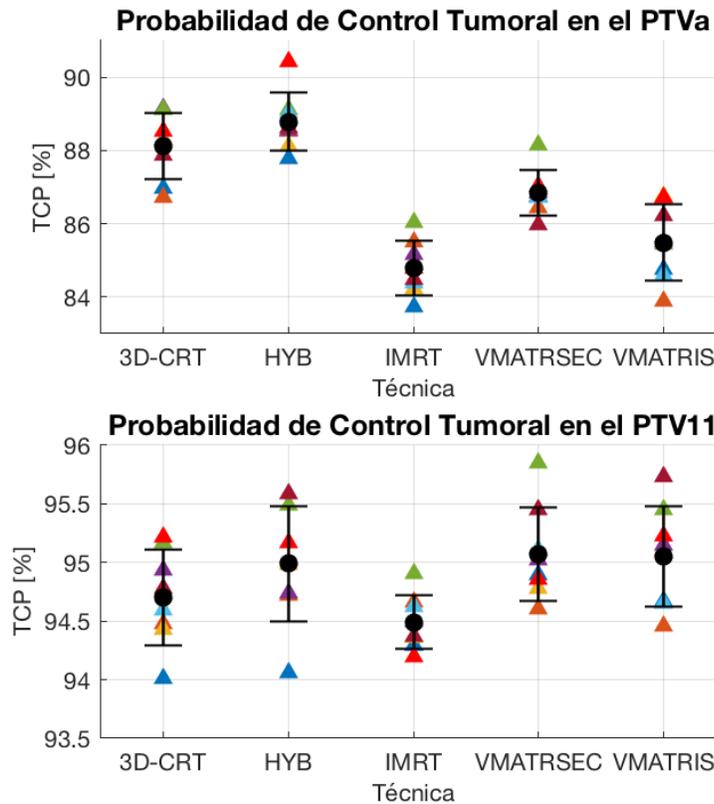


Figura 7-5: Distribución de TCP calculadas en los PTV.

donde se encontraba el tumor extraído en la cirugía previa a la radioterapia, por lo que se espera una mayor densidad de clonógenos tumorales que en el resto de la mama, el PTV1, por esta razón tienen dos dosis de prescripción diferentes; en el PTV11 se busca control local mientras que en el PTV1 se intenta evitar nuevos focos de cáncer; además, en el modelo usado para evaluar la $NTCP$ no se hizo ninguna diferencia radiobiológica entre las razones α/β de los tejidos de la mama y el refuerzo, o la densidad de clonógenos, tampoco se supuso una diferencia en la dosis de control tumoral TCD_{50}

7.4. Límites de Dosis en OAR

Una vez realizadas las planeaciones, ajustadas a los criterios dosimétricos de uniformidad y conformidad aceptados en el ICCAL (Tablas 7-3 y 7-2), se verificó que los órganos a riesgo en el campo de irradiación cumplieran con las tolerancias Dosis-Volumen del QUANTEC[51].

De acuerdo con el QUANTEC al irradiar el tórax, si se mantiene el volumen del corazón que recibe 25 Gy por debajo del 10% ($V_{25} < 10\%$) se reducirá el riesgo a largo plazo de mortalidad cardíaca a menos del 1%, mientras que la pericarditis se presentará en menos del 15% de los casos cuando,

máximo, el 46% del volumen del corazón reciba 30 Gy ($V_{30} < 46\%$), la Figura 7-1 muestra como se determinan V_{25} y V_{30} a partir del DVH. Los valores conseguidos están representados en la Figura 7-6 y sus resultados consignados en la Tabla 7-6 muestran que en las cinco técnicas evaluadas se puede cumplir con los límites de dosis deseados para el corazón, sin que haya una técnica mejor a las otras en este aspecto.

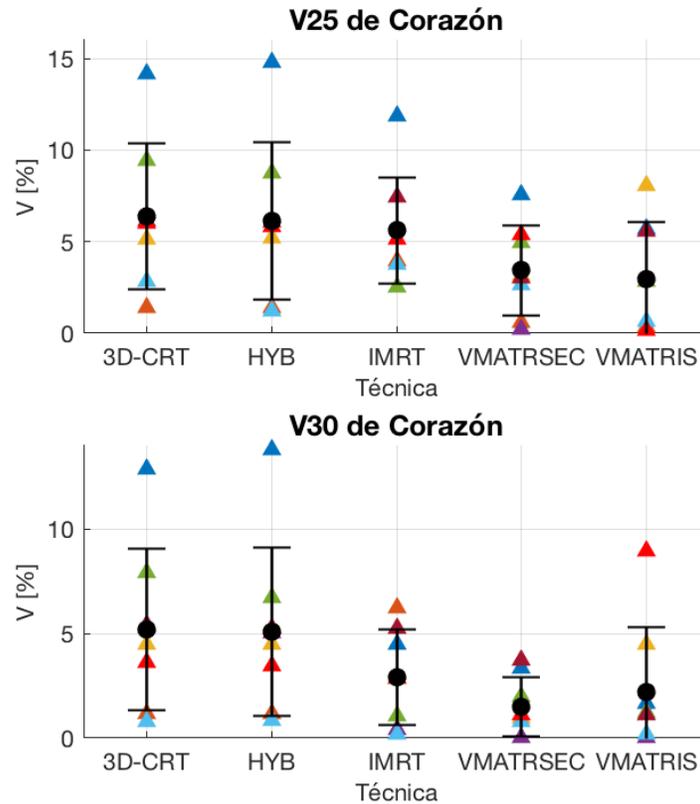


Figura 7-6: Distribución en las pacientes de los límites de dosis para el corazón.

Tabla 7-6: Límites de dosis evaluados para el corazón.

	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATRSEC	VMATRIS
V_{25} Corazón	6.4 ± 4.0	6.1 ± 4.3 $p = 0.899$	5.6 ± 2.9 $p = 0.667$	3.4 ± 2.5 $p = 0.096$	2.9 ± 3.1 $p = 0.074$
V_{30} Corazón	5.2 ± 3.9	5.1 ± 4.1 $p = 0.595$	2.9 ± 2.3 $p = 0.174$	1.5 ± 1.4 $p = 0.024$	2.2 ± 3.1 $p = 0.111$

Cuando se evalúa al pulmón izquierdo, para que la incidencia de la neumonitis sintomática sea menor al 20% el QUANTEC sugiere que se mantenga por debajo de 30% al volumen que recibe 20 Gy; además de verificar la dosis media. Los resultados consignados en la Tabla 7-7 muestran que todas las técnicas evaluadas cumplen con objetivo de dosis $V_{20} \leq 30\%$. La distribución de

resultados se muestra en la Figura 7-7.

La dosis promedio en el pulmón de la técnica VMATRSEC es significativamente mayor a la depositada con las otras cuatro técnicas, esto implica que con esta técnica, según el QUANTEC, se pueden presentar complicaciones en cerca del 10% de los casos; mientras que con las demás técnicas evaluadas se presentarían en el 5%.

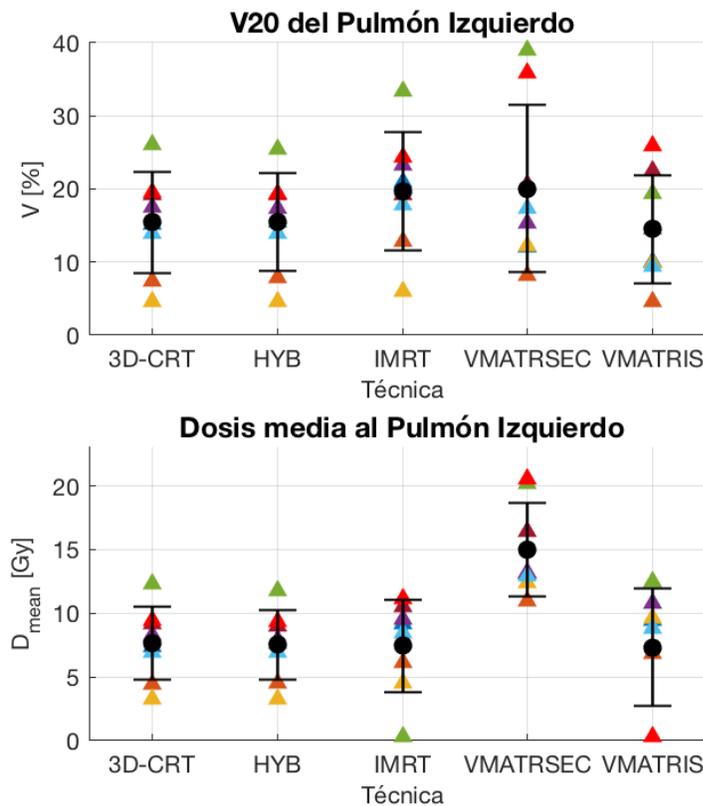


Figura 7-7: Límites de dosis del pulmón izquierdo.

Tabla 7-7: Límites de dosis evaluados para el pulmón izquierdo.

	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATRSEC	VMATRIS
V20 Pulmón Izq.	15.4 ± 6.9	15.4 ± 6.7 <i>p</i> = 0.998	19.7 ± 8.1 <i>p</i> = 0.276	20.1 ± 11.4 <i>p</i> = 0.341	14.5 ± 7.4 <i>p</i> = 0.805
D _{mean} Pulmón Izq.	7.6 ± 2.9	7.6 ± 2.7 <i>p</i> = 0.946	7.5 ± 3.6 <i>p</i> = 0.913	15.0 ± 3.7 <i>p</i> < 0.005	7.3 ± 4.6 <i>p</i> = 0.870

Puede verse que, respecto a los límites de dosis deseados para los OAR en el campo de irradiación, las cinco técnicas evaluadas son equivalentes y se ajustan a los límites recomendados en el QUANTEC.

7.5. Dosis Uniforme Equivalente y Probabilidades de Complicación en Tejidos Sanos

Órganos Ipsilaterales: Aplicando el modelo de Gay y Niemierko, en los órganos ipsilaterales se revela que las técnicas son equivalentes en la *EUD* calculada para el corazón, el cálculo de la *EUD* del pulmón izquierdo exhibe que la técnica VMATRSEC la incrementa en 5.2 Gy con respecto a la 3D-CRT, el referente del ICCAL. Estos resultados se muestran en la Tabla 7-8 y la Figura 7-8.

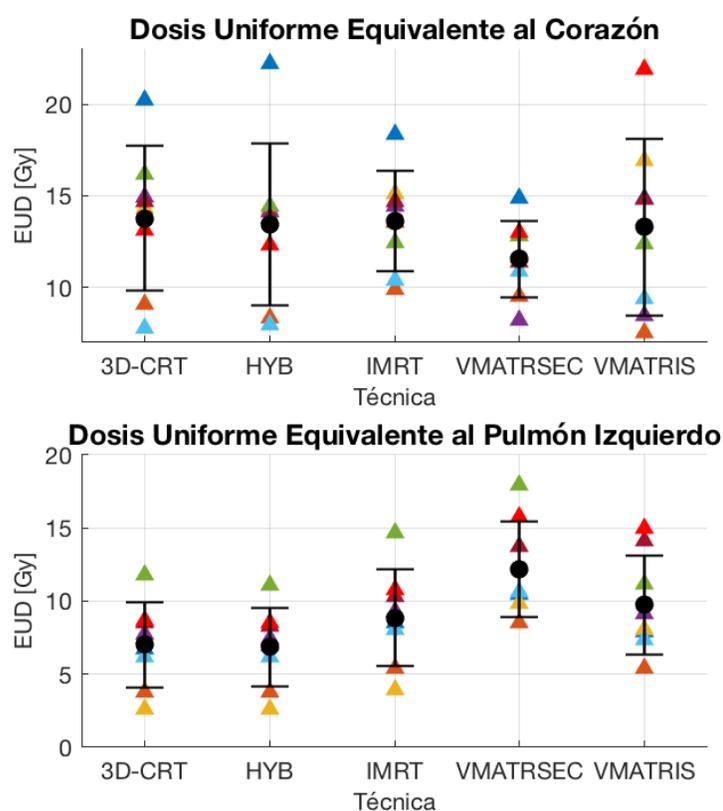


Figura 7-8: Distribución de *EUD* calculadas para los órganos ipsilaterales.

Tabla 7-8: Dosis Uniforme Equivalente (*EUD*), en Gy, para los órganos ipsilaterales

	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATRSEC	VMATRIS
Corazón	13.8 ± 3.9	13.4 ± 4.4 $p = 0.868$	13.6 ± 2.7 $p = 0.926$	11.6 ± 2.1 $p = 0.177$	13.3 ± 4.8 $p = 0.824$
Pulmón Izquierdo	7.0 ± 2.9	6.9 ± 2.7 $p = 0.921$	8.9 ± 3.3 $p = 0.250$	12.2 ± 3.3 $p = 0.005$	9.7 ± 3.4 $p = 0.104$

El incremento de la Dosis Uniforme Equivalente del pulmón izquierdo de la técnica VMATRSEC no

representa un incremento significativo en la probabilidad de complicación, ya que al comparar las *NTCP* de las cinco técnicas ellas resultan equiparables; en la Tabla 7-9 se muestra, además, que la *NTCP* para el corazón es muy baja, del orden del $10^{-3}\%$.

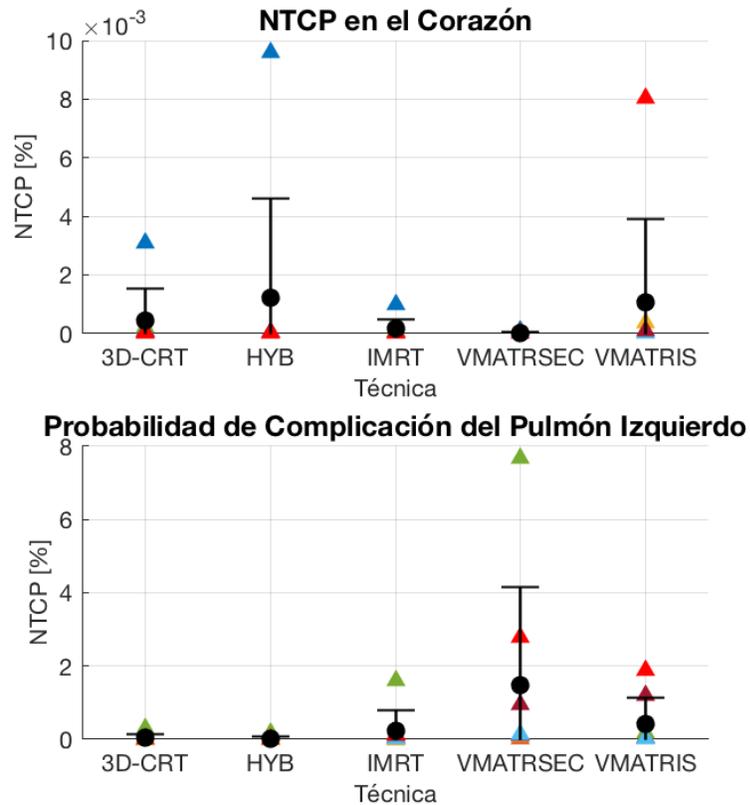


Figura 7-9: Probabilidad de Complicaciones en órganos ipsilaterales calculadas para las pacientes en cada técnica de irradiación.

Tabla 7-9: Porcentaje de la Probabilidad de complicación en tejidos normales (*NTCP*) en órganos ipsilaterales.

	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATRSEC	VMATRIS
Corazón ($\times 10^{-3}$)	0,44 ± 1,07	1,22 ± 3,38 $p = 0.544$	0,15 ± 0,34 $p = 0.479$	0,01 ± 0,03 $p = 0.281$	1,07 ± 2,82 $p = 0.563$
Pulmón Izquierdo	0,04 ± 0,10	0,03 ± 0,06 $p = 0.734$	0,24 ± 0,55 $p = 0.338$	1,48 ± 2,67 $p = 0.150$	0,42 ± 0,72 $p = 0.168$

Aunque la *EUD* del pulmón izquierdo aumenta significativamente cuando se aplica la técnica VMATRSEC, la *NTCP* evaluada en estos los órganos ipsilaterales no es diferente para ninguna técnica al compararla con la 3D-CRT.

Órganos Contralaterales: Al evaluar la *EUD* de los órganos contralaterales (Tabla 7-10) se evidencia que hay un incremento cuando se utilizan las técnicas VMAT; ya que las técnicas 3D-CRT, HYB e IMRT se aplican con campos de irradiación tangenciales, las dosis recibidas en la Mama derecha y el Pulmón derecho son debidas principalmente a la radiación dispersa. La comparación entre técnicas VMATRSEC vs. VMATRIS muestra que son equivalentes arrojando un valor $p = 0.068$ al comparar la *EUD* en la mama derecha y de $p = 0.266$ en el pulmón derecho, esto refleja un incremento promedio de 2.25 Gy y del 3.15 Gy, respectivamente para cada volumen, cuando se comparan con la técnica conformacional, como se ve en la Figura 7-10.

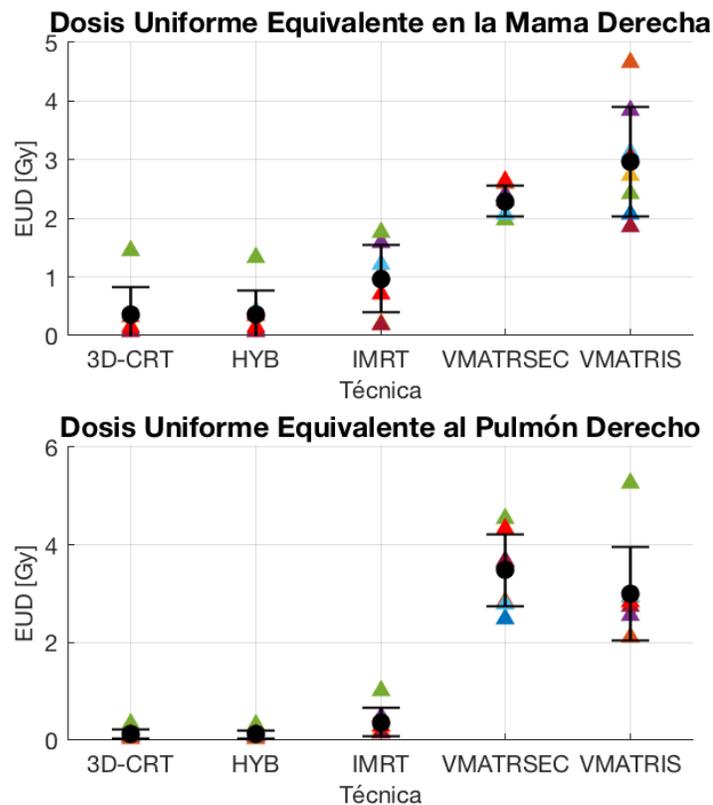


Figura 7-10: Distribución de la *EUD* calculada para los órganos contralaterales.

Tabla 7-10: Dosis Uniforme Equivalente (*EUD*) de órganos contralaterales, en Gy.

	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATRSEC	VMATRIS
Mama Derecha	0.4 ± 0.5	0.4 ± 0.4 $p = 0.972$	1.0 ± 0.6 $p = 0.036$	2.3 ± 0.3 $p < 0.005$	3.0 ± 0.9 $p < 0.005$
Pulmón Derecho	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1 $p = 0.955$	0.4 ± 0.3 $p = 0.036$	3.5 ± 0.7 $p < 0.005$	3.0 ± 1.0 $p < 0.005$

La Probabilidad de complicación de tejidos sanos (Tabla 7-11) es nula, tanto en la mama derecha como en el pulmón derecho, cuando se usan las técnicas de irradiación con campos tangenciales;

cuando se usan las técnicas de arco terapia, a pesar de generar *EUD* más altas, las *NTCP* son nulas para la mama derecha y prácticamente despreciables, del orden de $10^{-4}\%$ para el pulmón derecho (ver Figura 7-11).

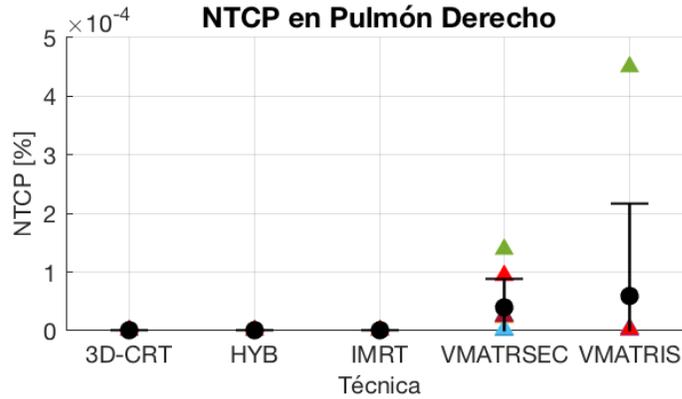


Figura 7-11: Distribución de *NTCP* calculada para el pulmón derecho.

Tabla 7-11: Porcentaje de la Probabilidad de Complicación de Tejidos Normales (*NTCP*) en órganos contralaterales.

	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATRSEC	VMATRIS
Mama Derecha	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
		$p =$	$p =$	$p =$	$p =$
Pulmón Derecho ($\times 10^{-6}$)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	38.9 ± 50.2	58.5 ± 159.0
		$p =$	$p =$	$p = 0.046$	$p = 0.314$

7.6. Estructuras cardiacas

Enfocándose en las estructuras cardiacas contorneadas, se ha examinado como es el depósito de la dosis en los volúmenes del corazón y de la Arterias Coronaria Izquierda y Descendente Anterior (ACIDA). En la Tabla 7-12, se muestra la dosis máxima recibida por cada una de estas estructuras como porcentaje de la dosis de prescripción; al estar en el campo de irradiación reciben dosis altas: 84.5% de la dosis prescrita en el corazón y 86.6% para la ACIDA, sin importar la técnica empleada.

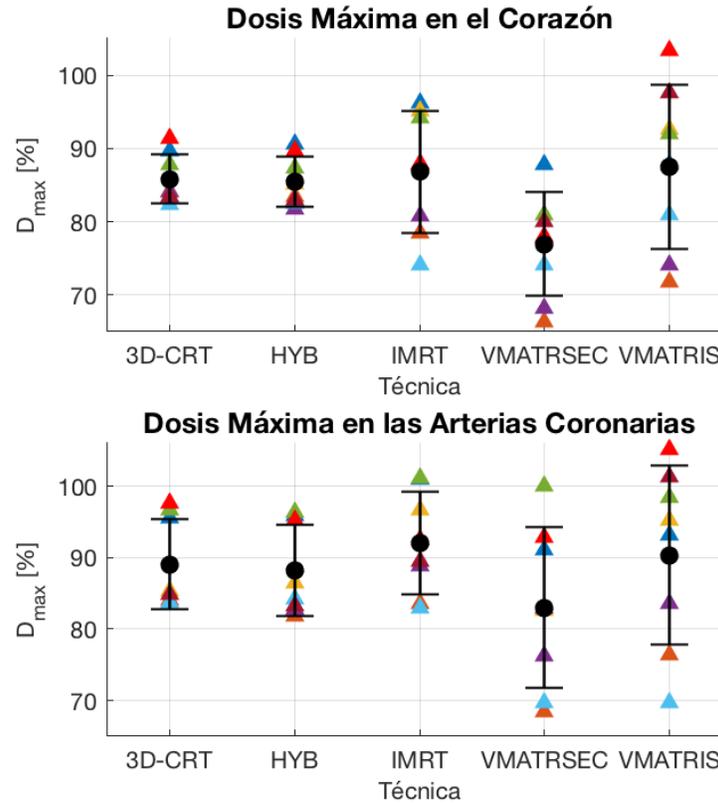


Figura 7-12: Distribución de la dosis máxima en las estructuras cardiacas, el 100% representa la dosis de prescripción.

Tabla 7-12: Dosis máxima en estructuras cardiacas como porcentaje de la dosis.

	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATRSEC	VMATRIS
Corazón	85.8 ± 3.4	85.4 ± 3.4 <i>p</i> = 0.830	86.8 ± 8.3 <i>p</i> = 0.752	76.9 ± 7.1 <i>p</i> = 0.006	87.5 ± 11.2 <i>p</i> = 0.687
PRVACIDA	89.1 ± 6.3	88.3 ± 6.4 <i>p</i> = 0.804	92.0 ± 7.1 <i>p</i> = 0.763	83.0 ± 11.3 <i>p</i> = 0.204	90.4 ± 12.6 <i>p</i> = 0.801

En la Tabla 7-13, que presenta la dosis promedio en la estructura como porcentaje de la dosis de prescripción, se aprecia que la dosis media en el corazón aumenta un 144.4% cuando se utilizan las técnicas VMAT comparándolas con las técnicas tangenciales, pero, la dosis media en ACIDA es equivalente en las cinco técnicas evaluadas, lo que revela que en las arcoterapias es dicha estructura está siendo protegida. Un análisis VMATRSEC vs. VMATRIS muestra que para el corazón la D_{mean} es equivalente (valor $p = 0.365$) en ambas técnicas.

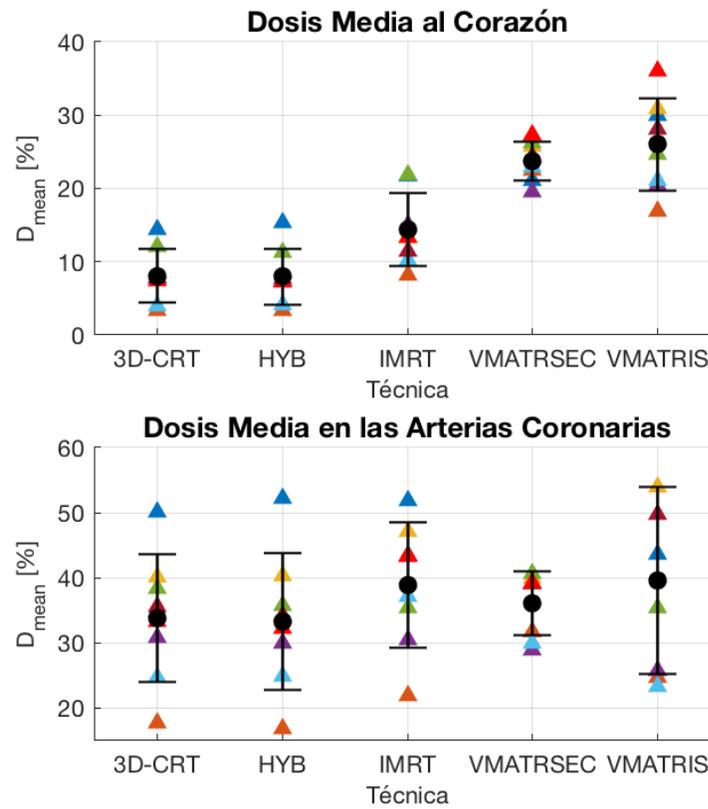


Figura 7-13: Distribución de las dosis media de las estructuras cardiacas, el 100% representa a la dosis de prescripción.

Tabla 7-13: Dosis media de estructuras cardiacas como porcentaje de la dosis.

	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATRSEC	VMATRIS
Corazón	8.1 ± 3.7	8.0 ± 3.9 $p = 0.959$	14.4 ± 5.0 $p = 0.013$	23.7 ± 2.7 $p < 0.005$	26.0 ± 6.4 $p < 0.005$
PRVAcIDA	33.8 ± 9.9	33.3 ± 10.5 $p = 0.917$	38.8 ± 9.6 $p = 0.323$	36.1 ± 5.0 $p = 0.571$	39.6 ± 14.4 $p = 0.367$

Capítulo 8

Conclusiones y Recomendaciones

8.1. Conclusiones

La comparación entre los dos esquemas de tratamiento hipofraccionados desarrollados muestra que, en términos de la *Dosis Biológica Equivalente (BED)* el esquema integrado simultáneo se destaca por una mayor dosis equivalente al tumor mientras proporciona una menor dosis biológica a los tejidos sanos (corazón y pulmón) con respecto al esquema secuencial escalado, como lo muestra la Tabla 7-1. Cuando se calcula la *Dosis Uniforme Equivalente (EUD)*, en la Tabla 7-4, con el modelo descrito por Niemierko, se verifica que en la región del refuerzo (Prv11) permanece invariante con cualquiera de las técnicas y esquemas evaluados; en el volumen de la mama (Prva) se denota una reducción de 2 Gy con las distribuciones conseguidas en los esquemas simultáneos.

Dosimétricamente se consiguió que las planeaciones fueran equivalentes en las 5 técnicas comparadas, cumpliendo con el estándar de calidad del centro de radioterapia de la FSFB, respecto al Índice de Homogeneidad (Tabla 7-3) pero presentando una superioridad, del orden del 2%, de la arcoterapia con refuerzo simultáneo VMATRIS cuando se revisa el Índice de Conformidad (Tabla 7-2).

Del cómputo de la *Probabilidad de control tumoral (TCP)*, en la Tabla 7-5, con el código desarrollado por Gay y Niemierko, muestra una ligera reducción en el volumen de la mama (Prva) cuando se aplica el refuerzo integrado simultáneo (RIS) respecto a la que se consigue con el refuerzo escalado secuencial (RSEC), esto puede deberse a que en el esquema RSEC se escala a una dosis 5 Gy mayor que en el esquema RIS.

En las técnicas planificadas se consigue proteger los *órganos a riesgo (OAR)* ipsilaterales, corazón (Tabla 7-6) y pulmón (Tabla 7-7), ajustándose a los límites de dosis del QUANTEC, pero encontrándose un incremento en la dosis promedio recibida por el pulmón izquierdo cuando se aplica

VMATRSEC, lo que incrementaría del 5% al 10% la probabilidad de presentar neumonitis sintomática. Al evaluar la *EUD* y la *Probabilidad de Complicación de Tejidos Sanos (NTCP)* de estos órganos ipsilaterales no se encuentran diferencias como lo muestran las Tablas 7-8 y 7-9. Los OAR contralaterales evaluados, pulmón y seno derecho, presentan incrementos en la *EUD* (Tabla 7-10) cuando se emplean las técnicas de arcoterapia (VMAT) que pueden parecer significativos, pero al evaluar la *NTCP* no presentan diferencias con la técnica estándar 3D-CRT del centro de radioterapia de la FSFB, expuesto en la Tabla 7-11. Lo que indica que, aunque las irradiaciones con técnica VMAT incrementan las dosis recibidas por los órganos contralaterales, el cálculo de la *NTCP* no presenta un incremento significativo con respecto a la conseguida con las técnicas tangenciales.

Las características propias de cada técnica le permiten al planeador proteger los órganos a riesgo de una forma u otra, como a la arterias coronaria izquierda y descendente anterior, que no incrementó la dosis promedio recibida, como lo muestra la Tabla 7-13. La aplicación del esquema simultáneo RIS no aumenta de manera notable la probabilidad de complicación en tejidos sanos *NTCP* de los órganos a riesgo mientras mantiene el control tumoral *TCP* en el tejido del volumen de refuerzo.

8.2. Recomendaciones

Después de realizar la evaluación a estas cinco técnicas de tratamiento de cáncer de seno con refuerzo se desalienta la utilización de la arcoterapia en el esquema escalado VMATRSEC. Aunque asegura uniformidad y conformidad de la dosis apropiadamente, fue la única técnica de las evaluadas que aumenta la dosis promedio del pulmón izquierdo, incrementando así la posibilidad de que las pacientes presenten neumonitis inducida por radiación.

La técnica Híbrida HYB, que usa campos tangenciales hemibloqueados, no muestra ninguna diferencia significativa con la técnica conformal 3D-CRT usada rutinariamente en el ICCAL. Aspectos como el tiempo de planeación o la duración de cada sesión de tratamiento podrían marcar alguna diferencia entre estas técnicas, pero no fueron objeto de estudio en esta evaluación.

Aunque en el volumen PTV1 demostraron una ligera reducción en el control tumoral, las técnicas de refuerzo integrado IMRT y VMATRIS, demostraron en esta evaluación que tendrían un resultado clínico equivalente al estándar usado en el hipofraccionamiento con refuerzo secuencial RSEC en el volumen de refuerzo PTV11. Por esta razón son las técnicas que se incentivan a seguir luego de esta evaluación, además que impactan directamente en la calidad de vida del paciente al reducir el tiempo total de tratamiento en una semana.

Apéndice A

Anexo: Histogramas Dosis-Volumen

Se muestran los Histograma de Dosis-Volumen (DVH) relativos acumulativos resultantes de la planeación con cada técnica para cada paciente, en todos los histogramas el volumen de la mama PTV1 se representa con una línea continua roja (—), el volumen de la zona que recibe el refuerzo de dosis PTV11 es la línea fucsia (—) y el volumen de la mama al excluir la región de refuerzo PTVa con una línea roja discontinua (- -). El contorno del paciente, la estructura llamada BODY, es representada con una línea verde continua (—), mientras que la estructura PIEL, desde la superficie y a 5 mm de profundidad del BODY, es representada con la línea discontinua verde (- -). Las estructuras cardiacas se representan en color cian, la línea continua para el corazón (—) y la línea punteada para las ACIDA(- ·-). El color azul representa los pulmones, la línea continua para el izquierdo (—) y la discontinua para el derecho (- -). La mama derecha se grafica con una línea, de color amarillo, continua (—).

A.1. Técnica conformal 3D-CRT

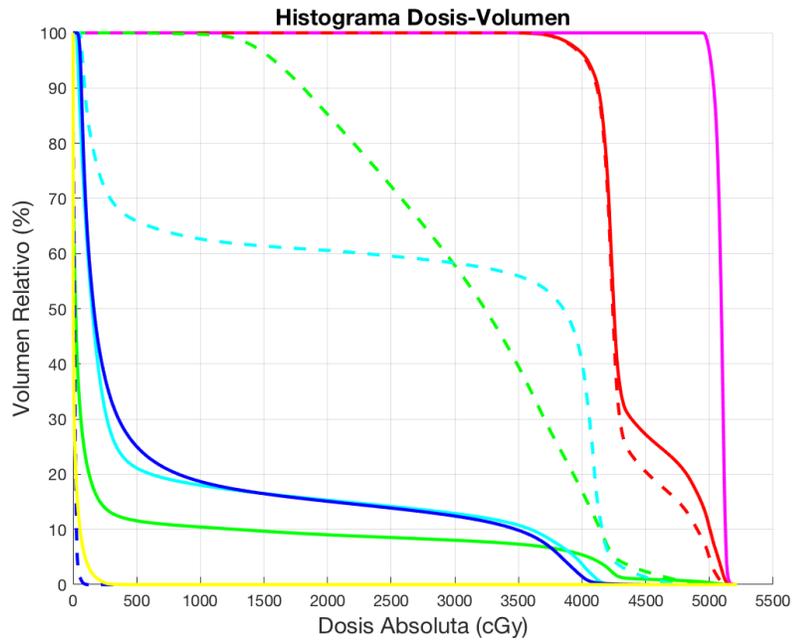


Figura A-1: DVH acumulativo para la paciente 01 la técnica 3D-CRT.

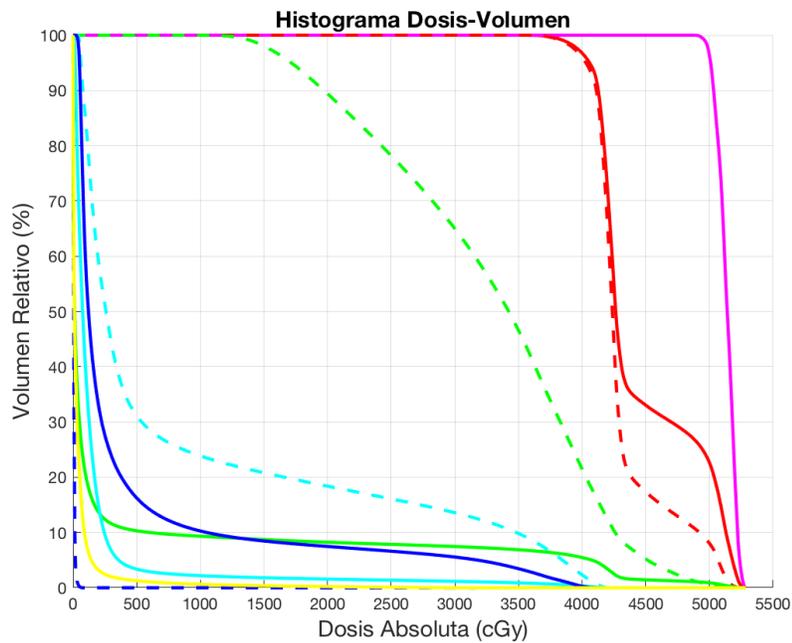


Figura A-2: DVH acumulativo para la paciente 02 la técnica 3D-CRT.

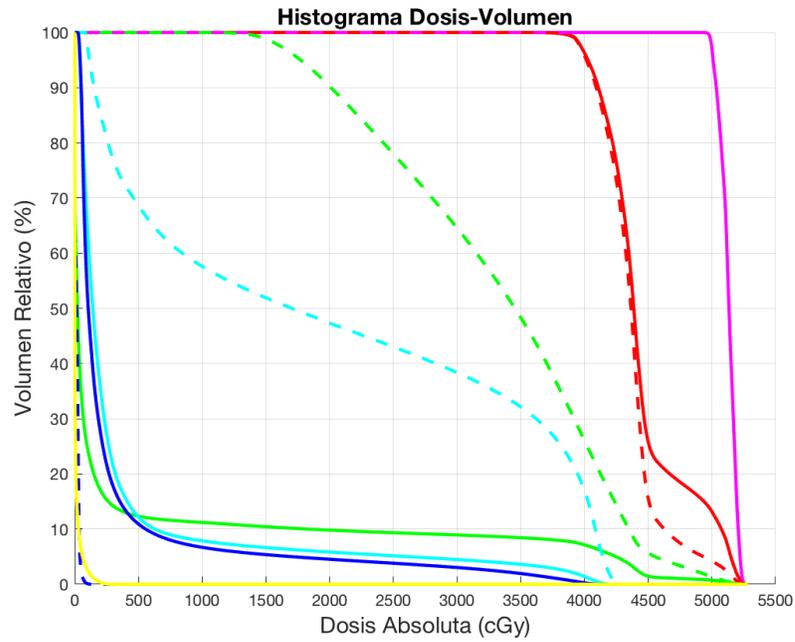


Figura A-3: DVH acumulativo para la paciente 03 la técnica 3D-CRT.

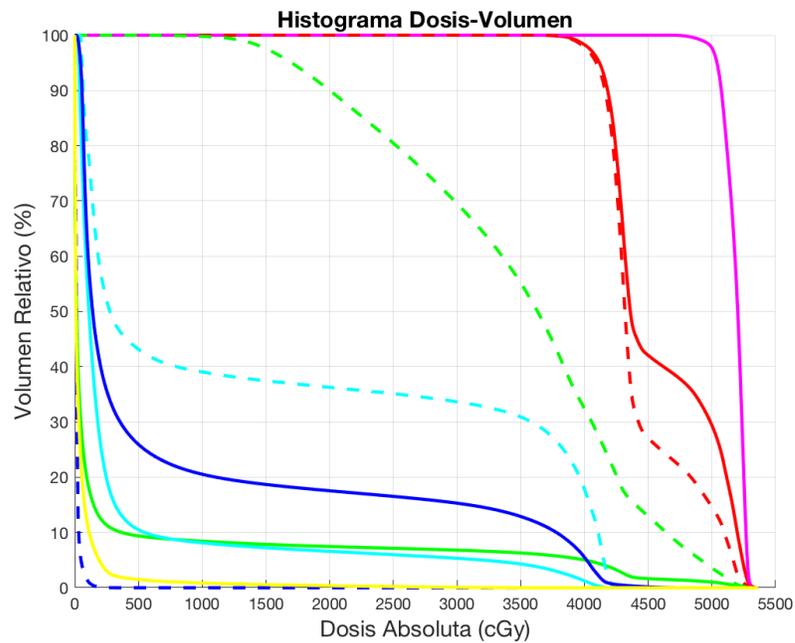


Figura A-4: DVH acumulativo para la paciente 04 la técnica 3D-CRT.

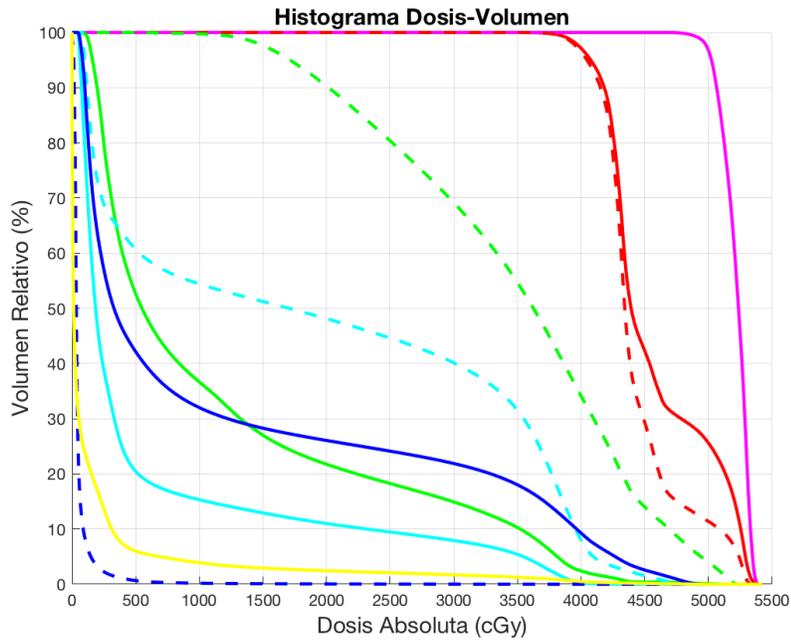


Figura A-5: DVH acumulativo para la paciente 05 la técnica 3D-CRT.

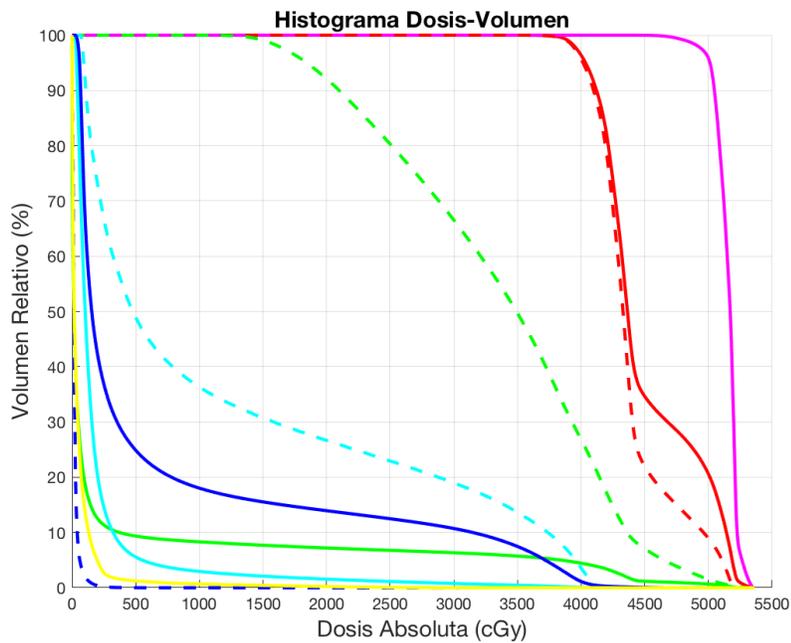


Figura A-6: DVH acumulativo para la paciente 06 la técnica 3D-CRT.

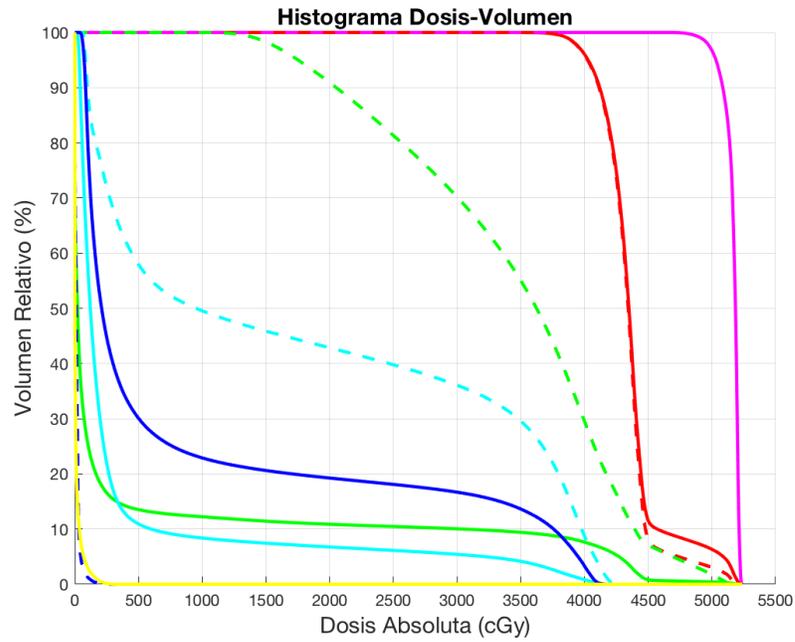


Figura A-7: DVH acumulativo para la paciente 07 la técnica 3D-CRT.

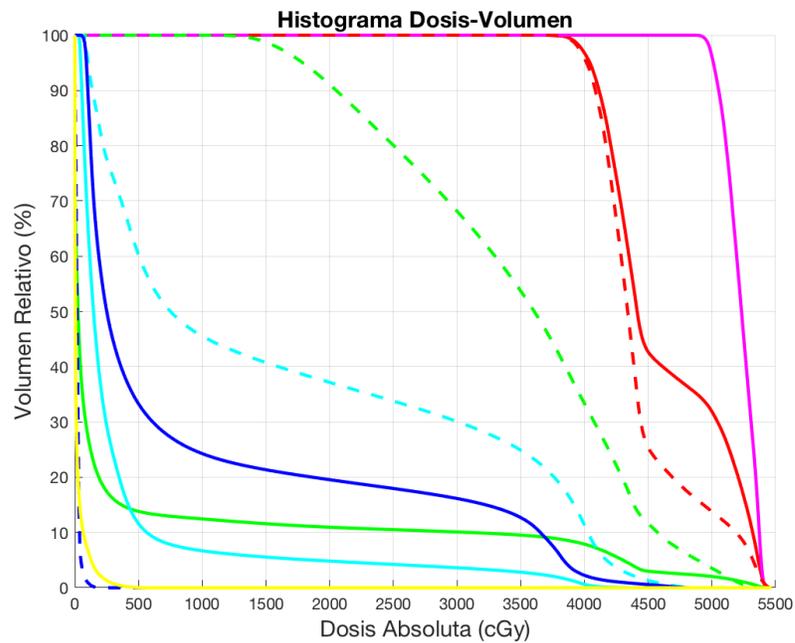


Figura A-8: DVH acumulativo para la paciente 08 la técnica 3D-CRT.

A.2. Técnica Híbrida

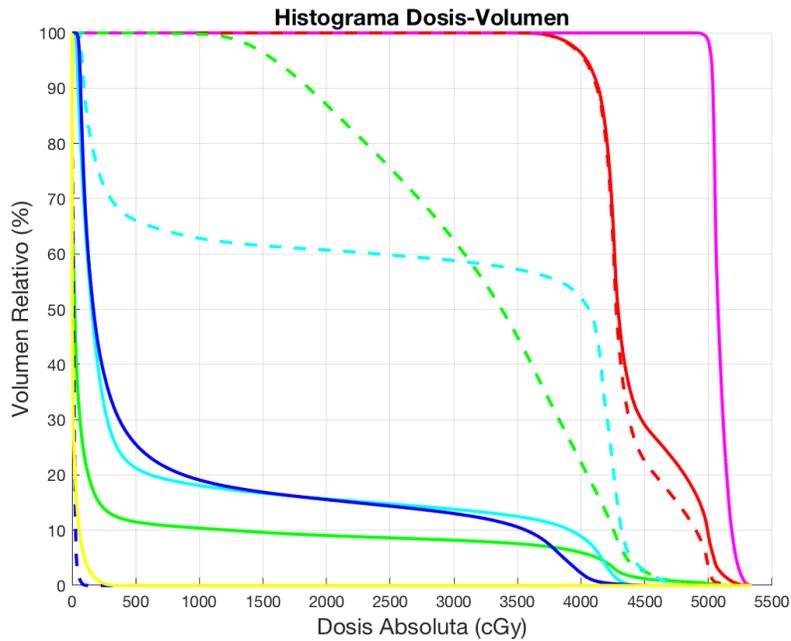


Figura A-9: DVH acumulado para la paciente 01 la técnica HyB.

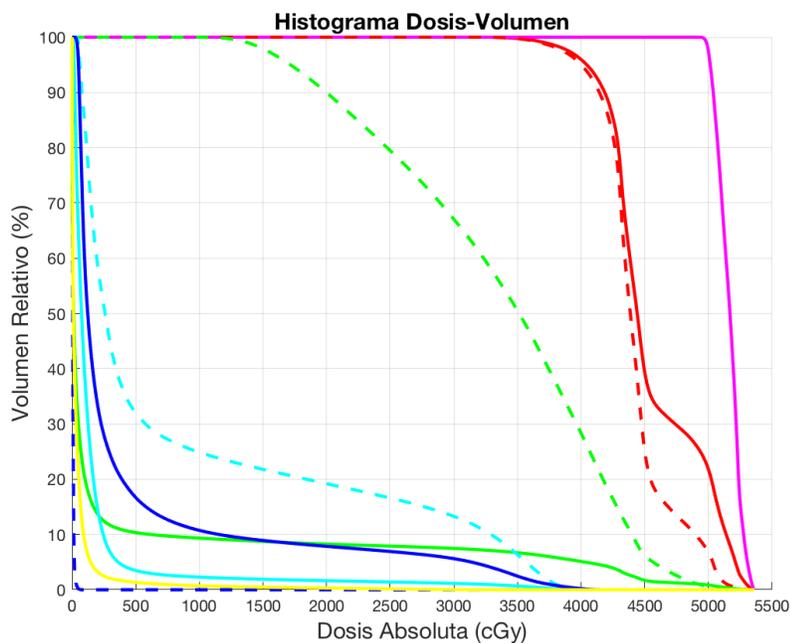


Figura A-10: DVH acumulado para la paciente 02 la técnica HyB.

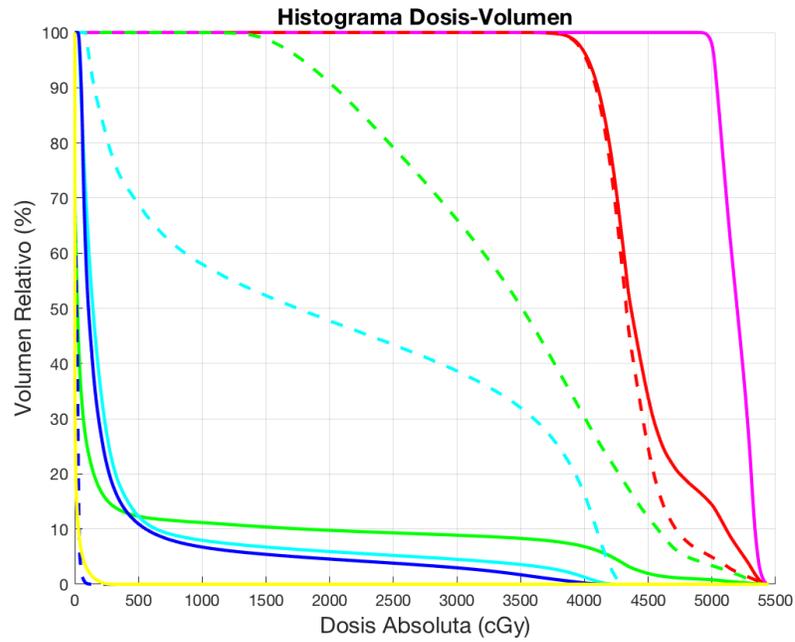


Figura A-11: DVH acumulativo para la paciente 03 la técnica HVB.

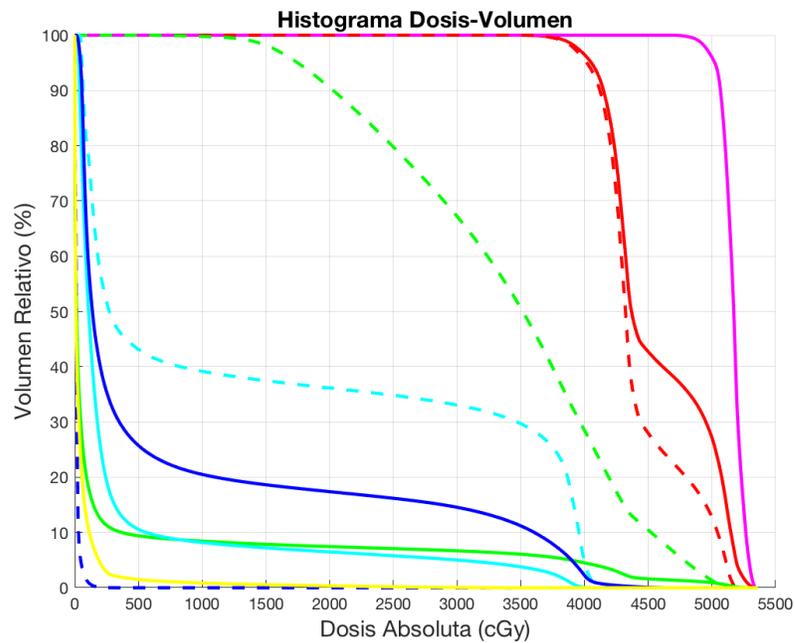


Figura A-12: DVH acumulativo para la paciente 04 la técnica HVB.

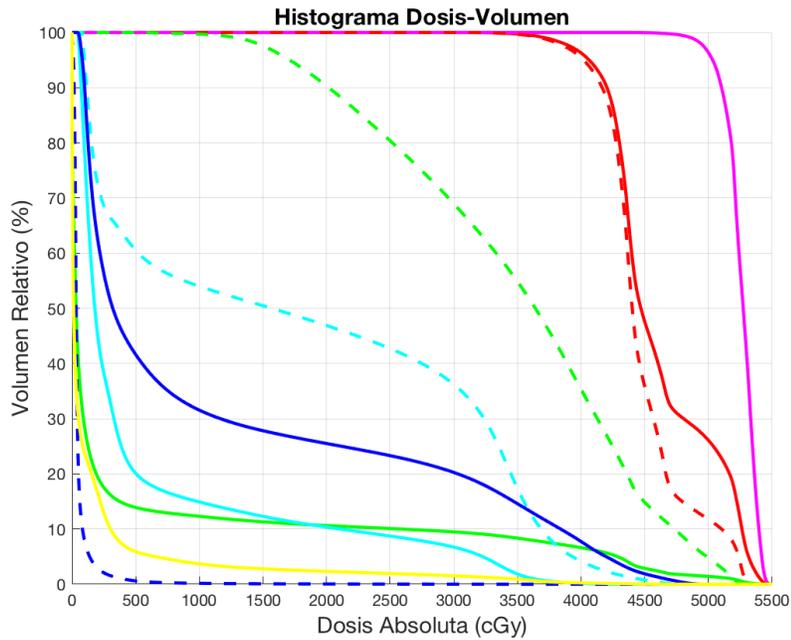


Figura A-13: DVH acumulativo para la paciente 05 la técnica HYB.

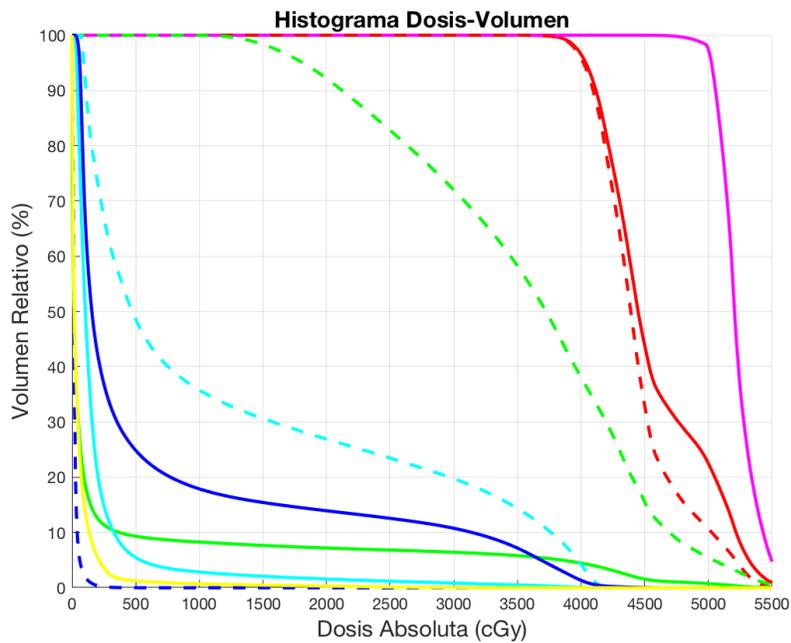


Figura A-14: DVH acumulativo para la paciente 06 la técnica HYB.

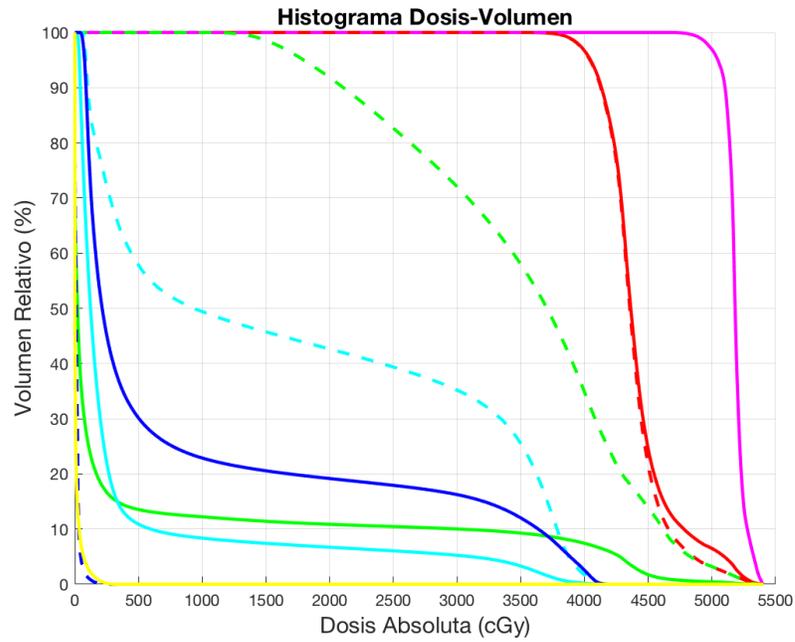


Figura A-15: DVH acumulado para la paciente 07 la técnica HVB.

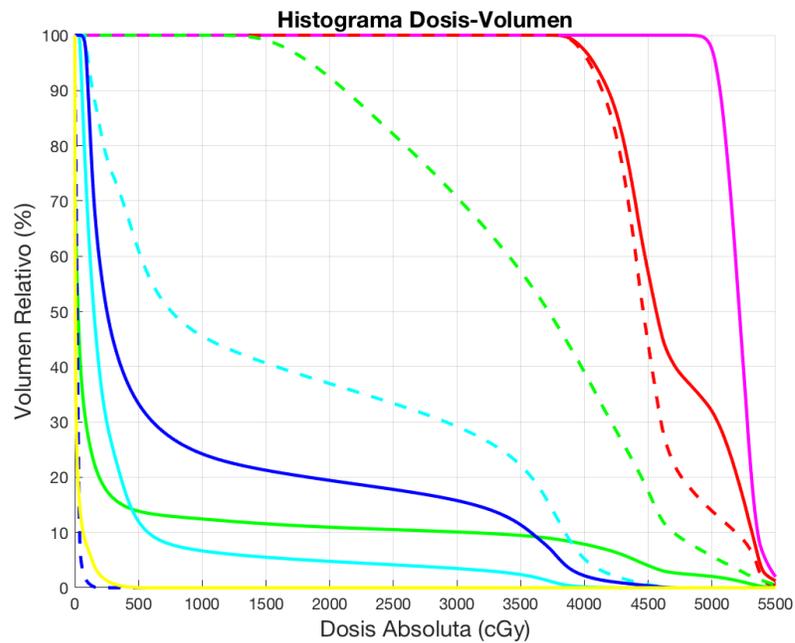


Figura A-16: DVH acumulado para la paciente 08 la técnica HVB.

A.3. Técnica IMRT

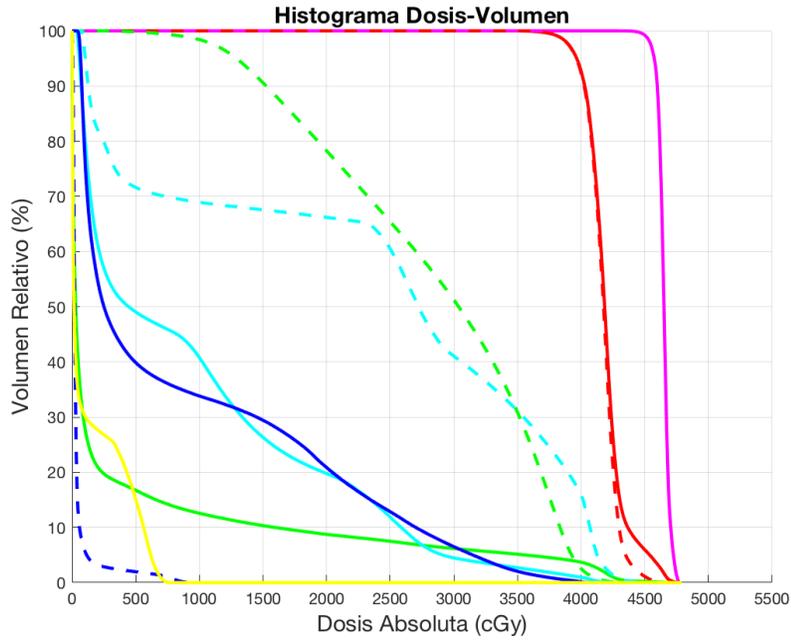


Figura A-17: DVH acumulativo para la paciente 01 la técnica IMRT.

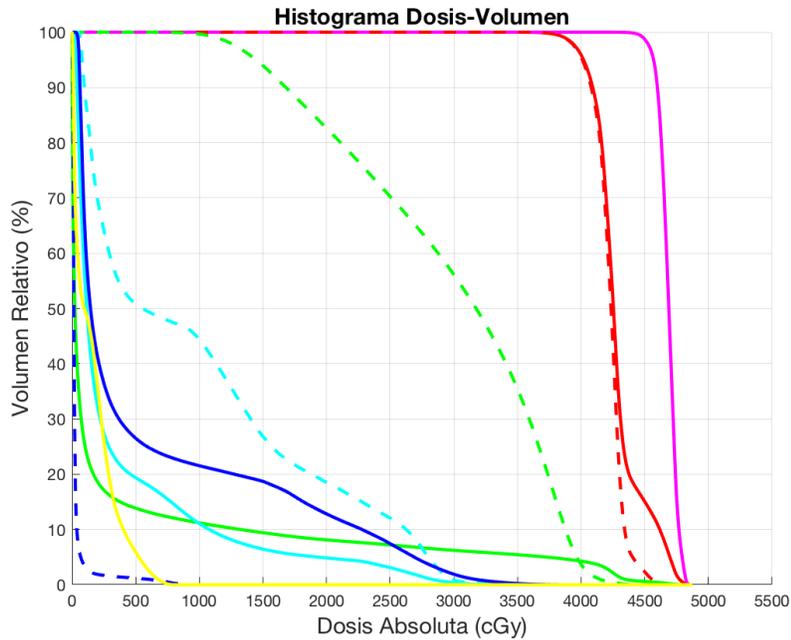


Figura A-18: DVH acumulativo para la paciente 02 la técnica IMRT.

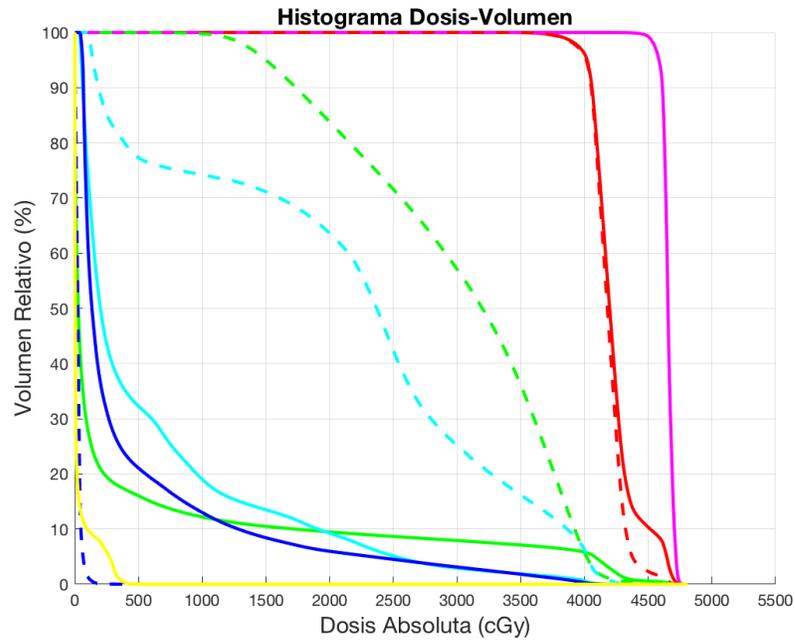


Figura A-19: DVH acumulativo para la paciente 03 la técnica IMRT.

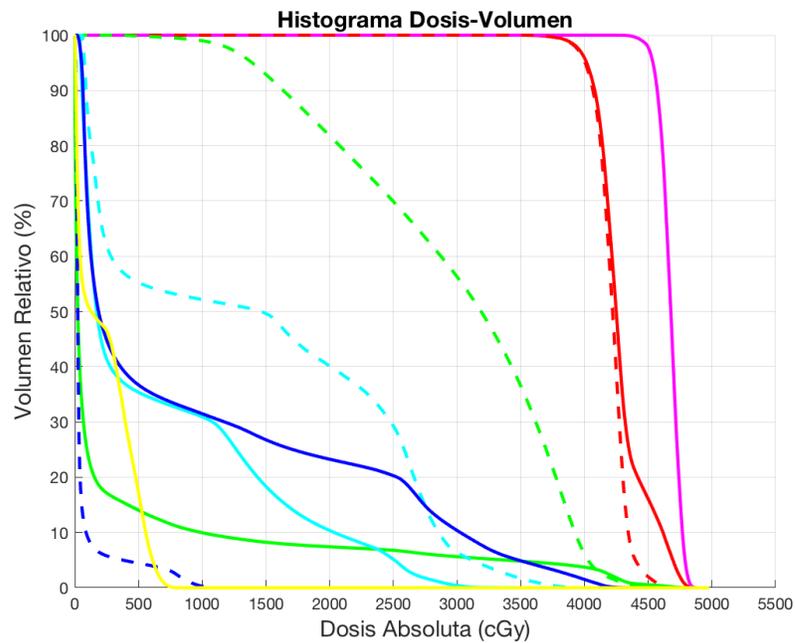


Figura A-20: DVH acumulativo para la paciente 04 la técnica IMRT.

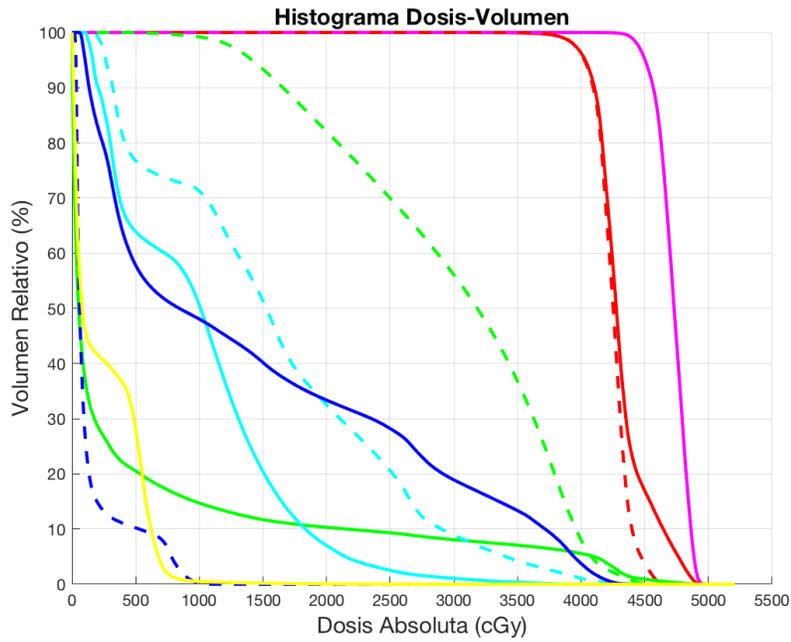


Figura A-21: DVH acumulado para la paciente 05 la técnica IMRT.

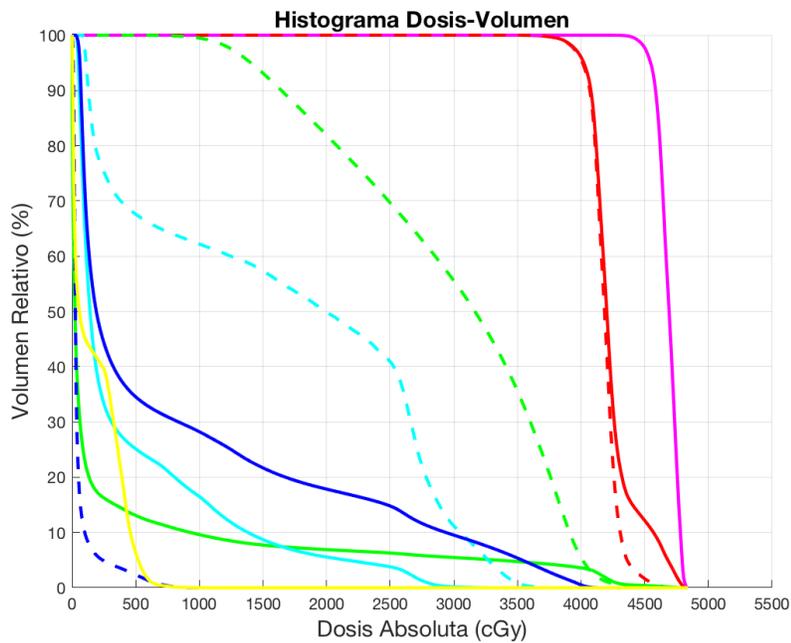


Figura A-22: DVH acumulado para la paciente 06 la técnica IMRT.

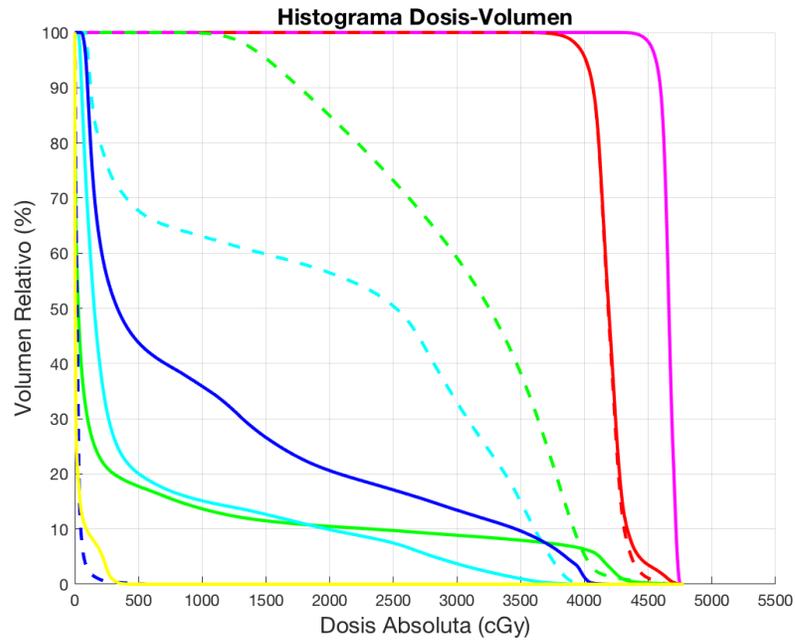


Figura A-23: DVH acumulativo para la paciente 07 la técnica IMRT.

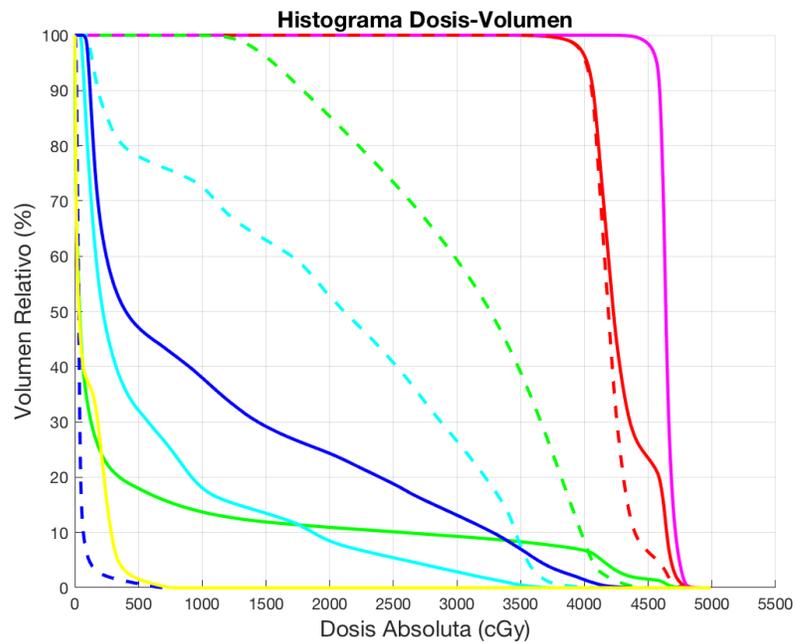


Figura A-24: DVH acumulativo para la paciente 08 la técnica IMRT.

A.4. Técnica VMAT Secuencial

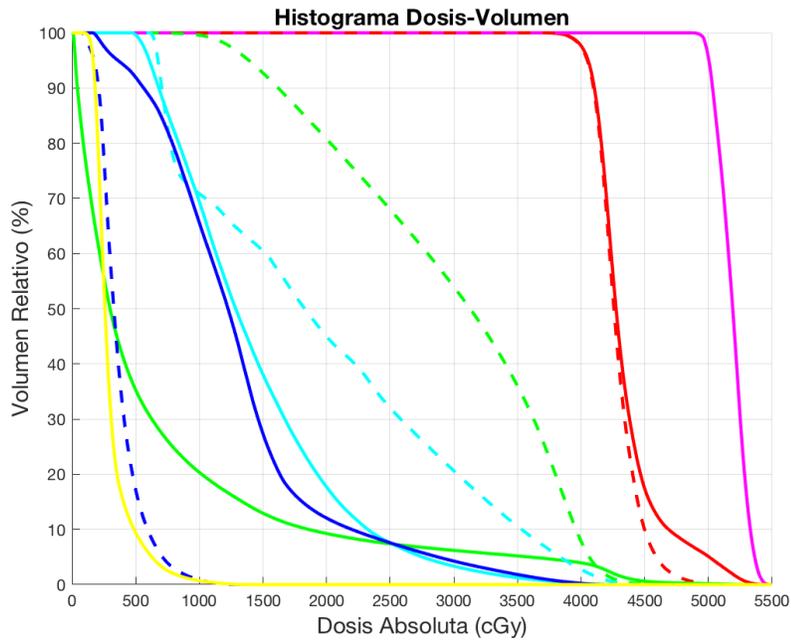


Figura A-25: DVH acumulativo para la paciente 01 la técnica VMATRSEC.

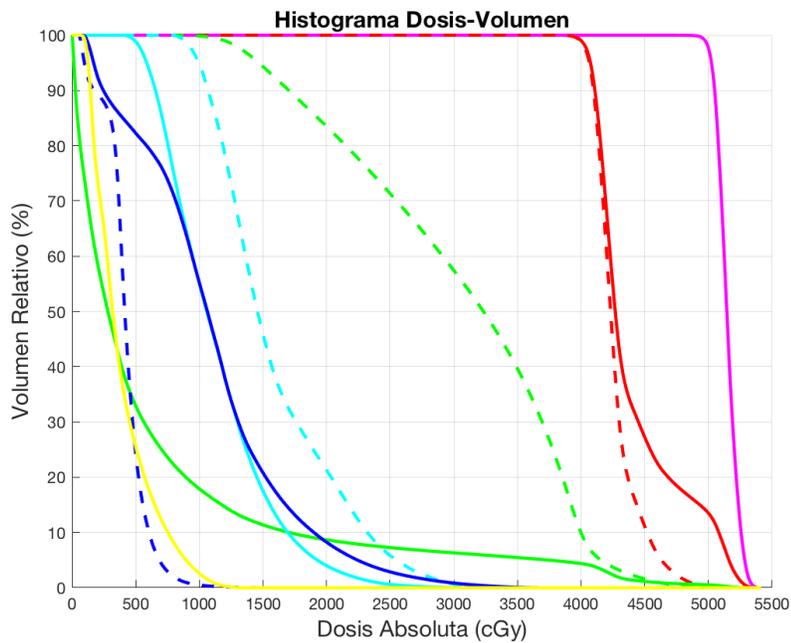


Figura A-26: DVH acumulativo para la paciente 02 la técnica VMATRSEC.

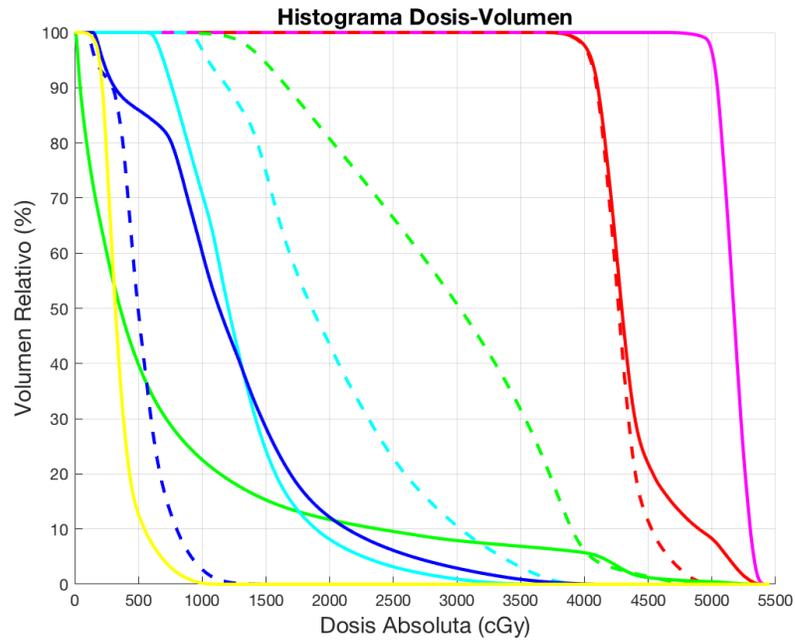


Figura A-27: DVH acumulativo para la paciente 03 la técnica VMATRSEC.

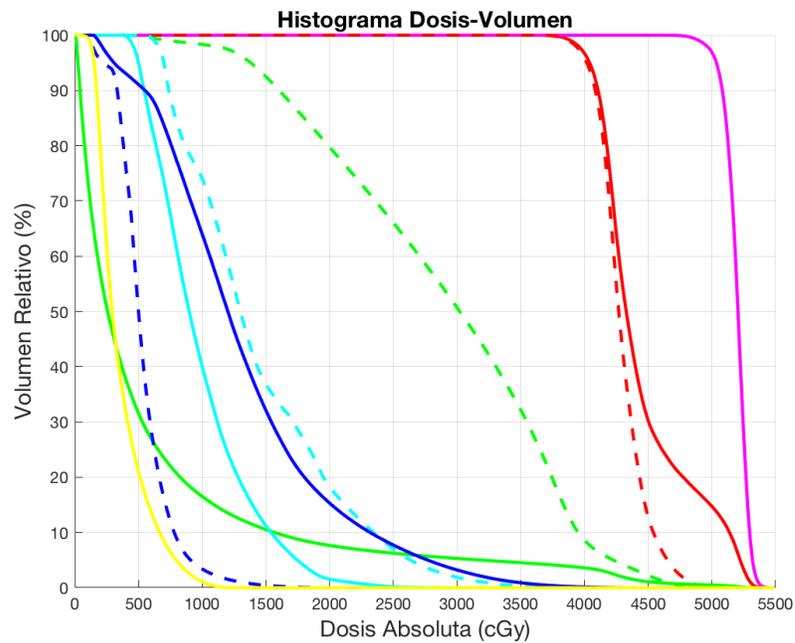


Figura A-28: DVH acumulativo para la paciente 04 la técnica VMATRSEC.

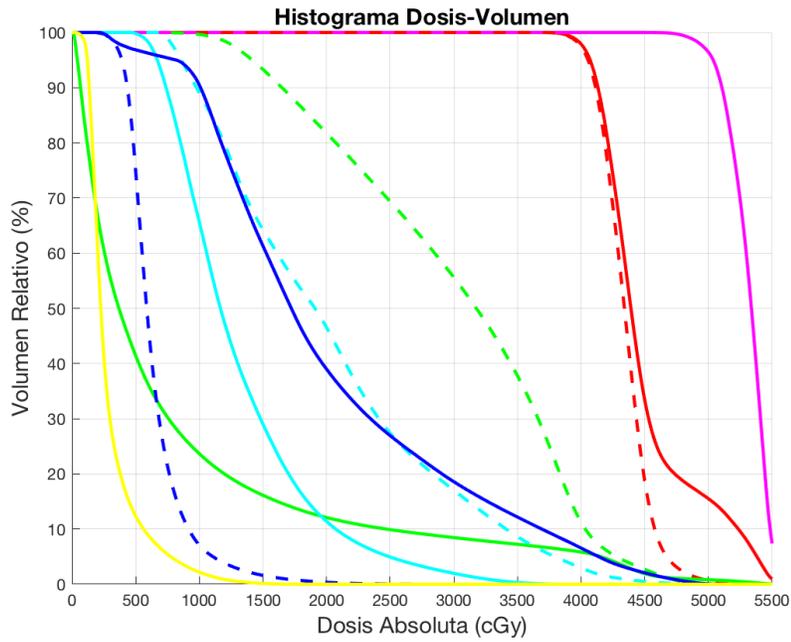


Figura A-29: DVH acumulado para la paciente 05 la técnica VMATRSEC.

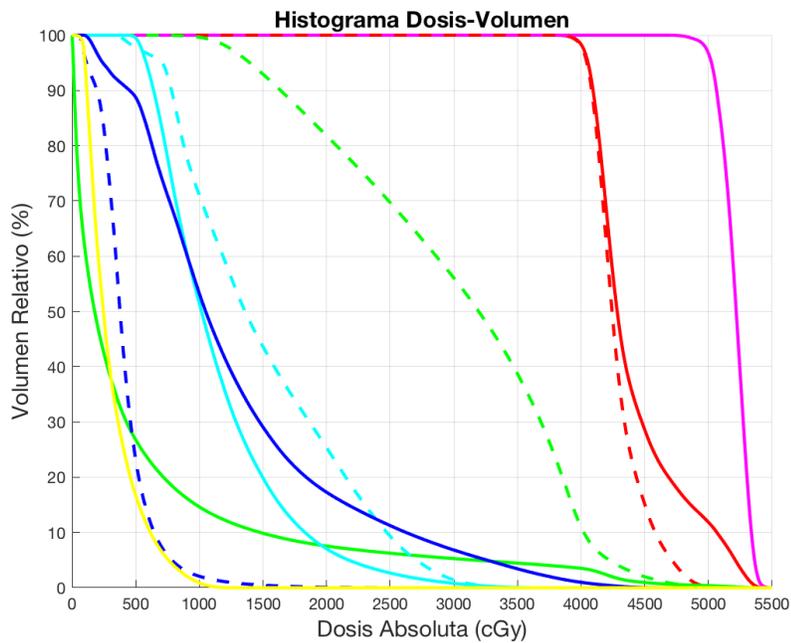


Figura A-30: DVH acumulado para la paciente 06 la técnica VMATRSEC.

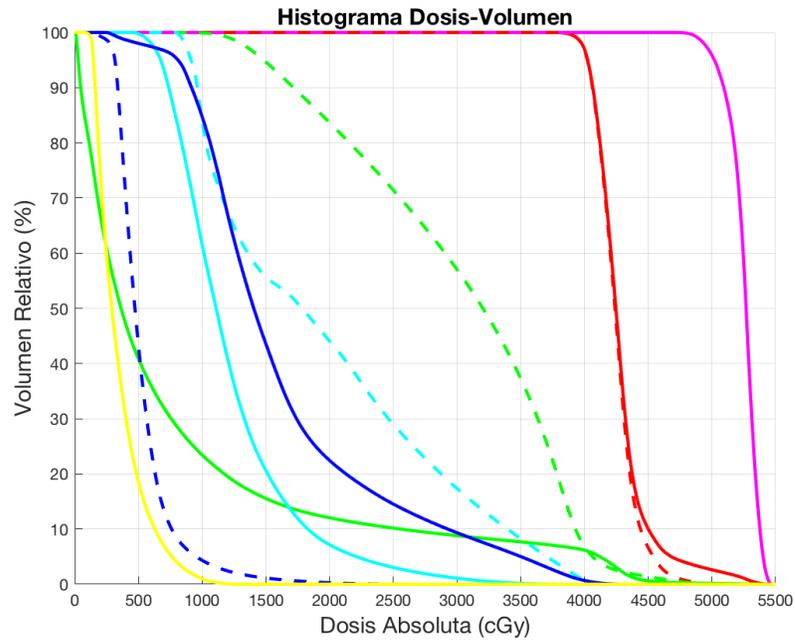


Figura A-31: DVH acumulativo para la paciente 07 la técnica VMATRSEC.

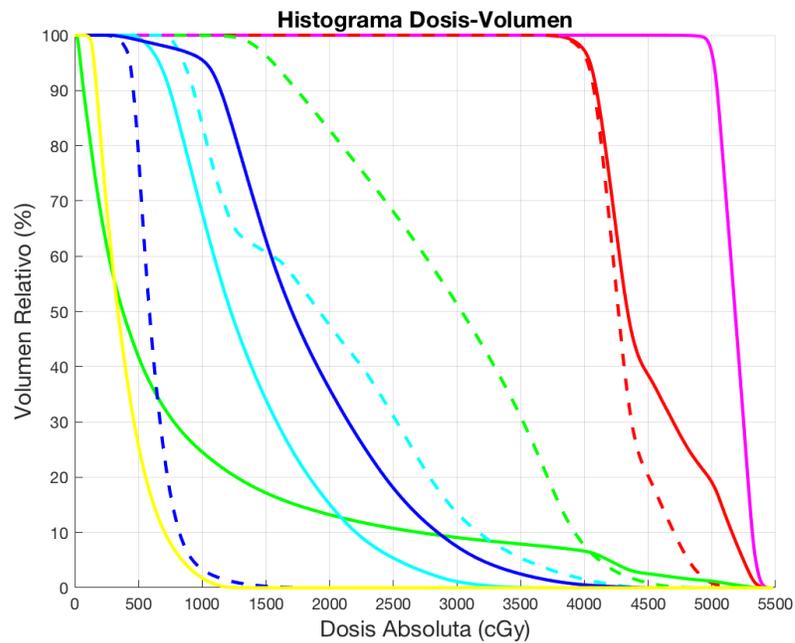


Figura A-32: DVH acumulativo para la paciente 08 la técnica VMATRSEC.

A.5. Técnica VMAT Simultánea

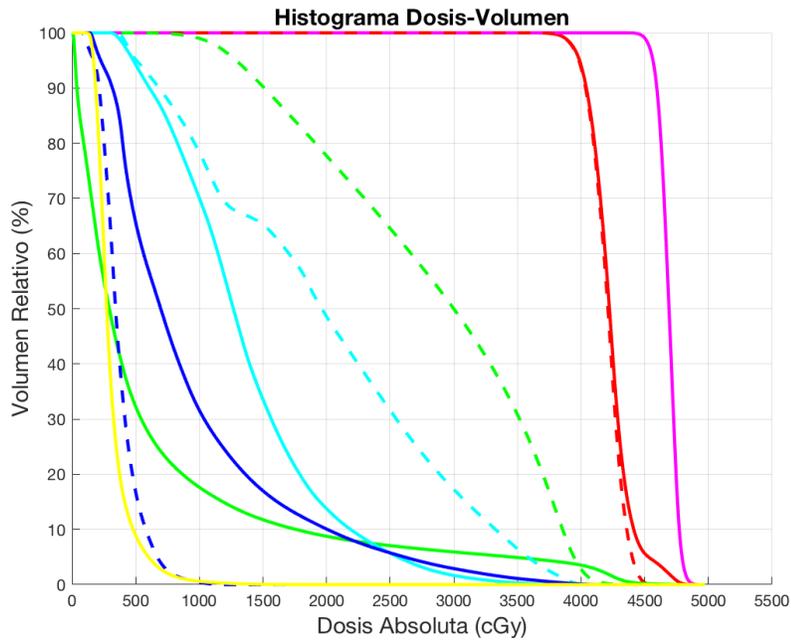


Figura A-33: DVH acumulado para la paciente 01 la técnica VMATRis.

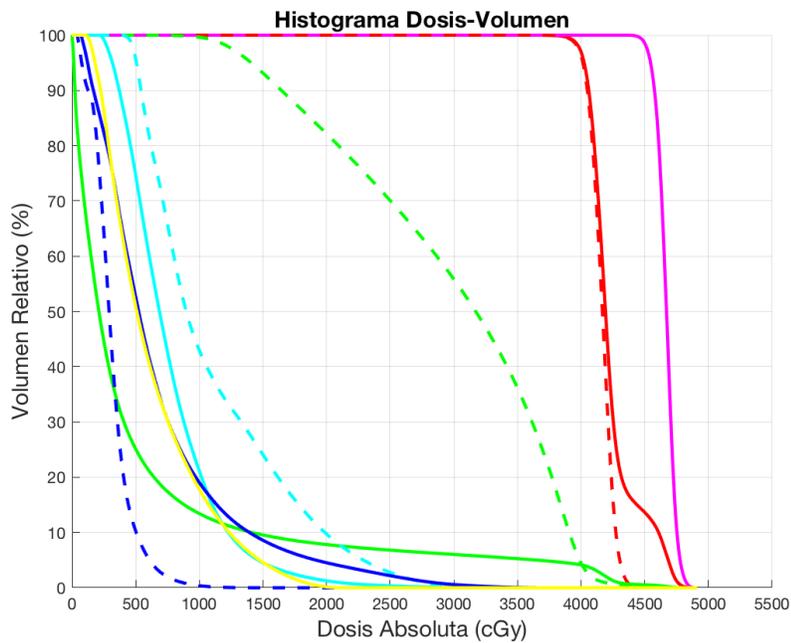


Figura A-34: DVH acumulado para la paciente 02 la técnica VMATRis.

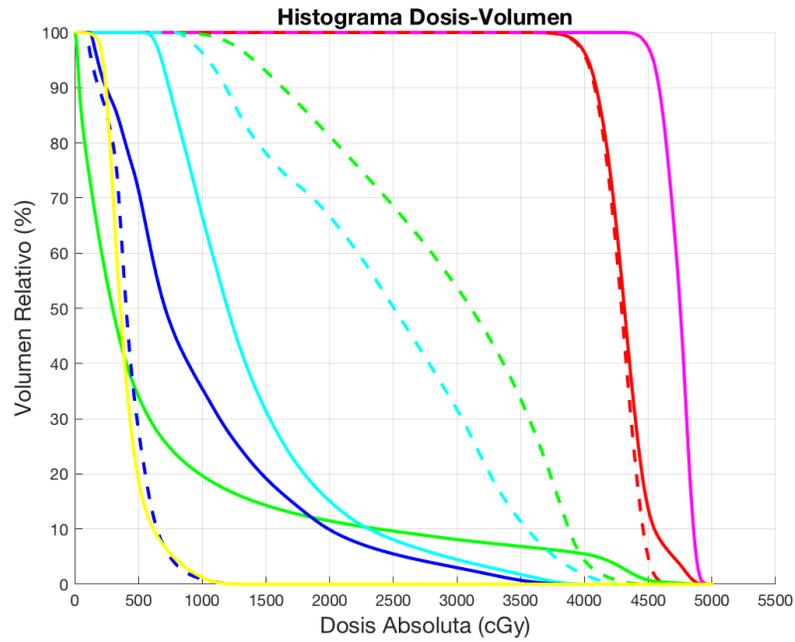


Figura A-35: DVH acumulativo para la paciente 03 la técnica VMATRis.

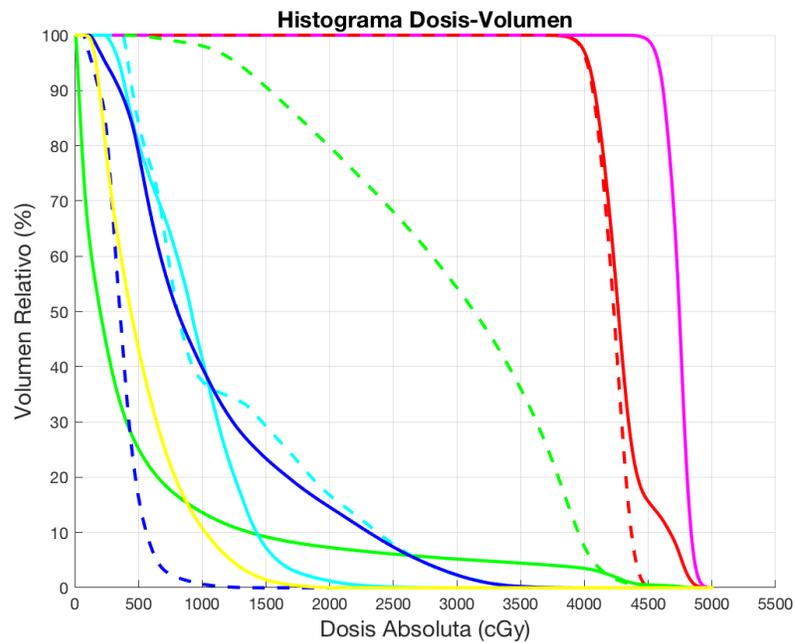


Figura A-36: DVH acumulativo para la paciente 04 la técnica VMATRis.

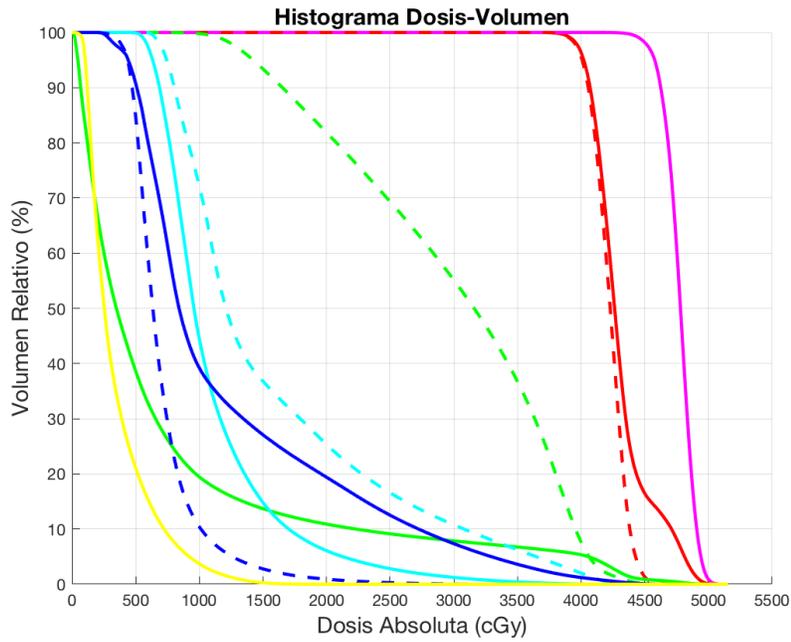


Figura A-37: DVH acumulado para la paciente 05 la técnica VMATRIS.

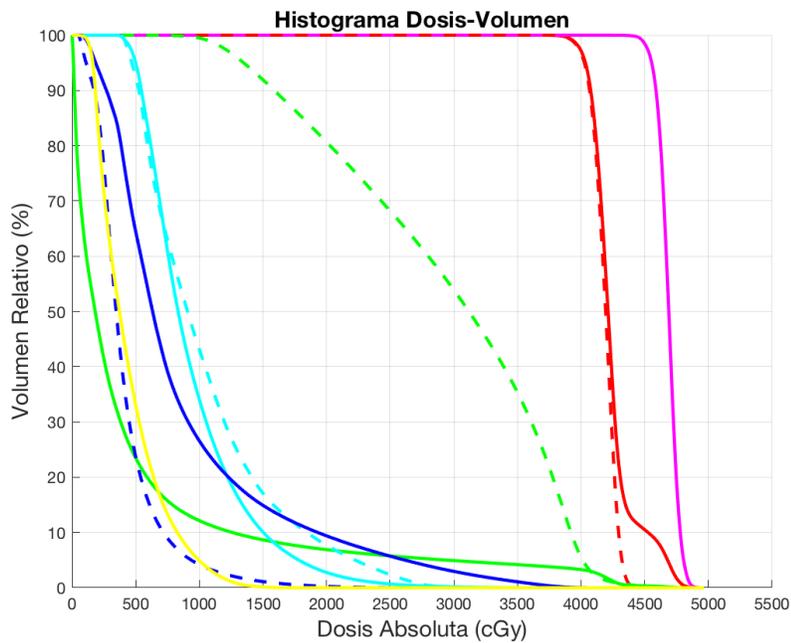


Figura A-38: DVH acumulado para la paciente 06 la técnica VMATRIS.

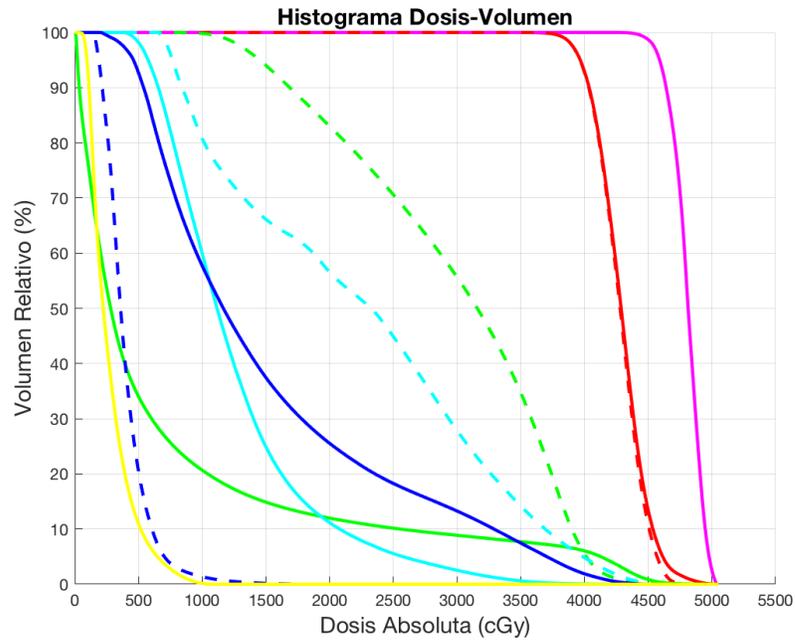


Figura A-39: DVH acumulativo para la paciente 07 la técnica VMATRis.

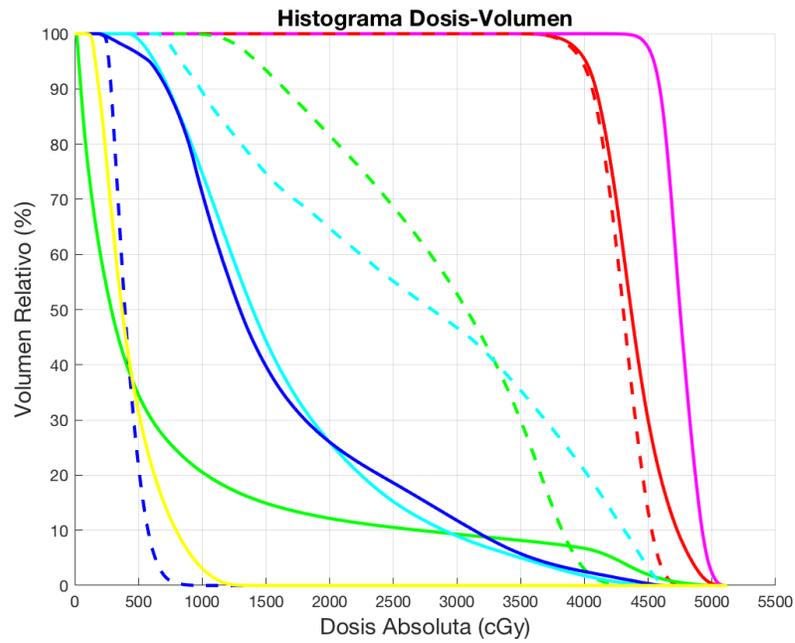


Figura A-40: DVH acumulativo para la paciente 08 la técnica VMATRis.

Apéndice B

Anexo: Datos reunidos de los DVH

En este anexo se muestra la información conseguida de las planeaciones, en cada tabla se muestra cada uno de parámetros usados en esta evaluación para cada paciente, agrupados por técnica en cada columna. Los últimos 4 renglones de cada muestran el promedio para cada técnica y la desviación estándar de la distribución de datos obtenidos, el valor p (comparado con 3D-CRT) de probabilidad de que los valores hagan parte de la misma distribución y el factor F de Fisher.

CI PTVa	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI	CI PTV11	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI
	95,79	96,22	99,21	97,24	93,20		95,85	98,08	91,92	94,88	99,06
	95,84	94,89	95,23	98,64	95,87		95,70	96,67	98,71	97,29	98,54
	95,53	95,64	95,52	97,15	95,69		96,20	97,35	99,28	96,10	97,34
	97,73	95,42	95,04	95,63	96,09		97,48	95,84	97,81	96,72	99,08
	96,32	95,33	95,95	97,25	95,25		96,50	96,19	95,14	96,29	98,19
	95,25	97,03	95,35	97,78	96,45		98,19	95,63	97,69	96,45	98,45
	95,73	96,40	95,30	96,49	92,46		96,54	96,79	98,32	95,69	98,71
	95,57	96,29	95,46	96,15	93,88		95,72	97,15	98,43	96,15	97,52
average	95,97	95,90	95,88	97,04	94,86	average	96,52	96,71	97,16	96,20	98,36
DesvEst	0,77	0,70	1,37	0,95	1,48	DesvEst	0,89	0,82	2,45	0,71	0,65
p-value		0,858	0,876	0,027	0,081	p-value		0,666	0,499	0,433	0,000
F		0,033	0,025	6,142	3,526	F		0,195	0,482	0,651	22,222

Figura B-1: Tabla del análisis para el CI del PTVa y del PTV11.

IH PTV11	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI
	3,03	4,93	4,41	8,09	6,24
	5,28	6,50	6,22	6,17	6,34
	4,64	7,45	4,05	7,20	8,77
	5,72	7,15	6,74	7,39	7,50
	7,39	9,42	9,95	11,57	9,77
	9,77	10,72	6,68	7,97	6,87
	5,01	7,75	4,87	9,27	9,83
	8,03	9,77	5,51	7,45	10,93
average	6,11	7,96	6,05	8,14	8,28
DesvEst	2,15	1,90	1,87	1,64	1,79
p-value		0,089	0,959	0,052	0,045
F		3,333	0,003	4,504	4,826

Figura B-2: Tabla del análisis para el *HI* del PTV11.

EUD PTVa	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI	EUD PTV11	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI
	51,96	52,53	50,01	51,82	50,59		58,92	59,00	59,35	60,41	60,00
	51,79	53,09	51,03	51,61	50,10		59,67	60,08	59,97	59,88	59,63
	52,90	52,77	50,28	51,89	51,81		59,59	60,55	59,47	60,19	60,76
	53,57	53,10	50,81	51,86	51,02		60,47	60,13	59,70	60,63	60,88
	53,55	53,55	51,35	52,78	50,97		60,93	61,58	60,43	62,36	61,48
	52,86	53,46	50,37	51,78	50,48		59,86	60,92	59,91	60,81	59,95
	52,60	53,15	50,42	51,30	51,46		60,20	61,79	59,49	61,49	62,08
	53,07	54,68	50,59	51,99	51,80		61,02	60,92	59,21	60,34	61,03
average	52,79	53,29	50,61	51,88	51,03	average	60,08	60,62	59,69	60,76	60,73
DesvEst	0,66	0,65	0,44	0,42	0,63	DesvEst	0,71	0,90	0,40	0,80	0,83
p-value		0,146	0,000	0,005	0,000	p-value		0,206	0,198	0,094	0,119
F		2,369	61,182	10,856	30,157	F		1,761	1,827	3,217	2,765

Figura B-3: Tabla del análisis para el *EUD* del PTVa y del PTV11.

TCP PTVa	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI	TCP PTV11	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI
	86,98	87,79	83,73	86,76	84,77		94,01	94,06	94,29	94,90	94,67
	86,72	88,54	85,52	86,45	83,90		94,48	94,72	94,66	94,60	94,46
	88,30	88,13	84,23	86,87	86,75		94,43	94,98	94,36	94,78	95,09
	89,16	88,56	85,16	86,83	85,50		94,93	94,74	94,50	95,02	95,15
	89,13	89,13	86,04	88,14	85,43		95,17	95,49	94,91	95,85	95,45
	88,25	89,02	84,39	86,71	84,59		94,59	95,17	94,62	95,11	94,65
	87,88	88,63	84,49	85,97	86,21		94,78	95,59	94,37	95,45	95,73
	88,52	90,43	84,78	87,02	86,73		95,22	95,17	94,20	94,86	95,23
average	88,12	88,78	84,79	86,84	85,48	average	94,70	94,99	94,49	95,07	95,05
DesvEst	0,89	0,79	0,75	0,62	1,04	DesvEst	0,41	0,49	0,23	0,40	0,43
p-value		0,141	0,000	0,005	0,000	p-value		0,222	0,213	0,090	0,121
F		2,433	64,825	10,978	29,578	F		1,632	1,699	3,318	2,731

Figura B-4: Tabla del análisis para el *TCP* del PTVa y del PTV11.

V25 CORAZON	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI	V30 CORAZON	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI
	14,18	14,76	11,85	7,54	5,68		12,89	13,80	4,48	3,34	1,66
	1,37	1,41	3,94	0,61	0,35		1,16	1,15	6,23	0,04	0,04
	5,15	5,22	5,11	3,16	8,07		4,47	4,50	2,91	0,93	4,47
	5,99	5,80	5,15	0,19	0,15		5,33	5,02	0,41	0,01	0,01
	9,46	8,73	2,52	4,92	2,82		7,92	6,72	1,07	1,97	1,23
	2,82	1,19	3,79	2,66	0,68		0,78	0,84	0,17	0,80	0,17
	6,12	6,05	7,46	3,04	5,57		5,42	5,24	5,24	3,72	1,10
	5,99	5,80	5,15	5,38	0,15		3,62	3,48	2,88	1,12	8,98
average	6,38	6,12	5,62	3,44	2,93	average	5,20	5,09	2,92	1,49	2,21
DesvEst	3,96	4,29	2,90	2,45	3,12	DesvEst	3,88	4,05	2,27	1,41	3,10
p-value		0,899	0,667	0,096	0,074	p-value		0,959	0,174	0,024	0,111
F		0,017	0,193	3,194	3,741	F		0,003	2,048	6,443	2,898

Figura B-5: Tabla del análisis para el V25 y V30 del corazón.

V20 PULMONI	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI	Dmean PULMONI [Gy]	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI
	15,10	15,54	20,86	12,05	10,06		739,6	763,0	919,0	1310,6	940,5
	7,47	7,86	12,81	8,24	4,52		444,0	450,3	610,6	1098,3	684,3
	4,53	4,56	5,97	12,15	9,89		322,2	322,5	451,7	1240,4	965,8
	17,55	17,38	23,26	15,31	14,60		823,9	795,6	948,8	1322,2	1074,4
	26,05	25,50	33,38	38,96	19,38		1232,4	1179,9	35,4	2016,4	1249,9
	13,94	13,93	17,85	17,28	9,39		693,0	691,3	841,7	1295,1	880,5
	19,25	19,16	19,16	20,60	22,43		916,0	901,9	1053,5	1639,6	33,0
	19,55	19,43	24,32	35,93	25,96		947,6	936,5	1111,8	2055,3	35,2
average	15,43	15,42	19,70	20,07	14,53	average	764,8	755,1	746,6	1497,2	733,0
DesvEst	6,90	6,69	8,12	11,38	7,41	DesvEst	288,60	272,75	362,23	365,02	460,13
p-value		0,998	0,276	0,341	0,805	p-value		0,946	0,913	0,001	0,870
F		0,000	1,284	0,971	0,064	F		0,005	0,012	19,819	0,028

Figura B-6: Tabla del análisis para el V20 y la D_{mean} del pulmón izquierdo.

EUD CORAZON	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI	EUD PULMONI	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI
	20,20	22,20	18,38	14,86	14,86		6,74	7,00	8,56	10,50	7,87
	9,07	8,34	9,92	9,55	7,56		3,77	3,80	5,43	8,51	5,37
	14,31	14,28	15,14	11,65	16,96		2,62	2,61	3,92	9,87	8,09
	14,91	14,13	14,45	8,21	8,44		7,78	7,41	9,30	10,61	9,11
	16,20	14,41	12,47	12,84	12,40		11,76	11,11	14,65	17,95	11,13
	7,80	7,99	10,38	10,92	9,37		6,21	6,18	8,08	10,64	7,33
	14,67	13,79	14,68	11,38	14,82		8,51	8,31	10,30	13,70	14,12
	13,11	12,32	13,58	13,02	21,88		8,69	8,54	10,75	15,72	14,95
average	13,78	13,43	13,62	11,55	13,29	average	7,01	6,87	8,87	12,19	9,75
DesvEst	3,93	4,41	2,73	2,08	4,85	DesvEst	2,90	2,70	3,30	3,27	3,37
p-value		0,868	0,926	0,177	0,824	p-value		0,921	0,250	0,005	0,104
F		0,029	0,009	2,018	0,051	F		0,010	1,443	11,252	3,028

Figura B-7: Tabla del análisis para el *EUD* del corazón y del pulmón izquierdo.

NTCP CORAZON	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI	NTCP PULMONI	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI
	3,09E-03	9,58E-03	9,94E-04	7,74E-05	7,77E-05		0,003	0,004	0,022	0,113	0,011
	2,07E-07	7,57E-08	6,07E-07	3,86E-07	2,31E-08		0,000	0,000	0,001	0,021	0,001
	4,94E-05	4,79E-05	9,67E-05	4,17E-06	3,79E-04		0,000	0,000	0,000	0,069	0,014
	8,08E-05	4,24E-05	9,30E-06	6,27E-08	8,72E-08		0,010	0,007	0,043	0,123	0,037
	2,19E-04	5,36E-05	9,47E-06	1,34E-05	8,83E-06		0,281	0,178	1,606	7,668	0,181
	3,40E-08	4,50E-08	1,05E-06	1,92E-06	3,06E-07		0,002	0,002	0,014	0,126	0,006
	6,63E-05	3,16E-05	6,68E-05	3,14E-06	7,48E-05		0,021	0,017	0,097	0,949	1,199
	1,72E-05	8,17E-06	2,63E-05	1,58E-05	8,04E-03		0,025	0,022	0,137	2,798	1,882
average	4,41E-04	1,22E-03	1,50E-04	1,45E-05	1,07E-03	average	0,043	0,029	0,240	1,484	0,416
DesvEst	1,07E-03	3,38E-03	3,42E-04	2,61E-05	2,82E-03	DesvEst	0,097	0,061	0,554	2,672	0,720
p-value		0,544	0,479	0,281	0,563	p-value		0,734	0,338	0,150	0,168
F		0,387	0,530	1,259	0,351	F		0,121	0,984	2,323	2,116

Figura B-8: Tabla del análisis para el *NTCP* del corazón y del pulmón izquierdo.

EUD MAMAD	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI	EUD PULMOND	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI
	0,107	0,111	1,047	1,981	2,079		0,079	0,082	0,293	2,480	2,545
	0,314	0,337	1,069	2,598	4,662		0,041	0,040	0,193	2,831	2,115
	0,062	0,063	0,205	2,333	2,736		0,097	0,096	0,164	3,594	2,944
	0,384	0,377	1,581	2,412	3,840		0,099	0,094	0,468	3,678	2,555
	1,440	1,332	1,758	1,974	2,413		0,345	0,325	1,024	4,539	5,259
	0,389	0,413	1,219	2,068	3,114		0,130	0,129	0,383	2,791	2,929
	0,076	0,075	0,181	2,313	1,849		0,094	0,094	0,161	3,650	2,736
	0,144	0,144	0,703	2,639	3,036		0,127	0,131	0,286	4,320	2,846
average	0,364	0,357	0,971	2,290	2,966	average	0,126	0,124	0,371	3,486	2,991
DesvEst	0,455	0,419	0,580	0,261	0,930	DesvEst	0,092	0,086	0,285	0,737	0,956
p-value		0,972	0,036	0,000	0,000	p-value		0,955	0,036	0,000	0,000
F		0,001	5,410	107,644	58,885	F		0,003	5,351	163,542	90,366

Figura B-9: Tabla del análisis para el *EUD* de la mama derecha y el pulmón derecho.

NTCP MAMAD	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI	NTCP PULMOND	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI	
	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00		0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	1,10E-06	1,36E-06
	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00		0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	3,18E-06	3,08E-07	
	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00		0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	2,14E-05	4,34E-06	
	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00		0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	2,58E-05	1,40E-06	
	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00		0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	1,39E-04	4,51E-04	
	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00		0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	2,84E-06	4,17E-06	
	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00		0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	2,43E-05	2,42E-06	
0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	9,34E-05	3,31E-06			
average	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	average	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	3,89E-05	5,85E-05	
DesvEst	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	DesvEst	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	5,02E-05	1,59E-04	
p-value						p-value				0,046	0,314	
F						F				4,790	1,090	

Figura B-10: Tabla del análisis para el *NTCP* de la mama derecha y el pulmón derecho.

Dmax CORAZON [Gy]	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI	Dmax CORAZON [Gy]	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI
	89,74	90,59	96,27	87,75	87,83		89,74	90,59	96,27	87,75	87,83
	83,52	83,43	78,48	66,27	71,76		83,52	83,43	78,48	66,27	71,76
	84,26	85,20	95,12	80,07	92,61		84,26	85,20	95,12	80,07	92,61
	84,05	81,78	80,80	68,25	74,04		84,05	81,78	80,80	68,25	74,04
	87,74	87,34	94,14	80,88	92,02		87,74	87,34	94,14	80,88	92,02
	82,31	82,52	74,07	74,14	80,89		82,31	82,52	74,07	74,14	80,89
	83,43	83,00	87,86	80,03	97,55		83,43	83,00	87,86	80,03	97,55
91,44	89,68	87,93	78,01	103,37	91,44	89,68	87,93	78,01	103,37		
average	85,81	85,44	86,84	76,93	87,51	average	85,81	85,44	86,84	76,93	87,51
DesvEst	3,37	3,38	8,30	7,07	11,16	DesvEst	3,37	3,38	8,30	7,07	11,16
p-value		0,830	0,752	0,006	0,687	p-value		0,830	0,752	0,006	0,687
F		0,048	0,104	10,300	0,169	F		0,048	0,104	10,300	0,169

Figura B-11: Tabla del análisis para la D_{max} del corazón y del PRVACIDA.

Dmean CORAZON [Gy]	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI	Dmean PRV ACIDA [Gy]	3D-CRT	HYB	IMRT	VMATS	VMATI
	14,42	15,36	21,67	21,08	29,97		50,16	52,25	51,80	39,10	43,66
	3,31	3,28	8,19	22,52	16,96		17,69	16,88	21,93	31,79	24,70
	7,88	7,39	13,45	25,72	30,86		40,05	40,25	47,17	40,01	53,98
	7,64	7,43	14,96	19,57	20,42		30,91	30,03	30,54	28,84	25,71
	12,06	11,26	21,84	26,25	24,64		38,46	35,71	35,32	40,65	35,46
	4,02	4,05	10,18	22,93	21,05		24,67	24,83	37,12	30,05	23,30
	7,88	7,71	11,41	24,36	28,06		35,51	34,21	43,44	39,05	49,69
7,36	7,31	13,34	27,28	36,02	33,22	32,20	43,30	39,32	60,10		
average	8,07	7,97	14,38	23,71	26,00	average	33,83	33,29	38,83	36,10	39,58
DesvEst	3,70	3,85	5,01	2,67	6,36	DesvEst	9,88	10,47	9,63	4,96	14,36
p-value		0,959	0,013	0,000	0,000	p-value		0,917	0,323	0,571	0,367
F		0,003	8,197	93,961	47,460	F		0,011	1,050	0,337	0,869

Figura B-12: Tabla del análisis para la D_{mean} del corazón y del PRVACIDA.

Bibliografía

- [1] JOINER, Michael C. ; VAN DER KOGEL, Albert: *Basic clinical radiobiology*. Vol. 1. 4. hoddereducation.com, 2009
- [2] ANNEST, LS ; ANDERSON, RP ; LI, Wei-i ; HAFERMANN, MD: Coronary artery disease following mediastinal radiation therapy. En: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 85, 1983, Nr. 2, p. 257-263
- [3] VERONESI, Umberto ; SACCOZZI, Roberto ; DEL VECCHIO, Marcella ; BANFI, Alberto ; CLEMENTE, Claudio ; DE LENA, Mario ; GALLUS, Giuseppe ; GRECO, Marco ; LUINI, Alberto ; MARUBINI, Ettore [u. a.]: Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. En: *New England Journal of Medicine* 305, 1981, Nr. 1, p. 6-11
- [4] TRIALISTS' GROUP, The S.: The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. En: *The Lancet* 371, 2008, Nr. 9618, p. 1098-1107
- [5] FRANCO, Pierfrancesco ; CANTE, Domenico ; SCIACERO, Piera ; GIRELLI, Giuseppe ; LA PORTA, Maria R. ; RICARDI, Umberto: Tumor bed boost integration during whole breast radiotherapy: a review of the current evidence. En: *Breast Care* 10, 2015, Nr. 1, p. 44-49
- [6] JIN, Guang-Hua ; CHEN, Li-Xin ; DENG, Xiao-Wu ; LIU, Xiao-Wei ; HUANG, Ying ; HUANG, Xiao-Bo: A comparative dosimetric study for treating left-sided breast cancer for small breast size using five different radiotherapy techniques: conventional tangential field, filed-in-filed, tangential-IMRT, multi-beam IMRT and VMAT. En: *Radiation oncology* 8, 2013, Nr. 1, p. 89
- [7] ICRU: ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). En: *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* 10, 2010, Nr. 1, p. NP
- [8] VIRÉN, Tuomas ; HEIKKILÄ, Janne ; MYLLYOJA, Kimmo ; KOSKELA, Kristiina ; LAHTINEN, Tapani ; SEPPÄLÄ, Jan: Tangential volumetric modulated arc therapy technique for left-sided breast cancer radiotherapy. En: *Radiation Oncology* 10, 2015, Nr. 1, p. 79

- [9] SHIAU, An-Cheng ; HSIEH, Chen-Hsi ; TIEN, Hui-Ju ; YEH, Hsin-Pei ; LIN, Chi-Ta ; SHUENG, Pei-Wei ; WU, Le-Jung: Left-sided whole breast irradiation with hybrid-IMRT and helical tomotherapy dosimetric comparison. En: *BioMed research international* 2014, 2014
- [10] BURBANO, J ; MUÑOZ, A ; CONRADO, Z ; PLAZAS, M ; DUSSAN, R: Radioterapia de Intensidad Modulada Hipofraccionada para Cáncer de Mama usando la Técnica de Refuerzo Integrado Simultáneo. En: *Revista Latinoamericana de Física Médica-ISSN: 2413-9904* 2, 2015, Nr. 2, p. 04-04
- [11] NIEMIERKO, Andrzej ; GOITEIN, Michael: Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture. En: *Radiotherapy and Oncology* 20, 1991, Nr. 3, p. 166-176
- [12] NIEMIERKO, Andrzej: Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. En: *Medical physics* 24, 1997, Nr. 1, p. 103-110
- [13] ATTIX, Frank H.: *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. John Wiley & Sons, 2008
- [14] LEO, William R.: *Techniques for nuclear and particle physics experiments: a how-to approach*. Springer Science & Business Media, 2012
- [15] HUBBELL, JH ; SELTZER, SM: NIST standard reference database 126. En: Gaithersburg, MD: *National Institute of Standards and Technology* , 1996
- [16] PROTECTION, Radiological: ICRP publication 103. En: *Ann ICRP* 37, 2007, Nr. 2.4, p. 2
- [17] BERNIER, Jacques ; HALL, Eric J. ; GIACCIA, Amato: Radiation oncology: a century of achievements. En: *Nature Reviews Cancer* 4, 2004, Nr. 9, p. 737
- [18] FERLAY, J ; SOERJOMATARAM, I ; ERVIK, M [u. a.]. *Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11//Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012, GLOBOCAN 2012 v1. 0*. 2018
- [19] PARDO, Constanza ; CENDALES, Ricardo: *Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia 2007-2011*. Primera Edición. Bogotá D.C. : Instituto Nacional de Cancerología ESE, Ministerio de Salud y Protección Social, 2015
- [20] MARSIGLIA, H ; WIDAKOWICH, C ; RIVERA, R: Radioterapia adyuvante en el cáncer de mama. En: *Oncología (Barcelona)* 27, 2004, Nr. 6, p. 55-63
- [21] HALPERIN, Edward C. ; BRADY, Luther W. ; PEREZ, Carlos A. ; WAZER, David E.: *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology*. 6 Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013
- [22] KHAN, Faiz M. ; GIBBONS, John P.: *Khan's the physics of radiation therapy*. 5 Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2014

- [23] PODGORSAK, Ervin B. [u. a.]: Radiation oncology physics. En: Vienna: International Atomic Energy Agency , 2005, p. 123–271
- [24] CEBRIÁN, Esther M. ; SERRETA, Antonio B. (Ed.): *Fundamentos de Física Médica. Dosimetría clínica, algoritmos de cálculo, sistemas de planificación y control de calidad*. Vol. 4. 1. Sociedad Española de Física Médica SEFM, 2013
- [25] SIEVINEN, Janne ; ULMER, Waldemar ; KAISL, Wolfgang: AAA photon dose calculation model in Eclipse. En: Palo Alto (CA): Varian Medical Systems 118, 2005, p. 2894
- [26] BEYZADEOGLU, Murat ; OZYIGIT, Gokhan ; EBRULI, Cüneyt: *Basic radiation oncology*. Springer Science & Business Media, 2010
- [27] HAMADA, Nobuyuki ; FUJIMICHI, Yuki: Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects. En: *Journal of radiation research* 55, 2014, Nr. 4, p. 629–640
- [28] DÖRR, W: Radiobiology of tissue reactions. En: *Annals of the ICRP* 44, 2015, Nr. 1_suppl, p. 58–68
- [29] WITHERS, H R.: The four R's of radiotherapy. En: *Advances in radiation biology* Vol. 5. Elsevier, 1975, p. 241–271
- [30] STEEL, G G. ; McMILLAN, Trevor J. ; PEACOCK, JH: The 5Rs of radiobiology. En: *International journal of radiation biology* 56, 1989, Nr. 6, p. 1045–1048
- [31] JONES, L ; HOBAN, P ; METCALFE, P: The use of the linear quadratic model in radiotherapy: a review. En: *Australasian Physics & Engineering Sciences in Medicine* 24, 2001, Nr. 3, p. 132–146
- [32] LLO, Damián G. ; SERRETA, Antonio B. (Ed.): *Fundamentos de Física Médica. Radiobiología y principios de Oncología*. Vol. 8. 1. Sociedad Española de Física Médica SEFM, 2016
- [33] KHAN, Faiz M. ; GIBBONS, John P. ; SPERDUTO, Paul W.: *Khan's Treatment Planning in Radiation Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2016
- [34] BRENNER, David J. ; HLATKY, Lynn R. ; HAHNFELDT, Philip J. ; HALL, Eric J. ; SACHS, Rainer K.: A convenient extension of the linear-quadratic model to include redistribution and reoxygenation. En: *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics* 32, 1995, Nr. 2, p. 379–390
- [35] BARENDSSEN, GW: Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. En: *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 8, 1982, Nr. 11, p. 1981–1997

- [36] EMAMI, Bahman ; LYMAN, J ; BROWN, A ; COLA, L ; GOITEIN, M ; MUNZENRIDER, JE ; SHANK, B ; SOLIN, LJ ; WESSON, M: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. En: *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 21, 1991, Nr. 1, p. 109-122
- [37] BURMAN, Chandra ; KUTCHER, GJ ; EMAMI, B ; GOITEIN, M: Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. En: *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 21, 1991, Nr. 1, p. 123-135
- [38] BRENNER, David J.: Dose, volume, and tumor-control predictions in radiotherapy. En: *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 26, 1993, Nr. 1, p. 171-179
- [39] OKUNIEFF, Paul ; MORGAN, David ; NIEMIERKO, Andrzej ; SUIT, Herman D.: Radiation dose-response of human tumors. En: *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 32, 1995, Nr. 4, p. 1227-1237
- [40] GAY, Hiram A. ; NIEMIERKO, Andrzej: A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy. En: *Physica Medica* 23, 2007, Nr. 3-4, p. 115-125
- [41] HIRAM GAY, Andrzej N.: *MATLAB program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy.* Septiembre 2007. - Código MATLAB: <https://la.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/23074-matlab-program-for-calculating-eud-based-ntcp-and-tcp-in-external-beam-radiotherapy>
- [42] BENTZEN, Søren M ; CONSTINE, Louis S. ; DEASY, Joseph O. ; EISBRUCH, Avi ; JACKSON, Andrew ; MARKS, Lawrence B. ; TEN HAKEN, Randall K. ; YORKE, Ellen D.: Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. En: *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 76, 2010, Nr. 3, p. S3-S9
- [43] BURNET, Neil G. ; THOMAS, Simon J. ; BURTON, Kate E. ; JEFFERIES, Sarah J.: Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. En: *Cancer Imaging* 4, 2004, Nr. 2, p. 153
- [44] WHITE, Julia ; TAI, An ; ARTHUR, Douglas ; BUCHHOLZ, Thomas ; MACDONALD, Shannon ; MARKS, Lawrence ; PIERCE, Lori ; RACHT, A ; RABINOVITCH, R ; TAGHIAN, A [u. a.]: Breast cancer atlas for radiation therapy planning: consensus definitions. En: *Book Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning* , 2009
- [45] DRZYMALA, RE ; MOHAN, Radhe ; BREWSTER, L ; CHU, J ; GOITEIN, Michael ; HARMS, W ; URIE, M: Dose-volume histograms. En: *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 21, 1991, Nr. 1, p. 71-78
- [46] LYMAN, John T.: Complication probability as assessed from dose-volume histograms. En: *Radiation Research* 104, 1985, Nr. 2s, p. S13-S19

- [47] FENG, Mary ; MORAN, Jean M. ; KOELLING, Todd ; CHUGHTAI, Aamer ; CHAN, June L. ; FREEDMAN, Laura ; HAYMAN, James A. ; JAGSI, Reshma ; JOLLY, Shruti ; LAROUERE, Janice [u. a.]: Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. En: *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 79, 2011, Nr. 1, p. 10–18
- [48] QI, X S. ; WHITE, Julia ; LI, X A.: Is α/β for breast cancer really low? En: *Radiotherapy and Oncology* 100, 2011, Nr. 2, p. 282–288
- [49] GAGLIARDI, Giovanna ; CONSTINE, Louis S. ; MOISEENKO, Vitali ; CORREA, Candace ; PIERCE, Lori J. ; ALLEN, Aaron M. ; MARKS, Lawrence B.: Radiation dose–volume effects in the heart. En: *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 76, 2010, Nr. 3, p. S77–S85
- [50] MARKS, Lawrence B. ; BENTZEN, Soren M. ; DEASY, Joseph O. ; BRADLEY, Jeffrey D. ; VOGELIUS, Ivan S. ; EL NAQA, Issam ; HUBBS, Jessica L. ; LEBESQUE, Joos V. ; TIMMERMAN, Robert D. ; MARTEL, Mary K. [u. a.]: Radiation dose–volume effects in the lung. En: *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 76, 2010, Nr. 3, p. S70–S76
- [51] MARKS, Lawrence B. ; YORKE, Ellen D. ; JACKSON, Andrew ; TEN HAKEN, Randall K. ; CONSTINE, Louis S. ; EISBRUCH, Avraham ; BENTZEN, Søren M ; NAM, Jiho ; DEASY, Joseph O.: Use of normal tissue complication probability models in the clinic. En: *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 76, 2010, Nr. 3, p. S10–S19