

## SEGURIDAD DEL PACIENTE: MODELOS RADIOBIOLÓGICOS, TCP Y NTCP EN RADIOTERAPIA

Astudillo-Velázquez, A.J.<sup>1</sup>, Paredes-Gutiérrez, L.C.<sup>1</sup>, Reséndiz-González, G.<sup>2</sup>, Mitsoura, E.<sup>3</sup>, Rodríguez-Laguna, A.<sup>4</sup>, Flores-Castro, J.M.<sup>4</sup>, Posadas-Vázquez, A.<sup>2</sup>, Bastida-Ventura, J.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares

<sup>2</sup> Hospital Ángeles Lomas

<sup>3</sup> Universidad Autónoma del Estado de México-Facultad de Medicina

<sup>4</sup> Hospital Médica Sur-Tlalpan

### RESUMEN

Se desarrolló y probó un módulo computacional con el fin de evaluar la probabilidad de control tumoral (TCP) y la probabilidad de complicaciones al tejido normal (NTCP) en esquemas convencionales e hipofraccionados.

Se seleccionaron diez expedientes de pacientes que fueron tratados por adenocarcinoma. Los diez pacientes no presentaron mastectomía. Se simularon los esquemas convencionales e hipofraccionados para cada uno de ellos. Se importaron los DVH de cada planeación y con los modelos radiobiológicos mencionados en literatura se calcularon las probabilidades de control tumoral y las complicaciones al tejido normal de forma simultánea.

El control tumoral, en ambos esquemas de fraccionamiento tiene una proporción aproximadamente de uno, indicando que se tiene el mismo control tumoral y los daños a tejido sano son mayores en esquemas convencionales.

Los esquemas de tratamiento hipofraccionados, en relación con los convencionales, representan la misma probabilidad de control tumoral, lo que permite optimizar el tiempo de asistencia de los pacientes a sesiones de radioterapia (15 sesiones/25 sesiones). Por otro lado, el daño a tejido sano es mayor en esquemas convencionales, por lo cual, se observa, que por estas dos condiciones puestas a ambos esquemas, el tratamiento hipofraccionado tiene las características adecuadas para implementarse.

### 1. INTRODUCCIÓN

En México, el cáncer de mama ocupa, en la actualidad, el primer lugar de incidencia de las neoplasias malignas en las mujeres y representa 11.34% de todos los casos de cáncer [1].

La irradiación de todo el volumen mamario, como parte del tratamiento conservador de la mama consigue buenos resultados en cuanto al control de la enfermedad, cosmesis y toxicidad. Esto ha llevado a los investigadores a buscar un tipo de irradiación más acelerada y más dirigida sobre el lecho tumoral [2].

Por otro lado, a nivel internacional existe una nueva tendencia de aplicar las predicciones de los modelos radiobiológicos a la radioterapia diaria. Los estudios teóricos y experimentales en radiobiología, demuestran que es posible mejorar las probabilidades de control tumoral, si se emplean en forma más detallada las predicciones del ciclo celular, logrando con ello tratamientos más efectivos y con menores reacciones posteriores para el paciente. Los modelos radiobiológicos como el TCP (Tumor Control Probability), NTCP (Normal Tissue

---

<sup>1</sup> armando.astudillo@inin.gob.mx

Complications Probability) y variables radiobiológicas, para su aplicación clínica en la radioterapia convencional o hipofraccionada tienen como propósito el predecir planes de tratamiento personalizados que presenten mayor probabilidad de control tumoral y menor probabilidad de reacciones tardías, las cuales se conviertan en herramientas de apoyo para la toma de decisiones en la planeación de tratamientos de pacientes para radiooncólogos y físicos médicos.

La aplicación de dichos modelos radiobiológicos ha mostrados dar un paso amplio en la aceptación o el rechazo de un plan de tratamiento de radioterapia.

Importar los datos que generan los DVH de una planeación, tanto los del CTV y PTV y los correspondientes a todos los órganos en riesgo permite tener una idea de lo que será el tratamiento en el futuro.

El objetivo de este trabajo es evaluar la utilidad que representan los programas de cálculo basados en los modelos radiobiológicos, TCP y NTCP con las respectivas variables radiobiológicas para su aplicación clínica en la radioterapia convencional y la hipofraccionada, con el fin de dar prioridad a los órganos sanos y establecer un mejor control en el tumor.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1. El modelo TCP

El modelo TCP se basa, generalmente, en la suposición que el control tumoral requiere la muerte de todos los clonogenes tumorales. El modelo de Poisson predice que la probabilidad que esto ocurra está expresada por:

$$TCP = \exp(-N \cdot p_s(D)) \quad (1)$$

donde  $N$  es el número infinito de clonogenes y  $p_s(D)$  es la fracción celular sobreviviente después de una dosis  $D$  [3]. Si se asume que las células sobrevivientes afectadas por la contribución lineal y la contribución cuadrática de la dosis, entonces

$$p_s(D) = e^{(-\alpha D - \beta D^2)} \quad (2)$$

La expresión de la ecuación (2) puede ser reescrita en términos de dos parámetros describiendo la dosis y la pendiente normalizada en el punto de 50% de probabilidad de control  $D_{50}$  y  $\gamma_{50}$ , por lo tanto,

$$TCP = \left(\frac{1}{2}\right)^{\exp\left[\frac{2\gamma_{50}}{\ln(2)}\left(1 - \frac{D}{D_{50}}\right)\right]} \quad (3)$$

Y por lo tanto, para un DVH ( $D_{vi}, v_i$ ), el modelo TCP puede ser calculado usando los siguientes parámetros [3, 4]:

$$TCP = \left(\frac{1}{2}\right) \sum_i v_i \cdot \exp \left[ \frac{2\gamma_{50}}{\ln(2)} \left(1 - \frac{D_i}{D_{50}}\right) \right] \quad (4)$$

## 2.2. El modelo NTCP

El modelo del elemento crítico para la probabilidad de complicaciones al tejido normal está basado en las siguientes suposiciones:

- Un órgano consiste de un número de elementos idénticos
- La respuesta de un elemento no está correlacionada con la de otro elemento
- Una complicación está expresada cuando uno o más elementos están incapacitados, esto es, que cada elemento del órgano sea crítico.

Tal elemento se puede identificar como *subunidad funcional* (FSU) sea igual a  $p$ . Esta probabilidad, para un tipo de tejido y esquema de fracciónamiento dados es, sólo, una función de la dosis  $D_i$  entregada en la  $i$ -ésima FSU. La distribución de dosis al órgano entero estará representada por el conjunto de  $D_i$ , la cuál será escrita como  $\{D_i\}$ . La probabilidad  $P^*$ , que la  $i$ -ésima FSU escape de la lesión [5], será entonces:

$$P^* = 1 - p(D_i) \quad (5)$$

Y usando la estadística binomial, la probabilidad de complicaciones para el órgano entero es:

$$P(N, \{D_i\}) = 1 - \prod_{i=1}^n [1 - p(1, D_i)] \quad (6)$$

donde el producto se toma sobre todas las FSU; esto es, sobre todo el volumen del órgano.

La expresión (6) es muy general. Toma en cuenta la inhomogeneidad de la distribución de la dosis y proporciona la relación entre la probabilidad de complicación y el volumen irradiado. Por otro lado, Schultheiss [6] mostró que para una distribución de dosis arbitraria inhomogénea definida por un conjunto de subvolúmenes  $M$  de volumen  $v_r$  donde dentro de cada se puede considerar, esencialmente, una dosis uniforme e igual a  $D_r$ , la probabilidad de complicación puede ser expresada como sigue:

$$P(\{v_r\}, \{D_i\}) = 1 - \prod_{i=1}^n [1 - p(1, D_i)]^{v_r} \quad (7)$$

Finalmente, el cálculo de las complicaciones a los tejidos sanos a partir de los DVH, usando el modelo del elemento crítico es simple.

La ecuación (7) da la probabilidad de complicación al tejido normal (NTCP) para una distribución de dosis inhomogénea, definida por un conjunto  $M$  de subvolúmenes  $\{v_r\}$  con una dosis  $\{D_r\}$  respectivamente. Esto es precisamente lo que constituye un DVH diferencial,

por lo tanto, la ecuación (7) expresa la forma en la cual, en el modelo del elemento crítico, una probabilidad de complicación al tejido normal se calcula a partir de un DVH [5].

Por otro lado, el modelo del elemento crítico, *per se*, no proporciona información sobre las características de dosis-respuesta de una FSU individual ( $p(D)$ ) ni del órgano entero ( $p(1,D)$ ). los datos clínicos y de laboratorio disponibles sugieren que la relación dosis-respuesta es sigmoideal; pueden, entonces, ser descritos por la distribución normal, y también a partir de la función logística, la cual se ha utilizado en este trabajo.

$$P(1, D) = \frac{1}{1 + \left(\frac{D_{50}}{D}\right)^k} \quad (8)$$

Donde  $D_{50}$  es la dosis que dirige al 50% de probabilidad de complicaciones para el órgano completo y el parámetro  $k$  describe la pendiente de la curva de dosis respuesta y, se relaciona con el parámetro  $m$ , el cual determina la pendiente de la curva de probabilidad de complicaciones como una función de la dosis [7], a través de la siguiente expresión:

$$k = \frac{4}{m \sqrt{2\pi}} = \frac{1.6}{m} \quad (9)$$

Las constantes utilizadas en ambos modelos fueron las siguientes:

$$\gamma_{50} = 0.04^{[8]}, \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{mama} = 3.4 \text{ Gy}^{[9]}, D_{50_{mama}} = 21.71 \text{ Gy}^{[8]}, \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{OAR_1} = 3.55 \text{ Gy}^{[9]}, n_{OAR_2} = 0.5^{[7]}$$

$$\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{OAR_2} = 3 \text{ Gy}^{[10]}, D_{50_{OAR_1}} = 22 \text{ Gy}^{[7]}, D_{50_{OAR_2}} = 22 \text{ Gy}^{[7]}, m = 0.1^{[7]}, n_{OAR_1} = 0.65^{[7]}$$

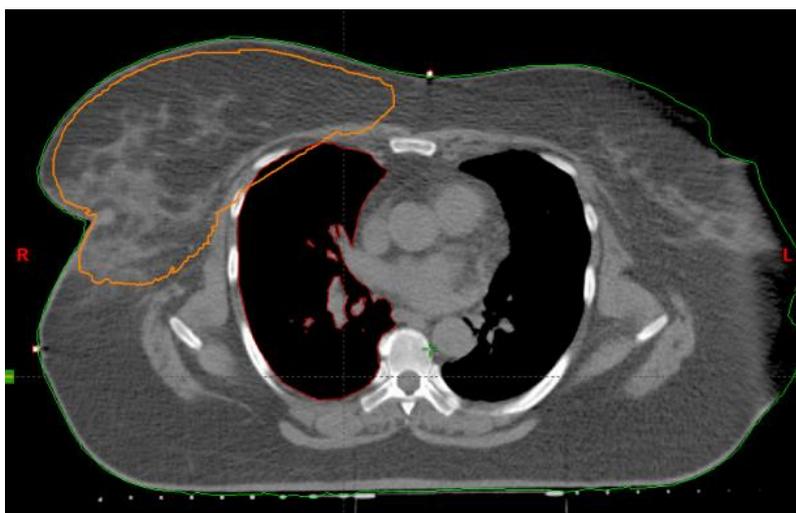
### 2.3. Utilidad de los DVH

Los DVH son útiles durante el proceso de planeación para verificar si existe una sub o sobredosis si ésta es uniforme en el volumen blanco y en los órganos en riesgo, no obstante, estos no proporcionan información especial, sólo sirven para complementar, y no para reemplazar la distribución de dosis en 3D que se muestra en el sistema de planeación.

Uno de los usos de los DVH es como método de comparación entre diferentes planes [10], sin embargo, como se observó anteriormente, los modelos radiobiológicos TCP y NTCP dependen únicamente del volumen y la dosis para determinar el control y el daño respectivamente.

### 2.4. Programación en Eclipse

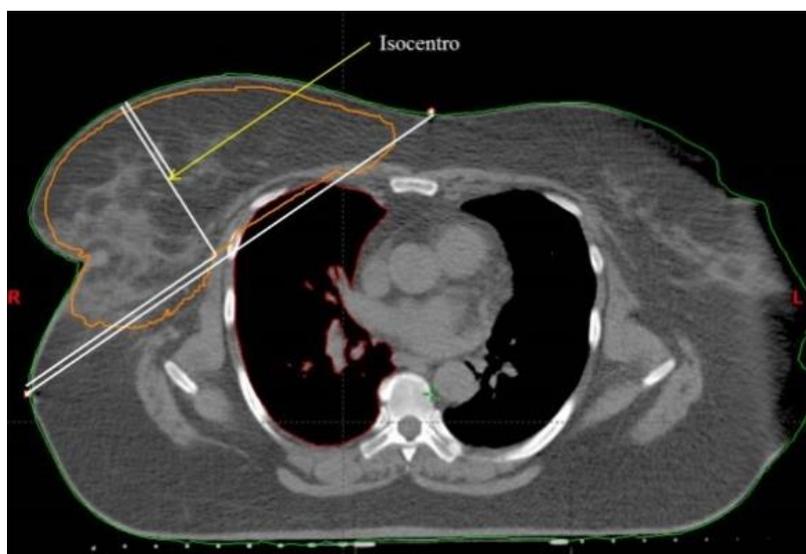
Se revisaron los casos de diez pacientes tratados con radioterapia y se incluyeron únicamente pacientes sin mastectomía y que haya presentado adenocarcinoma [11]. No se consideró la edad como parámetro relevante. Como se mencionó anteriormente, los pacientes ya habían sido tratados. Los pacientes que habían sido tratados en esquemas convencionales, se importaron los DVH del tratamiento impartido y se simularon en esquemas hipofraccionados. A partir de los cortes tomográficos se realizó el contorno del área donde figura la lesión, PTV, por sus siglas en inglés, Planning Target Volumen (Fig. 1).



**Figura 1. Contorneo del PTV y órganos en riesgo**

En general, en un tratamiento de cáncer de mama, los órganos en riesgo son pulmón izquierdo o derecho y corazón.

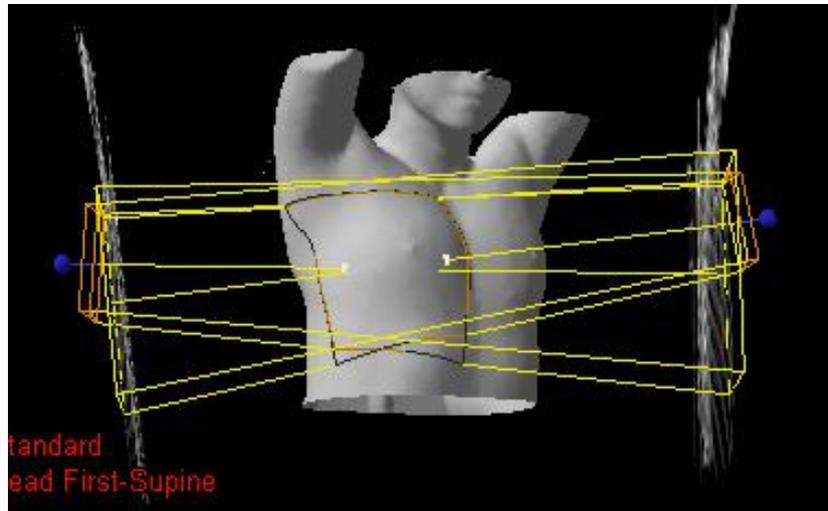
La técnica que se desarrolló en la planeación es la estándar, consistiendo en dos campos oblicuos tangenciales isocéntricos incluyendo la pared torácica [5,11]. El isocentro se toma a partir de la imagen donde figuran los 3 balines centrales. Se traza una línea que una los balines superior y el balín izquierdo o derecho según sea el caso. Se considera la mitad de esta línea y se traza otra perpendicular a ella. De esta última se toma la mitad y el punto resultante será el isocentro. (Fig. 2.)



**Figura 2. Determinación del isocentro en mama**

El tratamiento estándar de radiación en el cáncer de mama invasivo consiste generalmente en una dosis de 40 y 50 Gy en 15 y 25 fracciones respectivamente [11-15] incluyendo todo el parénquima mamario remanente, y a las áreas de drenaje ganglionar, cuando está indicado. Se utilizan energía del rango de megavoltaje (fotones), que pueden variar entre 6 y 18 MeV.

Clásicamente, los límites medial y lateral de los campos son la línea media esternal y la línea media axilar respectivamente, aunque pueden sufrir modificaciones en función de la cantidad de parénquima pulmonar que se irradie (Fig. 3.)



**Figura 3. Campos tangenciales cubriendo la línea media.**

Finalmente, la homogeneidad de la dosis [2] puede lograrse con la utilización de cuñas y la variación de pesos y energía de los distintos campos de tratamiento (Fig. 4).



**Figura 4. Homogeneidad de la dosis en tratamiento de Ca. Ma.**

Es importante hacer mención que la distribución de dosis no cambia con la prescripción de la misma, debido a que el equipo interpretará un número determinado de unidades monitos de acuerdo a la dosis que el médico prescriba [11].

## 2.5. Programación Matlab®: PROGTCP

Se creó un código especial llamado PROGTCP para el cálculo a través de los porcentajes de volumen y dosis que nos ofrecen los DVH. Este código se generó en Matlab® en el cual, el usuario, sólo ingresará las variables radiobiológicas como son las relaciones  $\alpha/\beta$  del órgano a

tratar, la pendiente de la curva de dosis-respuesta al 50%, tolerancia de dosis al 50% y finalmente el valor  $m$  que determina la pendiente de la curva de probabilidad de complicaciones como una función de dosis [4]. Finalmente, una vez que el usuario haya ingresado los datos necesarios, el programa entregará los resultados de TCP y NTCP [11].

### 3. RESULTADOS

El ambiente de trabajo que el usuario verá será el siguiente. Se despliegan las instrucciones que el usuario deberá seguir (Fig. 5).

```
Current Folder: C:\Users\...\Desktop\Pacientes\Matlab
hortcuts How to Add What's New
>>
>> PROGTCF
PROGRAMA PARA EL CÁLCULO DE TCP Y NTCP PARA TRATAMIENTOS CONVENCIONALES E HIPOFRACCIONADOS

INSTRUCCIONES: GENERE UN ARCHIVO CON EXTENSIÓN .txt EN EL CUAL EN LA COLUMNA 1 FIGURARÁ EL %V Y EN LA SEGUNDA EL %D
CÁLCULO DE TCP

Ingrese los datos que a continuación se le solicitarán
Sólo se analizará un archivo. Escriba 1 por favor:
Ingrese el número de fracciones:
Ingrese la dosis por fracción en Gy:
Ingrese la relación a/b del órgano a tratar en Gy:
Ingrese la dosis (D50) que genera el 50% de TCP en Gy:
Ingrese la pendiente de la curva de dosis-respuesta identificada con la letra gamma minúscula:
Teclee el nombre del archivo:
PROBABILIDAD DE CONTROL TUMORAL (%)

TCP =


CÁLCULO DE NTCP
Ingrese el número de órganos en riesgo a evaluar:
Ingrese la relación a/b del órgano en riesgo en Gy:
Ingrese la dosis (D50) que genera el 50% de daño en el órgano en riesgo en Gy:
Ingrese la pendiente de la curva de probabilidad de complicaciones (m):
Teclee el nombre del archivo:
PROBABILIDAD DE COMPLICACIONES AL TEJIDO NORMAL (%)

NTCP =

```

**Figura 5. Pantalla de resultados de PROGTCF**

Se ejecutó PROGTCF para cada DVH de los diez pacientes que fueron analizados, y a continuación se presentan en una tabla 1 los resultados que se obtuvieron de las probabilidades de control tumoral y de daño al tejido sano [11]. Algunos pacientes presentaron dos órganos en riesgo (pulmón y corazón), debido a que la zona a irradiar fue la mama izquierda [11]. Las proporciones de TCP que se muestran en la tabla 1 llevan a considerar que el control se puede lograr hipofraccionando el tratamiento [11].

### 4. DISCUSIÓN

El análisis que se realizó sobre los esquemas de fraccionamiento convencionales e hipofraccionados muestra que no hay diferencia significativa entre estos [11]. Ocho pacientes de diez, muestran una razón de 0.99, indicando que se puede optar por el hipofraccionamiento debido a que el control será el mismo con un error de 0.1%.

Sólo un paciente muestra un 0.3% de mayor control con un esquema convencional y un paciente con 0.2% con el mismo esquema de fraccionamiento [11].

**Tabla 1. TCP y NTCP en esquemas de fraccionamientos convencional (50 Gy/25 fracciones) e hipofraccionado (40 Gy/15 fracciones)**

Paciente	40 Gy; 15 fracciones		50 Gy; 25 fracciones	
	TCP (%)	NTCP (%) (pul/corazón)	TCP (%)	NTCP (%) (pul/corazón)
Paciente 1	66.45	19.71	67.13	23.50
Paciente 2	53.02	31.95	54.51	70.82
Paciente 3	53.23	33.63/0.13	53.98	40.26/0.52
Paciente 4	52.46	18.92/0	53.15	24.54/0
Paciente 5	53.42	48.43	54.19	56.00
Paciente 6	53.26	45.04	54.05	52.51
Paciente 7	53.28	21.78/0.24	54.07	26.65/1.04
Paciente 8	53.37	45.78	54.21	53.27
Paciente 9	52.99	6.12	53.74	8.93
Paciente 10	53.36	45.02	54.13	52.06

Con respecto al daño al tejido sano, ocho pacientes guardan una proporción de 0.84, en promedio, hipofraccionado/convencional, lo cual implica que se presentó menor daño con esquemas hipofraccionados que convencionales, por otro lado, dos casos guardan una proporción menos de 0.84. Uno de ellos mostró una proporción de 0.45, indicando que con el esquema convencional existía el 55% de probabilidad de dañar al tejido sano.

**Tabla 2. Comparación entre esquemas de fraccionamiento.**

Paciente	Proporción de tratamiento hipofraccionado vs convencional	Proporción de daño pulmón (hipofraccionado vs convencional)	Proporción de daño corazón (hipofraccionado vs convencional)
Paciente 1	0.99	0.84	-
Paciente 2	0.97	0.45	-
Paciente 3	0.99	0.84	0.25
Paciente 4	0.99	0.77	0
Paciente 5	0.99	0.86	-
Paciente 6	0.99	0.86	-
Paciente 7	0.99	0.82	0.23
Paciente 8	0.98	0.86	-
Paciente 9	0.99	0.69	-
Paciente 10	0.99	0.86	-

## 5. CONCLUSIONES

El programa PROGTCP, a través de la importación de los datos clínicos reales de DVH permite asistir al médico radiooncólogo y el físico médico, en la evaluación de planes de tratamiento. PROGTCP es un programa accesible para cualquier usuario. Se cuenta con la bibliografía adecuada para las variables radiobiológicas que el usuario necesita.

Esta herramienta podrá ser utilizada después de realizarse una planeación y verificar la probabilidad de control tumoral y la probabilidad de complicaciones al tejido normal con la planeación. El médico radioncólogo tendrá una opción más para tomar la decisión del

tratamiento, y esta decisión será cuantitativa y cualitativa al analizar la distribución de dosis en el sistema de planeación y las probabilidades que PROGTCP calculará. Finalmente, se observe que el tratamiento hipofraccionado/convencional guarda una proporción aproximadamente uno, y el daño al tejido sano es menor en tratamiento hipofraccionados. Esto sugiere que, a nivel hospitalario, el esquema hipofraccionado será conveniente porque disminuirá la estancia hospitalaria del paciente y se tendrá la posibilidad de tratar más casos.

#### 4. REFERENCIAS

- [1] Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. RHNM (2003)
- [2] Gómez-Iturriaga, A., Moreno-Jiménez, M., Martínez-Monge, R., “Tratamiento radioterapéutico del cáncer de mama: Estándares y nuevas tendencias. Irradiación parcial acelerada de la mama”, *Depto. Oncología Radioterápica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Rev. Med. Univ. Navarra.* pp. 52-1:25-36 (2008)
- [3] Warketin, B., Stavrev, P., Stavreva, N., Field, Colin., Gino-Fallone, B., “A TCP-NTCP estimation module using DVHs and known radiobiological models and parameter sets”, *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, **5**, pp.:50-63 (2004)
- [4] Report of AAPM Task Group 166 of the Therapy Physics Committee, *The use and QA of biologically related models for treatment planning.* (2012)
- [5] Niemierko, A., Goiten, M., “Calculation of normal tissue complications probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture”, *Radiotherapy and Oncology*, **20**, pp. 166-76 (1999)
- [6] Schultheiss, TE., Orton, CG., Peck, RA., “Models in radiotherapy: volume effects”, *Med. Phys*, **20**, 410-15 (1983)
- [7] Lyman, JT. “Complication probability as assessed from dose-volume histogram” *Radiation Research*. **104**, S13-19 (1985)
- [8] Okunieff, P., Morgan, D., *et al.* “Radiation dose-response of human tumors”, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **32-4**, pp. 1227-37 (1995)
- [9] Joiner, M., van der Kogel, A. *Basic Clinical Radiobiology*, Hoder Arnold, 4th Edition, (2009)
- [10] Bront, FJ., “Valoración radiobiológica de tratamientos radiantes mediante el programa Albireo Target”. *Instituto Balseiro, Universidad de Cuyo, Comisión Nacional de Energía Atómica.* (2011)
- [11] Astudillo-Velázquez, A. J., *Aplicación de los modelos radiobiológicos, TCP y NTCP, al tratamiento hipofraccionado en radioterapia*, Tesis de Maestría en Ciencias en Física Médica, UAEM. Noviembre, (2014)
- [12] *The Royal College of Radiologist. Radiotherapy Dose-Fractionation.* June (2006)
- [13] Fisher, B., Anderson, S., Redmond, C. K., *et al.* “Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer”, *N. Engl. J. Med.* **333**, pp. 1456-61. (1995)
- [14] Shelley, W., Brundage, M., Hayter, C., *et al.* “A shorter fractionation schedule for post lumpectomy breast cancer patients”. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **47**, pp. 1219-28 (2000)
- [15] Offersen, B., Overgaard, M., Kroman, N., Overgaard, J., “Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: A systematic review” *Radiotherapy and Oncology*. **90**, pp. 1-13 (2003)