

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERIA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**



**TESIS**

**“ESQUEMAS EQUIVALENTES DE TRATAMIENTO EN  
RADIOTERAPIA”**

**PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN  
CIENCIAS CON MENCIÓN EN FÍSICA MÉDICA**

**ELABORADA POR:**

**DELSY MIRELLA ESPINOZA HUERTA**

**ASESOR:**

**Dr. MODESTO EDILBERTO MONTOYA ZAVALETA**

**LIMA-PERÚ**

**2019**

## ***Dedicatoria***

### ***A mi familia***

*A mi padre Juan a mi amada madre Lucinda, por haberme dado educación, a mis hermanos, Eduardo, Daniel, Miguel, Efraín, Christian por su cariño, a mi querida hermana Pamela por haberme dado motivación y aliento, a mi amado esposo Oscar, por su apoyo incondicional y a nuestra bebé Estefanía Lucinda.*

## **Agradecimientos**

En primer lugar, quiero agradecer a Dios, porque sin él, nada de esto hubiera sido posible.

A mi asesor el Dr. Modesto Montoya Zavaleta por su paciencia en el desarrollo de la presente tesis, por sus enseñanzas y por compartir su experiencia profesional y ser un promotor de la ciencia en el Perú, siendo fundador de la Maestría en Ciencias con mención en Física Médica.

A la Universidad Nacional de Ingeniería, al Instituto Peruano de Energía Nuclear, y a los profesores de la maestría en Ciencias con mención en Física Médica, por haberme transmitido sus conocimientos y por formar parte de mi desarrollo profesional en el área de Física Médica.

# CONTENIDO

LISTA DE TABLAS .....	7
LISTA DE FIGURAS .....	9
LISTA DE ABREVIATURAS .....	16
LISTA DE SÍMBOLOS .....	17
RESUMEN .....	18
ABSTRACT .....	19
INTRODUCCIÓN .....	20

## CAPÍTULO 1

<b>FUNDAMENTO TEÓRICO.....</b>	<b>23</b>
1.1. Evolución de los cálculos clínicos en radioterapia.....	23
1.1.1. Relación dosis tiempo.....	23
1.1.2. Dosis Nominal Estándar.....	24
1.1.2.1. Dosis máxima tolerable en tejido normal.....	24
1.1.2.2. Factor TDF.....	25
1.2. Bases radiobiológicas de fraccionamiento en radioterapia.....	26
1.2.1. Radiobiología y el tratamiento del cáncer.....	26
1.2.2. Radiobiología y su reseña histórica.....	27
1.2.3. Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes.....	28
1.2.4. Las 5 R de la radioterapia.....	29
1.2.4.1. Reparación.....	29
1.2.4.2. Redistribución.....	32
1.2.4.3. Repoblación.....	32

1.2.4.4. Reoxigenación.....	35
1.2.4.5. Radiosensibilidad.....	36
1.2.5. Relación dosis de supervivencia razón $\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)$ .....	37
1.2.6. Tiempo total de tratamiento y la dosis biológica efectiva.....	40
1.3. El modelo lineal cuadrático.....	41
1.3.1. Modelo lineal cuadrático para radioterapia externa o Teleterapia (RTH)...	46
1.3.1.1. Modelo lineal cuadrático para radioterapia externa o Teleterapia (RTH)- Tratamiento hiperfraccionado.....	46
1.4. Células clonogénicas y probabilidad de cura tumoral (PCT).....	47

## **CAPÍTULO 2**

### **METODOLOGÍA..... 52**

2.1. Cálculos realizados.....	52
2.1.1. RTH a RTH.....	52
2.1.1.1. Opción número de fracciones.....	52
2.1.1.2. Opción dosis por fracción.....	52
2.1.1.3. Opción error en la dosis por fracción.....	53
2.1.1.4. Opción cambio de esquema.....	54
2.1.1.5. Opción interrupción de tratamiento.....	54

## **CAPÍTULO 3**

### **RESULTADOS..... 58**

3.1. Interrupción de tratamiento.....	58
3.1.1. Próstata adenocarcinoma.....	58

3.1.2. Cérvix carcinoma.....	67
3.1.3. Carcinoma escamoso.....	75
3.1.4. Astrocitoma G2.....	83
3.1.5. Fibrosarcoma.....	91
3.1.6. Linfoma.....	99

## **CAPÍTULO 4**

<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>107</b>
--------------------------	------------

## **CAPÍTULO 5**

<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>109</b>
-----------------------------	------------

## **CAPÍTULO 6**

<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>110</b>
--	------------

<b>ANEXO.....</b>	<b>113</b>
-------------------	------------

<b>APÉNDICE.....</b>	<b>118</b>
----------------------	------------

# LISTA DE TABLAS

Tabla 1.1.	Tiempos medios de reparación celular para diversos tejidos en animales de experimentación y humanos [3].	31
Tabla 1.2.	Resumen de los parámetros del tiempo potencial de duplicación, $T_{pot}$ , en días, para los tumores estudiados en el Mount Vernon Hospital [30] . CV es coeficiente de variación [3].	35
Tabla 1.3.	Valores representativos de $\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)$ para tumores y tejidos normales en humanos [17].	38
Tabla 3.1.	Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “albireo target”; para un tumor de próstata adenocarcinoma con 2 días de interrupción.	59
Tabla 3.2.	Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “albireo target”; para un tumor de próstata adenocarcinoma con 5 días de interrupción.	63
Tabla 3.3.	Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “albireo target”; para un tumor de próstata adenocarcinoma con 8 días de interrupción.	65
Tabla 3.4.	Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “albireo target”; para un tumor de cérvix carcinoma con 2 días de interrupción.	67
Tabla 3.5.	Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “albireo target”; para un tumor de cérvix carcinoma con 5 días de interrupción.	71
Tabla 3.6.	Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “albireo target”; para un tumor de cérvix carcinoma con 8 días de interrupción.	73
Tabla 3.7.	Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “albireo target”; para un tumor de carcinoma escamoso con 2 días de interrupción.	75

Tabla 3.8.	Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “albireo target”; para un tumor de carcinoma escamoso con 5 días de interrupción.	79
Tabla 3.9.	Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “albireo target”; para un tumor de carcinoma escamoso con 8 días de interrupción.	81
Tabla 3.10.	Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “albireo target”; para un tumor de astrocitoma G2 con 2 días de interrupción.	83
Tabla 3.11.	Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “albireo target”; para un tumor de astrocitoma G2 con 5 días de interrupción.	87
Tabla 3.12.	Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “albireo target”; para un tumor de astrocitoma G2 con 8 días de interrupción.	89
Tabla 3.13.	Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “albireo target”; para un tumor de fibrosarcoma con 2 días de interrupción.	91
Tabla 3.14.	Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “albireo target”; para un tumor de fibrosarcoma con 5 días de interrupción.	95
Tabla 3.15.	Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “albireo target”; para un tumor de fibrosarcoma con 8 días de interrupción.	97
Tabla 3.16.	Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “albireo target”; para un tumor de linfoma con 2 días de interrupción.	99
Tabla 3.17.	Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “albireo target”; para un tumor de linfoma con 5 días de interrupción.	102
Tabla 3.18.	Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “albireo target”; para un tumor de linfoma con 8 días de interrupción.	104

# LISTA DE FIGURAS

	Página	
Figura 1.1.		
Fracción de supervivencia versus dosis total con una sola fracción aplicada, la serie 1 corresponde a la gráfica de fracción de supervivencia versus dosis total, considerando la componente lineal y la componente cuadrática de un tejido de respuesta aguda $\frac{\alpha}{\beta} = 10,0 \text{ Gy}$ , $\alpha = 0,2 \text{ Gy}^{-1}$ , $\beta = 0,02 \text{ Gy}^{-2}$ ; la serie 2 corresponde la gráfica de fracción de supervivencia versus dosis total, considerando sólo la componente lineal y la serie 3 considerando sólo la componente cuadrática.		
	39	
Figura 1.2.	Células sobrevivientes en relación a la dosis depositada.	43
Figura 3.1.	En la figura se observa, para el tumor de próstata adenocarcinoma; la DBE con interrupción versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción. La serie 1, es la DBE con interrupción calculada y la serie 2 es la DBE con interrupción que se da en el programa Albireo.	60
Figura 3.2.	En la figura se observa la DBE con interrupción Versus el número de fracciones antes de interrupción, para un tumor de próstata adenocarcinoma, con una interrupción de 2 días.	60
Figura 3.3.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días, en un tumor de próstata adenocarcinoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.	61
Figura 3.4.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días en tumor de próstata adenocarcinoma versus el número de fracciones antes de interrupción.	62
Figura 3.5.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días en un tumor de próstata adenocarcinoma, versus el número de fracciones antes de	64

- interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.
- Figura 3.6. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días en tumor de próstata adenocarcinoma versus el número de fracciones antes de interrupción. 64
- Figura 3.7. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días en un tumor de próstata adenocarcinoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo. 66
- Figura 3.8. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días en un tumor de próstata adenocarcinoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo. 66
- Figura 3.9. En la figura se observa, para el tumor de cérvix carcinoma; la DBE con interrupción versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción. La serie 1, es la DBE con interrupción calculada y la serie 2 es la DBE con interrupción que se da en el programa Albireo. 68
- Figura 3.10. En la figura se observa la DBE con interrupción Versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción, en un tumor de cérvix carcinoma. 69
- Figura 3.11. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días en un tumor de cérvix carcinoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo. 70
- Figura 3.12. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de cérvix carcinoma. 70

Figura 3.13.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días en un tumor de cérvix carcinoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.	72
Figura 3.14.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de cérvix carcinoma.	72
Figura 3.15.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de cérvix carcinoma.	74
Figura 3.16.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de cérvix carcinoma.	74
Figura 3.17.	En la figura se observa, para el tumor carcinoma escamoso; la DBE con interrupción Versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción. La serie 1, es la DBE con interrupción calculada y la serie 2 es la DBE con interrupción que se da en el programa Albireo.	76
Figura 3.18.	En la figura se observa la DBE con interrupción Versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 día de interrupción, en el caso del tumor de carcinoma escamoso.	77
Figura 3.19.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días en un tumor carcinoma escamoso, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.	78
Figura 3.20.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para un tumor carcinoma escamoso.	78
Figura 3.21.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días en un tumor de carcinoma escamoso, versus el número de fracciones antes de	80

	interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.	
Figura 3.22.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de carcinoma escamoso.	80
Figura 3.23.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días en un tumor de carcinoma escamoso, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.	82
Figura 3.24.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de carcinoma escamoso.	82
Figura 3.25.	En la figura se observa, para el tumor astrocitoma G2; la DBE con interrupción Versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción. La serie 1, es la DBE con interrupción calculada y la serie 2 es la DBE con interrupción que se da en el programa Albireo.	84
Figura 3.26.	En la figura se observa la DBE con interrupción Versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción, en el caso del tumor de astrocitoma G2.	85
Figura 3.27.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días en un tumor astrocitoma G2, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.	86
Figura 3.28.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de astrocitoma G2.	86
Figura 3.29.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días en un tumor de	88

	astrocitoma G2, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.	
Figura 3.30.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de astrocitoma G2.	88
Figura 3.31.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días en un tumor de astrocitoma G2, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.	90
Figura 3.32.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de astrocitoma G2.	90
Figura 3.33.	Fracción Figura 3.88. En la figura se observa, para el tumor fibrosarcoma; la DBE con interrupción Versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción. La serie 1, es la DBE con interrupción calculada y la serie 2 es la DBE con interrupción que se da en el programa Albireo.	92
Figura 3.34.	En la figura se observa la DBE con interrupción Versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción, en el caso del tumor de fibrosarcoma.	93
Figura 3.35.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días en un tumor fibrosarcoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.	94
Figura 3.36.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de fibrosarcoma.	94
Figura 3.37.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días en un tumor de fibrosarcoma, versus el número de fracciones antes de interrupción	96

	(serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.	
Figura 3.38.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de fibrosarcoma.	96
Figura 3.39.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días en un tumor de fibrosarcoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.	98
Figura 3.40.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de fibrosarcoma.	98
Figura 3.41.	En la figura se observa, para el tumor linfoma; la DBE con interrupción versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción. La serie 1, es la DBE con interrupción calculada y la serie 2 es la DBE con interrupción que se da en el programa Albireo.	100
Figura 3.42.	En la figura se observa la DBE con interrupción Versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción, en el caso del tumor de linfoma.	101
Figura 3.43.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días en un tumor linfoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.	102
Figura 3.44.	En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días en un tumor de linfoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.	103

- Figura 3.45. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de linfoma. 104
- Figura 3.46. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días en un tumor de linfoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo. Se puede observar que en ambos casos el número de fracciones por compensar es alrededor de 2 fracciones. 105
- Figura 3.47. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de linfoma. Se puede observar que la interrupción es más significativa cuando el tratamiento está más avanzado. 106

## LISTA DE ABREVIATURAS

NSD	Siglas en inglés (Nominal Standard Dose) Dosis Nominal Estándar
TDF	Tiempo Dosis Fraccionamiento
DBE	Dosis biológica equivalente
DF	Factor de decaimiento
FIH	Factores inducibles por la hipoxia
FCEV	Factor de crecimiento del endotelio vascular
TLE	Transferencia lineal de energía
E	El efecto de un tumor maligno de acuerdo con un programa de irradiación
FS	Fracción de supervivencia
S	Tasa de supervivencia
MLQ	Modelo lineal cuadrático
HDR	Braquiterapia de alta tasa
LDR	Braquiterapia de baja tasa
RTH	Teleterapia
TCP	Siglas en inglés (Tumoral Control Probability) Probabilidad de control tumoral
NTCP	Siglas en inglés (Normal Tissue Complication Probability) Probabilidad de complicación en tejido normal
ADN	Ácido desoxirribonucleico
SD	Fracción de células sobrevivientes después de una dosis homogénea D
EUD	Dosis equivalente uniforme
EBR	Eficacia biológica relativa
OER	Siglas en inglés de (Oxygen Enhancement Ratio) proporción de aumento de oxígeno.
ERD	Extrapolación la respuesta de la dosis.

# LISTA DE SÍMBOLOS

$D$	Dosis absorbida.
$d$	Dosis absorbida por fracción.
$T$	Tiempo total del tratamiento.
$n$	Número de fracciones.
$T_1$	Tiempo en días de la primera parte del tratamiento.
$T_i$	Tiempo en días de la interrupción en un NSD considerando un DF.
$T_{\text{pot}}$	Tiempo potencial de duplicación del volumen del tumor o tejido sano.
$\frac{E}{\alpha}$	Dosis biológica efectiva o Dosis biológica equivalente.
$T_D$	Tiempo de duplicación de la población tumoral ó Tiempo en que la población celular dobla su número.
$T_C$	Tiempo de duración del ciclo celular.
$T_{1/2}$	Tiempo medio de reparación del daño subletal.
$\gamma$	Coefficiente de proliferación del tumor o tejido normal.
$h_m$	Factor de reparación incompleta.
$k$	Factor de regeneración tisular.
$\tau$	Coefficiente de decaimiento de la dosis biológica equivalente avanzada debido a la interrupción.
$T_{\text{fracciones}}$	Tiempo entre fracciones en horas.
$N(t)$	Población de células observadas en un tiempo $t$ .
$\lambda$	Razón de reproducción celular por unidad de tiempo.
$N_s$	Número de células sobrevivientes
$N_0$	Número inicial de células clonogénicas.
$T_{\text{parada}}$	Tiempo de interrupción del tratamiento en días en un MLQ
$\emptyset$	Factor de pérdida celular
$\alpha$	Coefficiente lineal del daño letal
$\beta$	Coefficiente cuadrático del daño subletal

## RESUMEN

La cantidad de dosis absorbida, por cada sesión de tratamiento y la duración total del tratamiento, influye de forma importante en la respuesta a la irradiación tanto en tejidos sanos como en tumorales de tal manera que desde la radioterapia se ha buscado conocer, de qué manera estos parámetros influyen en los resultados terapéuticos, y han sido varios los modelos matemáticos que han intentado reflejar esta relación para su aplicación en la radioterapia por ello en este trabajo se propone implementar un “software de cálculo” para determinar “Esquemas equivalentes de tratamiento en radioterapia”.

El trabajo se desarrolló en el área de Física Médica del INEN, utilizando diversas publicaciones de trabajos previos referidos al modelo lineal cuadrático, una computadora personal, la plataforma de desarrollo “Visual Studio 2010” y el lenguaje de programación “Visual Basic. NET”; se diseñaron algoritmos de cálculo, basados en el modelo lineal cuadrático, donde se requirieron los siguientes parámetros radiobiológicos: coeficiente lineal, coeficiente cuadrático, tiempo total de tratamiento, tiempo potencial de duplicación, factor de repoblación  $k$ , dosis absorbida por cada fracción, número de fracciones.

El “software de cálculo” implementado será capaz de comparar tratamientos y de dar valores de dosis biológicas equivalentes, número de fracciones y dosis por fracción equivalente en otros esquemas de tratamientos, compensar tratamientos en los casos que se haya administrado alguna dosis por fracción incorrecta y en los casos de interrupciones de tratamiento (para casos de interrupciones menores a 12 días) todo ello para garantizar que se produzca el mismo efecto biológico sobre el tumor. El método propuesto de interrupción de tratamiento es validado comparando los resultados con los resultados del programa “Albireo”. Los resultados del método propuesto con los del programa “Albireo” indican que las dosis equivalentes para interrupciones de tratamiento con tumores de baja proliferación son menores al 0,5% y para tumores de alta proliferación, son alrededor del 3 % si la interrupción se produjo dentro de las primeras 5 fracciones y menor al 1% si las interrupciones se producen después. El trabajo es importante porque garantizará la seguridad y la calidad de atención de los pacientes en los tratamientos de radioterapia, así como también contribuirá al desarrollo tecnológico en las aplicaciones de las radiaciones.

## ABSTRACT

The amount of absorbed dose, for each treatment session and the total duration of treatment, has an important influence on the response to irradiation in both healthy and tumor tissues in such a way that since radiotherapy it has been sought to know, in what way These parameters influence the therapeutic results, and there have been several mathematical models that have tried to reflect this relationship for its application in radiotherapy. Therefore, in this work it is proposed to implement a “calculation software” to determine “Equivalent treatment schemes in radiotherapy”

The work was developed in the area of Medical Physics of the INEN, using various publications of previous works referring to the linear quadratic model, a personal computer, the development platform "Visual Studio 2010" and the programming language "Visual Basic. NET "; Calculation algorithms were designed, based on the quadratic linear model, where the following radiobiological parameters were required: linear coefficient, quadratic coefficient, total treatment time, potential doubling time, restocking factor  $k$ , absorbed dose for each fraction, number of fractions

The “calculation software” implemented will be able to compare treatments and give equivalent biological dose values, number of fractions and doses per equivalent fraction in other treatment schemes, compensate treatments in cases where any dose has been administered by incorrect fraction and in cases of treatment interruptions (for cases of interruptions less than 12 days) all this to ensure that the same biological effect on the tumor occurs. The proposed method of treatment interruption is validated by comparing the results with the results of the “Albireo” program. The results of the proposed method with those of the “Albireo” program indicate that the equivalent doses for interruptions of treatment with low proliferation tumors are less than 0.5% and for high proliferation tumors, they are around 3% if the interruption occurred within of the first 5 fractions and less than 1% if the interruptions occur afterwards. The work is important because it will guarantee the safety and quality of care of patients in radiotherapy treatments, as well as contribute to technological development in radiation applications.

# INTRODUCCIÓN

Como muchas veces ha ocurrido en la historia de la medicina, las radiaciones ionizantes se emplearon inicialmente de forma empírica, sin el conocimiento profundo y científico de las mismas. La historia temprana del empleo de las radiaciones ionizantes se ensombreció con las graves lesiones, muchas veces mortales que se produjeron por el desconocimiento de sus efectos, inicialmente el tratamiento del cáncer utilizando radiaciones se basó en utilizar métodos empíricos para obtener datos y luego esos datos se manejaron de forma estadística para obtener modelos y ecuaciones que describan la respuesta biológica a la radiación. La dosis suministrada por cada sesión y la duración total del tratamiento, influyen de forma importante en la respuesta a la radiación tanto de los tejidos sanos como tumorales. Desde el nacimiento de la radioterapia se está intentando conocer de qué manera estos parámetros influyen en los resultados terapéuticos, y han sido varios los modelos matemáticos que han intentado reflejar esta relación para su aplicación en los tratamientos de radioterapia.

El tratamiento del cáncer con radiaciones ionizantes persigue una serie de fenómenos físicos, químicos y biológicos que produzcan, como resultado deseable, la muerte de todas las células tumorales y la preservación, al máximo posible, de las células sanas. Es fácil entender que a pesar de los esfuerzos de muchos investigadores por conocer las leyes que rigen los efectos biológicos de estas radiaciones, se hayan necesitado varias décadas para comprenderlas. Los conocimientos necesarios para la utilización de forma rigurosa y científica de las radiaciones en el tratamiento del cáncer resultan complejos [2], tal es así que la investigación y mejoramiento de los modelos matemáticos obtenidos, continúa haciendo cada vez más eficientes los tratamientos contra el cáncer.

En la práctica clínica, debido a la mayor demanda de pacientes por tratamiento y a veces al limitado número de equipos que generalmente existen en hospitales; es necesario cambiar de esquema de tratamiento de uno convencional que por lo general es de 5 veces por semana 2 Gy/fracción con un número de fracciones que por ejemplo puede ser de 35 ; a otro esquema de tratamiento, esto puede presentarse antes de que se haya iniciado algún tratamiento o ya una vez iniciado; también puede ocurrir algún error en la aplicación de una dosis, ya sea por un error de calibración, de personal o del paciente; si se trabaja con el modelo lineal cuadrático se pueden calcular dosis biológicas equivalentes DBE y con estos cálculos obtener nuevos esquemas equivalentes de tratamiento. Para hacerlo de una manera confiable y rápida, se puede

crear un programa que haga todos estos cálculos. También muchas veces suele ocurrir, sobre todo en hospitales nacionales; que pacientes por diversos motivos, sobre todo motivos económicos, interrumpen su tratamiento. Cuando la interrupción no es de muchos días comparado con el tiempo de duplicación celular; se puede compensar el tratamiento con la dosis restante cambiando por ejemplo el número de dosis restante o el número de fracciones, de tal manera que el efecto biológico sobre el tumor sea el mismo, pero sin necesidad de que el paciente tenga que reiniciar su tratamiento.

En el presente trabajo no solo se hace un estudio de los principales métodos de tratamiento utilizados en la radioterapia, sino que se describe con detalle el modelo utilizado actualmente (Modelo lineal cuadrático), se analiza diversos casos de tratamientos equivalentes, principalmente se estudia la interrupción de tratamiento deduciendo para este, una expresión matemática que hace posible compensar tratamientos, si estos han sido interrumpidos por periodos cortos menores a 12 días. Todo esto se presenta dentro de un Software que hace cálculos de esquemas equivalentes de tratamientos para modificaciones de tratamientos y para interrupciones de estos.

En los textos y revistas de referencia no hay para el modelo lineal cuadrático de una manera explícita una expresión con la que se pueda calcular esto en la que se considere que el momento de la interrupción afecta al número de fracciones a compensar, aunque si hay diversas publicaciones en las que se indica que el momento de la interrupción de un tratamiento afecta en la probabilidad de control tumoral. Sin embargo, actualmente hay muchas investigaciones que se están realizando al respecto.

Para el desarrollo de la presente tesis se ha tenido en cuenta lo siguiente:

El modelo que mejor describe la curva de supervivencia celular es el modelo lineal cuadrático.

El crecimiento tumoral depende de varios factores de donde los principales son el tiempo de duplicación celular, el tiempo total de tratamiento, el factor de regeneración tisular, el número de fracciones, la dosis absorbida por cada sesión de tratamiento, los coeficientes lineal y cuadrático; el tamaño del tumor; si varía alguno de ellos la probabilidad de control tumoral se ve afectada.

En el caso de interrupción de tratamiento, hay que tener en cuenta que el volumen del tumor se incrementa por diversos factores biológicos en los días de parada del tratamiento, este incremento del volumen del tumor afecta en la probabilidad de control tumoral y por lo tanto en la dosis biológica equivalente que se le debe dar para compensar la interrupción y obtener el mismo efecto biológico sobre el tumor en el tratamiento, también se ha considerado que los

parámetros radiobiológicos tomados de los autores, como por ejemplo el coeficiente lineal, presentan cierta desviación estándar, ya que estos parámetros presentan variaciones de persona a persona; por lo que para que en el cálculo de número de fracciones a compensar en un tratamiento de radioterapia interrumpido, se ha realizado una simulación para que se pueda obtener el valor medio de número de fracciones a compensar así como los valores máximos sugeridos o mínimos sugeridos para que el físico médico que utilice el software pueda decidir la cantidad de fracciones que debe compensar.

Debe existir un factor de “decaimiento” o de compensación que pueda ser calculado a partir de datos como el tiempo de parada del tratamiento el día en que se produjo la interrupción y el tipo de tejido tumoral irradiado. Según esto el momento en que se produce la interrupción también afecta en el número de fracciones que se deberían compensar.

Se presenta un software para que pueda ser usado en las clínicas y hospitales; que es el resultado de un estudio profundo acerca de la aplicación de la radioterapia en el tratamiento del cáncer, utilizando el modelo lineal cuadrático, éste realiza todos los cálculos como comparaciones de tratamiento, corregir algún error en la dosis suministrada, cambiar esquemas una vez que estos ya iniciaron, determinar la dosis que se puede dar después de una interrupción de tratamiento o el número de fracciones que se deben dar para compensar la interrupción.

Se comparan los resultados para el caso de interrupción de tratamiento en radioterapia, con los que se obtiene utilizando el software “Albireo”, los resultados son similares ; pero hay una diferencia debido a que el software “Albireo” no discrimina el momento que se produce la interrupción en el tratamiento, mientras que el método de cálculo de interrupciones de tratamiento que se propone si se está considerando y esto contrasta bien con diversas simulaciones y publicaciones que coinciden en que el número de fracciones a compensar también es influenciado por el momento en que se produjo la interrupción de tratamiento.

En el presente trabajo se analizarán casos que ocurren en el área clínica, y se buscarán dar soluciones que puedan aplicarse de manera rápida y efectiva mediante el uso de un software, que será creado con ese fin.

# CAPÍTULO 1

## Fundamento Teórico

### 1.1. Evolución de los cálculos clínicos en radioterapia

1944 – Curvas de Isoefecto (Strandqvist)

1971 – NSD (Ellis)

1972 – TDF (Orton)

1982 – Modelo Lineal Cuadrático (Barendsen)

1985 – NTCP (Lyman)

1996 – PCT

1997 – EUD (Niemierko)

#### 1.1.1. Relación Dosis-tiempo (1944) - Curvas de Isoefecto Stranqvist (Tumores de piel)

En 1944 Stranqvist es quien hace el primer intento de establecer una relación entre el tiempo global de tratamiento y la respuesta a la irradiación [16].

$$D = c_1 \times T^{0,22} \quad (1.1)$$

donde:

$D$  : Dosis Total en rads

$T$  : Tiempo total de tratamiento en días

$c_1$  : Constante de proporcionalidad en unidades  $\frac{\text{rads}}{\text{días}^{0,22}}$

En 1949 Cohen establece una pequeña modificación, fue el primero en comparar los datos de la respuesta de tejidos normales como la piel con la recurrencia del cáncer de piel. A partir de los datos experimentales determina que las pendientes en la ecuación de Strandqvist dependen del tipo de tejido y del tumor, pudiendo variar desde valores de 0,22 hasta 0,35 [3,16]. Sin

embargo, para ambos el parámetro fundamental era el tiempo global de tratamiento, no incluían en sus cálculos el tamaño ni el número de fracciones.

$$D = c_2 \times T^{0,33} \quad (1.2)$$

donde:

- $D$  : Dosis Total en rads  
 $T$  : Tiempo total de tratamiento en días  
 $c_2$  : Constante de proporcionalidad en unidades  $\frac{\text{rads}}{\text{días}^{0,33}}$

## 1.1.2. Dosis Nominal Estándar (NSD)

### 1.1.2.1. Dosis máxima tolerable en tejido normal (F. Ellis, 1967)

En 1971, F. Ellis publicó una fórmula matemática basada en los trabajos iniciados por Strandquist, en la que se relacionaba la dosis total, el tiempo de duración del tratamiento y el número de fracciones con que se administraba [14]. La expresión es:

$$D = (\text{NSD}) \times T^{0,11} \times n^{0,24} \quad (1.3)$$

donde:

- $D$  : Dosis Total en rads  
 $\text{NSD}$  : Dosis Nominal estándar (Nominal Standard Dose): Es una constante de proporcionalidad en unidades  $\frac{\text{rads}}{\text{días}^{0,11}}$  o rads [16].  
 $T$  : Tiempo total del tratamiento en días  
 $n$  : Número de fracciones

Desventajas:

- Sólo puede evaluar dosis máxima tolerable.
- Válida en un rango de 4 a 30 fracciones.
- Válida sólo para tejido conectivo.
- Predice únicamente los efectos agudos y no pueden sumarse los datos obtenidos para tratamientos consecutivos (no es aditivo)

“Excepto en hueso y cerebro la dosis tumoral limitada por la tolerancia del tejido normal podría ser basada sobre la tolerancia de la piel” [16] F. Ellis. 1969

Dosis máxima tolerable en tejido normal no conjuntivo

Wara (1973) Pulmón:

$$D = c_3 \times T^{0,058} \times n^{0,377} \quad (1.4)$$

donde:

$c_3$  : Constante de proporcionalidad en unidades  $\frac{\text{rads}}{\text{días}^{0,058}}$

Wara (1975) Médula espinal:

$$D = c_4 \times T^{0,04} \times n^{0,40} \quad (1.5)$$

donde:

$c_4$  : Constante de proporcionalidad en unidades  $\frac{\text{rads}}{\text{días}^{0,04}}$

### 1.1.2.2. Factor TDF (Time Dose Fractionation)

Factor TDF (time, dose, fractionation) C. Orton, F. Ellis 1973

$$\text{TDF} = n \times d^{1,538} \times y^{-0,169} \times 10^{-3} \quad (1.6)$$

donde:

$n$  : Número de fracciones

$d$  : dosis por fracción en rads

$y$  : función del número de días por semana que se realizará el tratamiento (Tiempo de tratamiento en días /número de fracciones) [3,16].

TDF : Factor (Tiempo, dosis, fraccionamiento) en unidades  $\frac{\text{rads}^{1,538}}{\text{días}^{0,169}}$

Ventajas:

- Es aditivo
- Depende sólo de parámetros del fraccionamiento
- Dos tratamientos con igual TDF son radiobiológicamente equivalentes

Desventajas:

- Los valores de los exponentes son válidos solo para tejido conjuntivo.
- No tienen en cuenta la tasa de dosis.
- No es válido para menos de 4 fracciones

Factor DF (Factor de decaimiento)

Es un factor que estima la pérdida de eficiencia biológica de la primera parte de un tratamiento que ha sido interrumpido [16]

$$DF = \left[ \frac{T_1}{T_1 + T_i} \right]^{0,11} \quad (1.7)$$

donde:

$T_1$  : Tiempo en días de la primera parte del tratamiento.

$T_i$  : Tiempo en días de la interrupción

Primer periodo del tratamiento:  $TDF_1$

Interrupción: DF

Segundo periodo de tratamiento:  $TDF_2$

$$TDF_{Total} = DF \times TDF_1 + TDF_2 \quad (1.8)$$

Orton y Ellis en 1973 realizaron una mejora y depuración de este tipo de modelos en 1973, estableciendo lo que se conoce como modelo TDF (time, dose and fractionation). Dicho modelo considera que dos pautas terapéuticas son iguales, es decir, producen el mismo efecto, si el valor de un parámetro llamado TDF es el mismo. En general un TDF de 100 se corresponde con la dosis máxima de tolerancia de la piel y el tejido conectivo-vascular. Aunque el modelo matemático se caracterizaba por tratamiento radioterápico (tiempo, dosis y número de fracciones), sólo es útil para predecir los efectos del tratamiento sobre algunos tejidos. Análisis posteriores han determinado que los exponentes que emplean son, en general, más propios de los efectos agudos que de los crónicos. Al igual que ocurría con el modelo NSD, el TDF sólo es útil para un cierto rango de valores en las variables del tratamiento: Cuando intentamos calcular valores de tratamientos no convencionales los resultados son erróneos. Actualmente estos modelos ya no se utilizan, y han sido desplazados por aquellos que se deducen de las ecuaciones de supervivencia celular [3].

## **1. 2. Bases radiobiológicas de fraccionamiento en radioterapia**

### **1.2.1. Radiobiología y el tratamiento del cáncer**

La Radiobiología es la ciencia que estudia los fenómenos que suceden cuando un tejido vivo ha absorbido la energía cedida por las radiaciones ionizantes. Se podría definir como el estudio de los fenómenos que suceden en un tejido vivo que ha absorbido la energía depositada por las radiaciones ionizantes. Lesiones que se producen y mecanismos que tiene el organismo para compensar estas lesiones [26].

Como la interacción de la radiación en un átomo es probabilística, la posible lesión que produzca tendrá también carácter probabilístico y aunque el depósito de energía es un proceso físico que ocurre en un tiempo muy corto (del orden de  $10^{-17}$  s), el posible efecto biológico puede aparecer después de un periodo de latencia que suele ser de años.

Por el carácter probabilístico de la interacción, ésta no se realiza de forma selectiva sobre ninguna zona concreta de la célula. La lesión que producen las radiaciones ionizantes no es específica de la misma, idénticas lesiones se pueden producir por otras causas; de ahí la dificultad de discernir los efectos causados por las radiaciones ionizantes frente a otras causas.

La acción de las radiaciones ionizantes sobre la célula siempre es de tipo lesivo, siempre se produce un daño a la célula y nunca un beneficio. En determinadas circunstancias se busca dañar cierto tipo de células, como es el caso de la radioterapia antitumoral que persigue la destrucción de las células de los tumores malignos, por su mayor radiosensibilidad frente a las células sanas [26].

El núcleo celular es la estructura sensitiva de la célula. En el núcleo se almacena la información genética dentro de la molécula de ADN. De ningún modo quiere decir esto que fuera del núcleo no haya otras estructuras celulares sensibles a los efectos radioinducidos. Tal el caso de organelas vinculadas con el metabolismo aerobio, así como el sistema de endomembranas y la membrana celular.

La mayoría de las lesiones provocadas por la radiación son reparadas en un tiempo que a veces es de orden de minutos, pero hay otras que no se reparan. Algunas de las que no se reparan afectan a las moléculas del ADN y pueden dañar el material genético lo que puede provocar la muerte celular directa o la inhabilitación proliferativa de la célula a corto plazo, existen dos componentes fundamentales en el daño celular, uno reparable o letal y otro irreparable o subletal [1].

### **1.2.2. Radiobiología y su reseña Histórica**

En 1896 Henri Becquerel descubrió las propiedades perjudiciales de la radiactividad, tomando en cuenta las quemaduras que le produjo un frasco que contenía Ra226. Ese mismo año Clarence Madison Dally, se sometió a radiaciones que acabaron con su vida, era ayudante de Thomas Alva Edison, inventor del fluoroscopio [26].

Durante la exposición industrial realizada en 1896 en Nueva York, Clarence Madison Dally expuso, reiteradamente, sus manos al experimento presentado por él, consistente en un equipo de rayos X, cuyo objetivo era observar las sombras en el esqueleto humano.

Poco tiempo después las manos se le ulceraron, siéndole posteriormente amputadas. El cáncer contraído le fue progresando en su organismo y en 1904 acabó con su vida. Fue la primer víctima descrita por las radiaciones ionizantes [26].

En 1927 Müller descubrió en la *Drosophila* mutaciones inducidas por las radiaciones X.

Dos años más tarde Goldstein asociaría la alteración del desarrollo con la exposición a radiaciones ionizantes. Desde entonces se ha realizado numerosos estudios sobre las radiaciones ionizantes y sus efectos en el material biológico. Estudios epidemiológicos, como los resultados de las bombas de Hiroshima y Nagasaki, de niños irradiados intraútero, de adultos irradiados para el tratamiento de espondilitis anquilosante o bien para el carcinoma de tiroides, estudios en animales de diferentes especies y estudios in vitro, principalmente con ADN y linfocitos humanos, pudiendo haber demostrado el efecto mutagénico de las radiaciones ionizantes que al parecer es mayor in vitro que in vivo [27].

### **1.2.3. Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes**

A la hora de interpretar los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes podemos emplear dos enfoques distintos.

El primero consiste en estudiar las lesiones producidas a nivel del organismo y una vez caracterizadas correlacionarlas con cambios a nivel molecular.

El segundo se procede de forma inversa, una vez estudiadas las modificaciones a nivel molecular se intenta predecir lo que ocurrirá a nivel del organismo completo [27].

Cuando la radiación causa excitación o ionización en un sistema biológico, en particular en el nivel de moléculas críticas, la modificación de ese sistema es por acción directa de la energía entregada (efecto directo). Pero hay que considerar que los sistemas biológicos son sistemas esencialmente acuosos, de modo que la energía absorbida en ese volumen de agua generará moléculas intermediarias con gran reactividad química (radicales libres: R.), dando lugar a los mecanismos secundarios de daño (efectos indirectos), predominantes en las exposiciones a

radiación de baja transferencia lineal de energía (Bajo TLE). En el caso de radiación de Alto TLE, predominan los mecanismos directos [36].

El daño celular depende de que la radiación alcance varios “puntos sensibles” de la célula y es necesario de que sean alcanzados todos para producir la muerte celular. Las radiaciones que dan lugar a una gran densidad de ionizaciones (TLE alto), tienen más probabilidad de producir lesiones celulares de importancia. Por el contrario, cuando una radiación produce una escasa densidad de ionizaciones (TLE bajo), la probabilidad de que una célula reciba más de un impacto es mucho menor. La consecuencia es obvia: las radiaciones de TLE alto tienen una eficacia biológica relativa EBR superior a las de TLE bajo, es decir, producen más daño celular [14].

Una irradiación puede entrañar distintos tipos de lesiones según el componente de la molécula de ADN que ha alcanzado [36]:

#### **1.2.4. Las 5 R de la radioterapia**

Las 5 R de la radioterapia a tener en cuenta a la hora de calcular la dosis equivalente son:

##### **1.2.4.1. Reparación**

Los tumores son menos homogéneos en su comportamiento biológico que los tejidos normales. Actualmente, no hay evidencia experimental que sugiera que las células tumorales malignas sean más capaces de reparar el daño subletal que las células normales. De hecho, algunos estudios han sugerido que las células tumorales pueden tener una reparación reducida de la lesión subletal permitida por el fraccionamiento de la dosis, lo que debería ahorrarles a las células tumorales en la misma medida que a los tejidos de respuesta temprana, pero en menor medida que a los tejidos normales de respuesta tardía [17]. Existen dos componentes fundamentales en el daño celular: uno irreparable o letal y otro reparable o subletal. El primero provoca la muerte celular directa y el segundo puede ser reparado o puede provocar la muerte celular de forma diferida en posteriores acumulaciones de dosis. Se ha visto que la curva de supervivencia presenta dos componentes uno linealmente proporcional a la dosis de radiación  $\alpha$  y otro proporcional al cuadrado de la dosis  $\beta$ . Pues bien, la componente lineal se relaciona con el daño irreparable y la componente cuadrática con el daño reparable. Por consiguiente, aparece un efecto de reparación celular que trata de compensar ese daño [1]. La recuperación del daño subletal celular por mecanismos celulares intrínsecos. Se produce pocas horas después

de la irradiación. La reparación es la capacidad de recuperación de las lesiones subletales. Es mayor en los tejidos sanos; por lo que se protege al tejido normal con un régimen de tratamiento fraccionado [17]. El proceso de reparación de las lesiones subletales radioinducidas es un conjunto de mecanismos bioquímicos activos, que consumen energía, encaminados a la reconstrucción de las moléculas alteradas por la ionización [14]. Así, por ejemplo, en las curvas de supervivencia celular obtenidas mediante 2 fracciones de radiación, separadas por intervalos de tiempo variables, se comprueba que a medida que el tiempo transcurre y la reparación progresa, la eficacia de la segunda fracción disminuye (hay más supervivencia). Con experiencias de este tipo, utilizando células tumorales y sanas, se ha comprobado que es necesario un periodo de 2 horas entre ambas fracciones para que la reparación sea casi completa (el proceso de reparación tiene carácter exponencial) [14].

Cuando un tratamiento se administra en múltiples fracciones diarias, es importante conocer las características de reparación de los tejidos irradiados (tumorales y sanos). A este respecto han de tenerse en cuenta las siguientes conclusiones experimentales: [3]

- Los fenómenos de reparación son, en general, mucho más importantes para las reacciones tardías de los tejidos sanos que para las reacciones precoces de los tejidos sanos y la respuesta del tumor [3].
- Los tiempos medios de reparación,  $T_{1/2}$ , suponiendo un ritmo de reparación exponencial, adoptan valores entre 0,5 h y 2 h para la mayoría de los tejidos, independientemente de su cinética de proliferación (aunque algunos estudios hablan de valores más altos [27] ).
- Para datos de experimentación animal, y a las dosis por fracción usadas en regímenes multifraccionados, el daño a los tejidos normales aumenta mucho si el intervalo entre fracciones es menor de 6 h [3].

Los parámetros  $\frac{\alpha}{\beta}$  y  $T_{1/2}$  permiten cuantificar la capacidad de las células para reparar el daño subletal y la cinética de esa reparación. Para aplicar todos estos conocimientos en la práctica, se considera adoptar los valores del tiempo medio de reparación para cada tejido y efecto considerado tal como se muestra en la tabla 1.1 [3].

La importancia del efecto de la tasa de dosis depende de la capacidad de reparación de las células con que se experimente. Aquellas con una capacidad limitada manifestarán poco aumento en la supervivencia cuando se disminuye la tasa de dosis. Por el contrario, este efecto se hará patente en las células con gran capacidad de reparación [14].

Tabla 1.1. Tiempos medios de reparación celular para diversos tejidos en animales de experimentación y humanos [3].

Tejido	$T_{1/2}$ (h)
Hematopoyético	0,3
Yeyuno	0,45
Mucosa labial	0,8
Mucosa Oral	2,0 - 4,0 <sup>+</sup>
Piel (Efecto tardío)	0,4 – 3,5 <sup>+</sup>
Médula espinal	0,7 – 3,8
Recto	1,15
Telajeictasia de la piel*	3,8 [ 2,5 - 4,6 ] <sup>+</sup>
Espermatogénico	0,3 – 0,4
Colon	0,8
Epitelio lengua	0,75
Piel (Efecto agudo)	0,35 – 1,2 <sup>+</sup>
Pulmón	0,5 – 1,4
Riñon	1,0 - 2,1
Edema Laríngeo*	4,9 [ 3,2 - 6,4 ] <sup>+</sup>
Fibrosis subcutánea*	4,4 [ 3,8 - 4,9 ] <sup>+</sup>

<sup>+</sup> Datos obtenidos para humanos.

\*Tiempos de reparación estimados del programa CHART de cabeza y cuello.

Los intervalos de confianza se refieren al 95 %

Es importante destacar que, en ciertos casos, como el de médula espinal, el tiempo de reparación puede ser bastante grande. Algunos análisis indican que entre un 60% y un 80% del daño de la médula espinal puede ser reparado con un tiempo medio que esta entre 6 h y 8 h [29], lo que sugiere la necesidad de tomar precauciones cuando se diseñan esquemas de fraccionamiento que incluyen volúmenes grandes que afectan a estructuras importantes, como los tejidos nerviosos [3].

### 1.2.5.2. Redistribución

La irradiación de una población en el ciclo celular al ser distinta la sensibilidad en las distintas fases del ciclo produce indirectamente un grado de sincronización en la población (debido a la cinética propia de la población celular). Tras una fracción de irradiación, se sitúan más células en fase G<sub>2</sub> y M del ciclo celular, siendo más radiosensibles ante las siguientes fracciones. Por ejemplo, probablemente las células que sobrevivieron tras una irradiación se encontraban en una fase resistente del ciclo celular y en las próximas horas pasarán a una fase sensible. (base de algunos fraccionamientos) [16].

Las consecuencias que este fenómeno tiene para el fraccionamiento de la dosis en radioterapia son importantes. Cuando se irradia una población de células asincrónicas (hay células en todas las fases), el tratamiento da lugar a una destrucción selectiva predominante de las que se encuentran en fases sensibles. Al cabo de un tiempo variable para diferentes estirpes celulares, dado que dependen de la duración de su ciclo, una gran cantidad de células habrá progresado y se encontrará en fase sensible. La administración de otras dosis de radiación en este momento dará lugar a una elevada mortalidad celular [14].

### 1.2.5.3. Repoblación

Para describir el crecimiento de un tumor o de un tejido sano pueden emplearse diferentes modelos matemáticos. Entre ellos, el más utilizado es el modelo exponencial [3].

$$N(T) = N_0 \times e^{\left(\frac{\ln(2)}{T_D} T\right)} \quad (1.9)$$

Donde:

$T_D$  : Tiempo de duplicación de la población tumoral ó Tiempo en que la población celular dobla su número se mide en días [3].

$T$  : Tiempo total de tratamiento en días

$N_0$  : Número inicial de clonógenos

Existen otras posibilidades para elegir el modelo de crecimiento, entre ellas destaca el modelo de Gompertz [3]. En el presente trabajo se empleará el modelo exponencial.

La repoblación es un fenómeno homeostático desencadenado por la muerte celular. La proliferación aumenta el número de targets en un curso prolongado de radioterapia. Debido a la repoblación existe un aumento de número de divisiones celulares como mecanismo de compensación, siendo más importante en los tejidos y tumores de duplicación rápida. ( $T_D$  : pequeños) [16]

Aunque en las ecuaciones se ha escrito el tiempo de duplicación,  $T_D$ , existen varias opciones de elegir el parámetro que describe la proliferación en el modelo de isoeffecto que adoptamos aquí. La primera de ellas es el tiempo potencial de duplicación del volumen  $T_{pot}$ . Este indicador ignora la posible pérdida celular, que siempre se produce en un tumor o tejido sano, y que suele superar el 50 % de células resultantes de una división clonogénica. Además, aunque el concepto de  $T_{pot}$  no reviste dificultad, la metodología para su cálculo varía de unos centros de investigación a otros y produce inconsistencias en la intercomparación de resultados. Otras posibilidades consisten en tomar o bien el tiempo de duplicación de la población tumoral  $T_D$  O bien el tiempo de duración del ciclo celular  $T_C$ . Este último refleja solamente los aspectos reproductivos de la población, mientras que  $T_D$  tiene en cuenta todas las características del crecimiento, es decir tanto los procesos de pérdida celular como ganancia.  $T_{pot}$  es, por tanto, una medida de cinética celular intermedia entre  $T_C$  y  $T_D$  pues, aunque asume aspectos como la quiescencia y diferenciación, que dan lugar a las células que no contribuyen a la fracción de crecimiento, no tiene en cuenta la pérdida celular por procesos como exfoliación, metástasis, necrosis o apoptosis. De esta manera  $T_D$  será mayor o igual a  $T_{pot}$ , aunque en general, la determinación del primero es más compleja que la del segundo [3,25].

$$T_D \geq T_{pot} \quad (1.10)$$

$$T_D \geq T_{pot} \geq T_C \quad (1.11)$$

El crecimiento general de un tumor es el resultado de un equilibrio logrado entre la producción celular de la división y varios tipos de pérdida celular. En la mayoría de los casos, los tumores crecen mucho más lentamente de lo que se predeciría a partir del conocimiento del tiempo de ciclo de las células individuales y la fracción de crecimiento. La diferencia es el resultado de la pérdida celular. El alcance de la pérdida celular de un tumor se estima comparando la tasa de

producción de nuevas células con la tasa de crecimiento del tumor observada. La discrepancia proporciona una medida de la tasa de pérdida de células.

Si  $T_{\text{pot}}$  es el tiempo potencial de duplicación tumoral, calculado a partir del tiempo del ciclo celular y la fracción de crecimiento, y  $T_D$  es el tiempo real de duplicación del tumor, obtenido a partir de mediciones directas simples del diámetro de la masa tumoral, el factor de pérdida celular  $\emptyset$ , ha sido definido por Steel para ser [25]:

$$\emptyset = 1 - \frac{T_{\text{pot}}}{T_d} \quad (1.12)$$

El factor de pérdida de células representa la relación entre la tasa de pérdida de células y la tasa de producción de nuevas células. Expresa la pérdida de potencial de crecimiento por el tumor. Un factor de pérdida de células del 100%, por ejemplo, indica una constante de crecimiento o regresión [25].

Las células en los tumores se pueden perder de varias maneras:

- a) Muerte por nutrición inadecuada: a medida que el tumor sobrepasa su sistema vascular, la rápida proliferación celular cerca de los capilares empuja a otras células a regiones alejadas del suministro de sangre, en las cuales hay una concentración inadecuada de oxígeno y otros nutrientes. Estas células mueren, dando lugar a una zona necrótica que se agranda progresivamente [25].
- b) Apoptosis, o muerte celular programada: esta forma de muerte celular se manifiesta por la aparición de núcleos degenerados aislados alejados de las regiones de necrosis manifiesta [25].
- c) Muerte por ataque inmunológico [25].
- d) Metástasis, incluidos todos los procesos por los cuales las células tumorales se pierden en otras partes del cuerpo, como la diseminación a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático [25].
- e) Exfoliación, que no se aplicaría a la mayoría de los tumores modelo en animales experimentales, pero que podría ser un importante mecanismo de pérdida de células, por ejemplo, de carcinoma del tracto gastrointestinal, en el que el epitelio se renueva a un ritmo considerable [25].

Hay datos limitados sobre la importancia relativa de estos diferentes procesos en diferentes tipos de tumores, pero está claro que la muerte por nutrición inadecuada por ingreso en áreas necróticas es a menudo un factor importante [25].

En la tabla 1.2 los valores de  $T_{\text{pot}}$  analizados por estudios in vivo por Laing et al [30]. Como se puede ver, los tiempos potenciales de duplicación para tumores de cabeza y cuello, esófago pulmón y cérvix, tienen valores medios muy parecidos; sin embargo, existe una gran

variabilidad en el valor de  $T_{pot}$  de unos pacientes a otros, expresada por el coeficiente de variación (CV) [3].

Tabla 1.2. Resumen de los parámetros del tiempo potencial de duplicación,  $T_{pot}$ , en días, para los tumores estudiados en el Mount Vernon Hospital [30] . CV es coeficiente de variación [3].

<b>Grupo de tumores</b>	<b>Media (d)</b>	<b>Rango</b>	<b>CV</b>
Cabeza y cuello	6,4	1,8 – 67,8	101
Pulmón	7,3	1,4 – 132,0	167
Esófago	5,2	1,6 – 107,1	151
Cervix	4,5	2,9 – 15,8	61

#### **1.2.5.4. Reoxigenación**

Las células sobrevivientes pueden ser hipóxicas (resistentes a la radiación) pero luego de la radiación pueden oxigenarse y aumentar la radiosensibilidad [16]. El oxígeno ( $O_2$ ) tiene un importante efecto potenciador sobre la acción biológica de las radiaciones ionizantes en particular con radiaciones con bajo TLE. El efecto oxígeno se cuantifica mediante un coeficiente no dimensional denominado OER (Oxygen Enhancement Ratio). Es decir que el oxígeno opera como un radiosensibilizador. En anoxia, con radiación de bajo TLE es necesario multiplicar la dosis ( $D$ ) por un factor 2,5-3 para obtener el mismo efecto que en condiciones de normoxia [36]. Luego de la exposición a radiaciones ionizantes la proporción de células sobrevivientes, o tasa de supervivencia ( $S$ ) disminuye cuando la dosis total absorbida  $D$  aumenta. Las tasas de supervivencia dependerán de la dosis total absorbida  $D$ , del sistema celular estudiado, y de las condiciones de estudio [36].

El oxígeno es un requisito esencial para el metabolismo de las células de los mamíferos. Las células responden a la disminución de la presión de oxígeno induciendo respuestas con el objetivo de recuperar su biodisponibilidad y mantener el balance energético. La mayor parte de las respuestas fisiológicas a la hipoxia están mediadas por la activación de una familia de factores de transcripción llamados factores inducibles por hipoxia (FIH). Se ha demostrado que

los FIH regulan el factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV) producido por las células hipóxicas (como las que se encuentran en los tumores de crecimiento rápido) en un esfuerzo por incrementar el flujo sanguíneo local. Por ello se ha sugerido que los FIH. Un componente esencial de dicho mecanismo es el producto del gen supresor tumoral, vhl, lo que sugiere que la activación de los FIH puede contribuir no sólo a la progresión tumoral, sino a su génesis [18].

### **1.2.5.5. Radiosensibilidad**

Las células del organismo son las unidades biológicas básicas y, por tanto, las que sufren los efectos de la radiación. Su comportamiento frente a las radiaciones puede expresarse mediante los parámetros que caracterizan su curva de supervivencia en unas condiciones determinadas. Según éstos, podemos definir el concepto de radiosensibilidad y su inverso, la radioresistencia [14]. Las diferencias de sensibilidad frente a las radiaciones para diferentes estirpes celulares ya fueron observadas a principios de siglo, cuando se inició la utilización de los rayos X para el tratamiento de enfermedades. En aquel momento, los investigadores comprobaron que la irradiación parecía destruir selectivamente unas células, mientras que otras, aparentemente no sufrían las consecuencias del tratamiento [14]. Característica genética intrínseca de cada tumor dada por su estirpe celular [16]. Se pueden elegir muchos criterios biológicos para comparar la radiosensibilidad de poblaciones celulares distintas, pero probablemente el criterio más ampliamente utilizado es el de muerte celular, entendiendo como tal la pérdida de capacidad de proliferación de la célula. Una célula puede mantener sus funciones vitales y su aspecto morfológico y, sin embargo, considerarse como célula muerta si ha perdido su capacidad de división [14]. Poco después del descubrimiento de los rayos X por Roentgen, se observó que los mismos parecían destruir las células de las neoplasias malignas, sin dañar, permanentemente, a los tejidos sanos colindantes: efecto selectivo.

Así pues, la radiosensibilidad celular es un concepto relativo; dependerá de cada célula en particular. Diremos que una célula es radiosensible cuando se manifiesten algunos de los fenómenos descritos anteriormente. Una célula será radorresistente, cuando recibida la misma dosis que la anterior y no sufre ninguno de esos trastornos [37]. La radiosensibilidad se define como la mayor o menor afectación celular de los diferentes tejidos orgánicos por las radiaciones ionizantes. Desde 1906, se aceptan las leyes descritas por Bergonié y Tribondeau que afirman

que la radiación ionizante es más eficaz sobre las células que son activamente mitóticas, que no están diferenciadas y que tienen por delante un largo futuro de divisiones [37].

### 1.2.6. Relación dosis de supervivencia razón $\frac{\alpha}{\beta}$

Cuando la radiación se utiliza para tratar un tumor maligno, el programa de tratamiento de irradiación básica, consiste en la administración de una dosis total absorbida “D” dividido en “n” fracciones con una dosis por fracción “d” que generalmente se administran a una frecuencia predeterminada (generalmente 5 fracciones por semana), durante un periodo de tiempo “T”. En la respuesta a la irradiación los tumores sufren mayor o menor grado de muerte celular. A veces la reducción de la población clonogénica del tumor alcanzada por la radiación es suficiente para el control del tumor. En otro caso la despoblación clonogénica inducida por irradiación es insuficiente, y el tumor persiste o reaparece después de un periodo variable de remisión. Durante muchos años las investigaciones radiobiológicas, han sido preferentemente centradas en investigaciones cuantitativas entre la radiación y el control del tumor. En este proceso se ha prestado especial atención a la identificación de las relaciones entre los parámetros básicos de la radiación: El tiempo, la dosis y el fraccionamiento [17]. De acuerdo con la hipótesis del modelo lineal cuadrático de la supervivencia, el efecto “E” de un tumor maligno de acuerdo con un programa de irradiación, sobre la base de “n” fracciones de “d” dosis por fracción (suponiendo que la repoblación tumoral está ausente en el tratamiento y que el tiempo entre sesiones es el suficiente para el tejido sano pueda reparar el daño subletal) está definido por las siguientes ecuaciones:

$$E = -\ln(\text{FS}) = \alpha nd + \beta nd^2 = n \times d \times (\alpha + \beta d) \quad (1.13)$$

$$\text{FS} = e^{-n \times d \times (\alpha + \beta d)} \quad (1.14)$$

donde:

E : El efecto de un tumor maligno de acuerdo a un programa de irradiación

FS : Fracción de supervivencia

$$\text{DBE} = \frac{E}{\alpha} = n \times d \left( 1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}} \right) \quad (1.15)$$

donde:

$\frac{E}{\alpha}$  : Dosis biológica efectiva o Dosis biológica equivalente en Gy

$n \times d$  : Dosis total absorbida en Gy

$1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}}$  : Eficacia relativa

DBE : Dosis Biológica Equivalente en Gy

$\alpha$  : Coeficiente lineal del daño letal (1/Gy)

$\beta$  : Coeficiente cuadrático del daño subletal (1/Gy<sup>2</sup>)

En la ecuación (1.15). La razón  $\frac{\alpha}{\beta}$  tiene las dimensiones de dosis y es la dosis en la que las componentes lineal y cuadrática de muerte celular son iguales [19]. El valor  $\frac{\alpha}{\beta}$  es muy variable entre los tejidos como se puede observar en la tabla 1.3.

Tabla 1.3. Valores representativos de  $\frac{\alpha}{\beta}$  para tumores y tejidos normales en humanos [17].

Tipos de tejidos	Razón $\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)$ (+- 95 % CI)
<b>Tejidos normales de respuesta temprana</b>	
Piel (eritema)	10,6 (1,8 ; 22,8)
Piel (descamación)	11,2 (8,5 ; 17,6)
Pulmón (neumonitis)	>8,8
Mucosa Oral (mucositis)	10,8 (5,8 ; 18)
<b>Tejidos normales de respuesta tardía</b>	
Piel (telangiectasia)	2,7 (-0,1 ; 8,1)
Piel (fibrosis)	1,7 (0,6 ; 3,0)
Pulmon (atelectasia, fibrosis)	<3,8
Intestino (perforación, estenosis)	3,9 (2,2 ; 8,0)
Médula espinal (mielopathy)	<3,3
Cartilago o hueso (necrosis)	4,5 (3,4 ; 10,6)
Nervio (brachial pleoxopathy)	(1,6 ; 3,5)
<b>Tumores</b>	
Nasofaringe	16 (-11 ; 43)
De las cuerdas vocales	13
Orofaringe	16
Amígdala	>7,2
Pulmón (carcinoma de células escamosas)	50-90

Cerviz o cuello del útero (carcinoma de células escamosas)	>13,9
Piel (carcinoma de células escamosas)	8,5 (4,5 ; 11,3)
Piel (melanoma)	0,6 (-1,1 ; 2,5)
Liposarcoma	0,4 (-1,4 ; 5,4)

Como se puede observar en la tabla 1.3. la respuesta a la radiación de los primeros que correspondieron a tejidos normales y a tumores varía considerablemente [19]. Como se puede observar en la figura 1.1. la razón  $\frac{\alpha}{\beta}$  es la dosis en la que las componentes lineal y cuadrática son iguales, además la razón  $\frac{\alpha}{\beta}$ , tiene la dimensión de dosis.

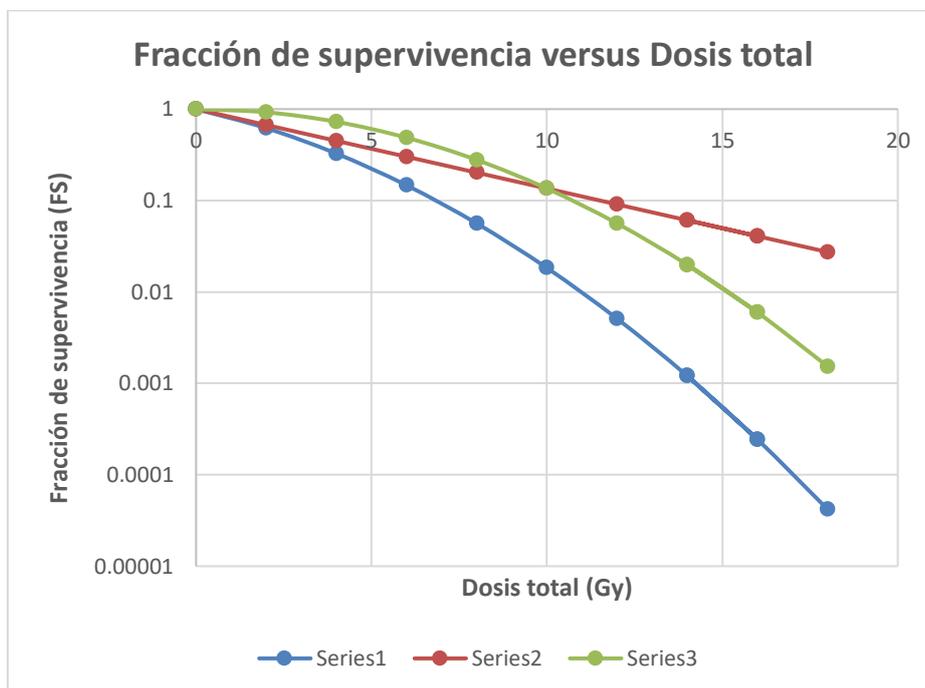


Figura 1.1. Fracción de supervivencia versus dosis total con una sola fracción aplicada, la serie 1 corresponde a la gráfica de fracción de supervivencia versus dosis total, considerando la componente lineal y la componente cuadrática de un tejido de respuesta aguda  $\frac{\alpha}{\beta} = 10,0 \text{ Gy}$ ,  $\alpha = 0,2 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $\beta = 0,02 \text{ Gy}^{-2}$ ; la serie 2 corresponde la gráfica de fracción de supervivencia versus dosis total, considerando sólo la componente lineal y la serie 3 considerando sólo la componente cuadrática.

### 1.2.7. Tiempo total de tratamiento y la dosis biológica efectiva

A diferencia de los modelos propuestos por Strandqvist and Ellis; la ecuación de isoeffecto DBE no incluye el tiempo de irradiación en el tratamiento, porque la proliferación celular en tejidos de reacciones tardías es lenta o ausente. El factor de tiempo para estos tejidos es y debe ser cero. En contraste, porque los tumores y los tejidos de reacciones agudas dependerá de células que proliferan rápidamente un factor tiempo exponencial necesario  $e^{\gamma T}$  debería ser introducido en la ecuación de isoeffecto DBE, este factor tiempo trabaja en una dirección inversa a los efectos de muerte celular de irradiación. Así para tejidos de respuesta temprana y para tumores malignos. Se tienen las siguientes ecuaciones [19].

$$FS = e^{-E} = e^{-((\alpha \times d + \beta \times d^2) \times n - \gamma \times T)} \quad (1.16)$$

$$E = -\ln(FS) = n \times d(\alpha + \beta \times d) - \gamma \times T \quad (1.17)$$

$$DBE = \frac{E}{\alpha} = n \times d \left( 1 + \frac{d}{\alpha} \right) - \frac{\gamma}{\alpha} \times T \quad (1.18)$$

donde:

$T$  : Tiempo total de tratamiento en días

$\gamma$  : Coeficiente de proliferación del tumor o tejido normal en días<sup>-1</sup>

DBE : Dosis biológica efectiva o Dosis biológica equivalente en Gy

$$DBE = \frac{E}{\alpha} = n \times d \left( 1 + \frac{d}{\alpha} \right) - \frac{\gamma}{\alpha} \times (T - T_k) \quad (1.19)$$

donde:

$T_k$  : Es el tiempo en que comienza la proliferación después de iniciada la irradiación en días

$$\gamma = \frac{\ln 2}{T_{pot}} \quad (1.20)$$

$T_{pot}$  : Tiempo potencial de duplicación del tumor en días

En estas condiciones el isoeffecto DBE está dado por:

$$DBE = \frac{E}{\alpha} = n \times d \left( 1 + \frac{d}{\alpha} \right) - \left( \frac{\ln(2) \times (T - T_k)}{\alpha \times T_{pot}} \right) \quad (1.21)$$

En esta es la ecuación lineal cuadrática con el factor tiempo, que permite considerar la proliferación [19]. Partiendo del modelo de supervivencia lineal cuadrático, e incluyendo la reparación incompleta y la repoblación y suponiendo el modelo de crecimiento exponencial durante un esquema fraccionado de radioterapia, la ecuación para la dosis biológica equivalente (DBE) está dada por [3]:

$$DBE = \frac{E}{\alpha} = n \times d \left( 1 + \frac{d}{\alpha} + h_m \frac{d}{\alpha} \right) - \frac{\gamma}{\alpha} \times T \quad (1.22)$$

Donde:

$h_m$  : Es el factor de reparación incompleta para m fracciones diarias

### 1. 3. El modelo lineal cuadrático

Cuando se estudia cualquier fenómeno en la naturaleza siempre el primer paso consiste en abordar el problema desde un punto de vista cualitativo, es decir, básicamente intentar comprender las leyes que lo rigen, su funcionamiento y conocer las variables de las que depende. Inmediatamente surge la cuestión de conocerlo cuantitativamente y determinar el peso que cada una de esas variables tiene en el proceso global e intentar modelarlo de forma controlada. Es claro que hay situaciones donde ni siquiera abordar el problema desde el punto de vista cualitativo se desarrolla adecuadamente y por supuesto ni el enfoque cuantitativo, al menos de forma satisfactoria. Afortunadamente no siempre ésta es la situación [1].

De una forma general se puede considerar que un modelo matemático tiende a ser una expresión explícita que, dentro de un entorno de acción, modela relativamente bien el fenómeno que se está estudiando. Esto permite cuantificarlo con una determinada precisión. Un buen modelo debe recoger adecuadamente las dependencias del fenómeno respecto a una serie de variables, pero también debe permitir un manejo matemático ágil. En consecuencia, debe existir un equilibrio entre aproximación real y complejidad de manejo [1].

El problema visto desde un punto de vista cualitativo. Se tiene que una lesión neoplásica puede considerarse como un crecimiento celular no controlado caracterizado por una desorganización

estructural de tejido con capacidad de invasión local y a distancia. El efecto que puede provocar una lesión no controlada de este tipo es bien conocido y existen terapias que abordan el problema. Una de ellas es la Radioterapia que pretende provocar tras la irradiación daño molecular a nivel celular y evitar así la proliferación incontrolada con capacidad invasiva. El objetivo por consiguiente será la muerte celular tumoral, manteniendo un nivel de daño razonable a las células sanas circundantes. De esta manera se lograría el control local de la enfermedad sin complicación. Esta muerte celular debe cuantificarse y una manera de poder hacerlo es mediante curvas de supervivencia que no son más que una forma de representar la respuesta celular a la radiación, en definitiva, un tipo de relación dosis-respuesta. La situación ideal sería disponer de este tipo de curvas para cada tumor y para cada esquema de irradiación. La situación real no es ésta. Actualmente la forma habitual de obtener las curvas de supervivencia celular es mediante los ensayos clonogénicos que consisten en “sembrar” un determinado número de conjuntos de células e irradiarlos de forma controlada con un esquema previamente definido. Posteriormente y por determinados procedimientos se cuantifican las supervivientes. Evidentemente se trata de un proceso muy delicado y complejo de valorar puesto que la respuesta celular dependerá de muchos factores, por ejemplo, de condiciones medioambientales, estructuras de las colonias, fases del ciclo celular, etc [1]. En el modelo lineal cuadrático. Luego de la exposición a radiaciones ionizantes la proporción de células supervivientes, la tasa de supervivencia o fracción de supervivencia celular (FS) disminuye cuando la dosis total “ $D$ ” aumenta. Las tasas de supervivencia dependerán de la dosis total, del sistema celular estudiado, y de las condiciones de estudio.

Para radiaciones fuertemente ionizantes (alto TLE), la curva dosis-respuestas puede ser exponencial, o lo que es lo mismo, lineal en escala semilogarítmica. Las curvas pueden ser caracterizadas básicamente por la pendiente, y por la Dosis de inactivación media ( $D_0$ ) necesaria para reducir la supervivencia al 37 %. (Figura 1.2.)

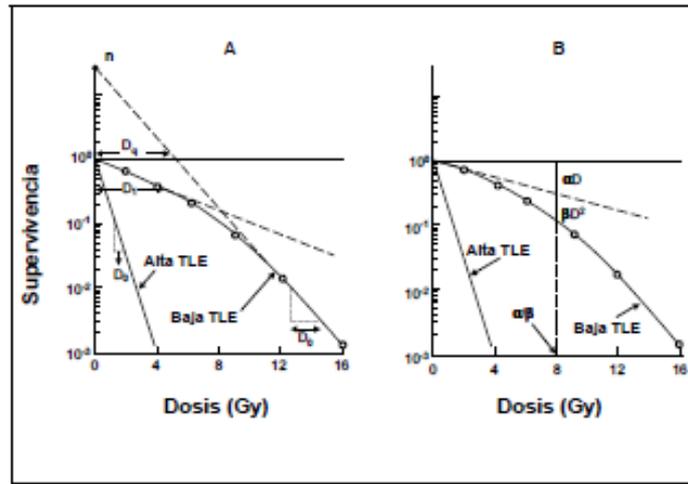


Figura 1.2. Células sobrevivientes en relación a la dosis depositada [36].

El mejor modelo que describe estas curvas de supervivencia celular es el modelo lineal cuadrático. Además, dentro de sus parámetros tenemos a los coeficientes lineal y cuadrático; que son representativos de cada tipo de tejido sano o tumor. Con la aplicación del modelo lineal cuadrático al análisis de resultados clínicos, se ha generado una colección suficiente de datos experimentales para el coeficiente  $\frac{\alpha}{\beta}$  de diferentes tejidos, tumorales y sanos. Sin embargo, el conocimiento de los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  plantea mayores dificultades, ya que no pueden ser obtenidos de análisis in situ evaluando la dosis isoelectiva de diferentes esquemas terapéuticos.

Los valores de  $\frac{\alpha}{\beta}$  suelen ser grandes para los tumores salvo raras excepciones (melanoma y liposarcoma) y para las reacciones precoces de los tejidos sanos; un valor orientativo entre 10 y 15 Gy es adecuado en gran variedad de situaciones. Para las reacciones tardías del tejido sano, el valor de  $\frac{\alpha}{\beta}$  es pequeños, unos 2 Gy. Por consiguiente, el efecto de la dosis por fracción y de la reparación entre fracciones consecutivas es especialmente importante para la respuesta tardía de los tejidos sanos, pero influye mucho menos en la respuesta del tumor y las reacciones precoces del tejido sano [3].

El bioefecto de la dosis en el modelo lineal cuadrático puede ser representado por la extrapolación de la respuesta de la dosis (ERD), que se refiere a veces como la dosis biológica efectiva o dosis biológica equivalente (DBE), especialmente cuando el factor tiempo se incorpora para tener en cuenta la repoblación. “Extrapolado” significa “a la menor tasa de

dosis”, para que todos los daños reparables hayan sido reparados. La ecuación general para DBE es:

$$DBE = \frac{-\ln(FS)}{\alpha} = n \times R \times t \left( 1 + G \times \frac{R \times t}{\beta} \right) - k \times T \quad (1.23)$$

$$k = \frac{\gamma}{\alpha} \quad (1.24)$$

donde:

FS : Fracción de supervivencia

n : Número de fracciones (ya sea HDR o LDR)

HDR : Braquiterapia de alta tasa

LDR : Braquiterapia de baja tasa

R : Tasa de dosis (en Gy/h)

t : Tiempo por cada fracción (en horas) y

T : Tiempo total de tratamiento es el tiempo total disponible para la repoblación (generalmente en días)

G : Tasa de reparación del daño subletal

$\gamma$  : Coeficiente de proliferación del tumor o tejido normal en días<sup>-1</sup>

k : Factor de regeneración tisular en Gy/día

Si

$$d = R \times t \quad (1.25)$$

$$DBE = \frac{-\ln(FS)}{\alpha} = n \times d \left( 1 + G \times \frac{d}{\beta} \right) - k \times T \quad (1.26)$$

Los parámetros de la ecuación,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $G$  y  $k$ , son todos parámetros de un tejido específico, en el nivel celular  $G$  se refiere a la tasa de reparación del daño subletal,  $\alpha$  y  $\beta$  determina la forma de la curva de la supervivencia celular y  $k$  (generalmente en Gy/días) se refiere a la compensación de dosis diaria, necesaria para combatir cualquier repoblación concurrente.

Específicamente  $G$  es una función del tiempo de irradiación, la tasa de dosis y la tasa de reparación celular y en su caso, el tiempo entre las fracciones;  $\alpha$  representa la “pendiente inicial de la curva” de la supervivencia de las células y  $\beta$  define su “curvatura”. El parámetro  $\frac{\alpha}{\beta}$  es la dosis en (Gy) en la que el parámetro  $\alpha$  y  $\beta$  de los componentes celulares de la escala logarítmica son iguales. Finalmente  $k$  es una función del tiempo de duplicación de las células clonogénicas  $T_{pot}$  y está dada por:

$$k = \frac{\ln 2}{\alpha \times T_{pot}} \quad (1.27)$$

Los valores típicos utilizados para  $\frac{\alpha}{\beta}$  son del orden de 1-4 Gy para tejidos normales de respuesta tardía, y 5-20 Gy para tumores o tejidos de respuesta temprana o aguda. Sin embargo hay que destacar, que existe gran variabilidad en estos y otros parámetros radiobiológicos discutidos aquí, que ningún valor del parámetro puede ser a priori “correcto”, para un caso concreto. Los valores de  $k$  varían desde cerca a cero, para reacciones tardías, hasta 0,6 Gy/día para tumores. Sin embargo, a veces una repoblación bifásica parece ocurrir en la repoblación, es lenta en un principio, hasta un cierto tiempo  $T_0$ , normalmente 2-4 semanas, después de lo cual se acelera. Por lo tanto para  $T \leq T_0$   $k$  es pequeño (o cero) y para  $T > T_0$ ,  $k$  es mayor. El valor de  $G$  es altamente dependiente de las condiciones de irradiación, especialmente con respecto a la tasa de dosis y el tiempo. Por ejemplo,  $G=0$  para duraciones muy largas (es decir bajas tasas de dosis) y  $G=1$  para alta tasas de dosis, como se muestra en la siguiente ecuación para una gran variedad de aplicaciones [20].

En 1995 se publicó en primer trabajo incluyendo reoxigenación y redistribución; el trabajo fue hecho por Brenner D. J., et al., A Convenient Extensión of the Linear-Quadrático Model to include Redistribution and Reoxygenation. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 32 : 379-390, 1995 [21].

$$DBE = n \times d \left( 1 + G \times \frac{R \times t}{\beta} \right) - (k_{in} \times T_0 + k_{fin} \times (T - T_0)) + F_{Reo} + F_{Red} \quad (1.28)$$

### 1.3.1. Modelo lineal cuadrático para radioterapia externa o Teleterapia (RTH)

De la ecuación (1.23) se considera para RTH  $G=1$ . [20]. Luego tenemos

$$DBE = \frac{-\ln(FS)}{\alpha} = n \times d \left( 1 + \frac{d}{\alpha} \right) - k \times T \quad (1.29)$$

donde:

RTH : Teleterapia

FS : Fracción de supervivencia

#### 1.3.1.1. Modelo lineal cuadrático para radioterapia externa o Teleterapia (RTH)-Tratamiento hiperfraccionado.

Partiendo de la ecuación (1.22) de la dosis biológica equivalente

$$DBE = \frac{E}{\alpha} = n \times d \times \left( 1 + \frac{d}{\alpha} + h_m \times \frac{d}{\alpha} \right) - k \times T \quad (1.30)$$

donde:

DBE : Dosis biológica equivalente (Gy)

$n$  : Número de fracciones del tratamiento

$d$  : Dosis por cada fracción (Gy/fracción)

$\alpha$  : Coeficiente lineal del daño letal (1/Gy)

$\beta$  : Coeficiente cuadrático del daño subletal (1/Gy<sup>2</sup>)

$k$  : Factor de regeneración tisular en (Gy/día)

$T$  : Tiempo total del tratamiento (días)

$h_m$  : Factor de reparación incompleta para  $m$  fracciones diarias

$$h_m(\theta) = \frac{2\theta}{m(1-\theta)} \times \left( m - \frac{1-\theta^m}{1-\theta} \right) \quad (1.31)$$

La ecuación (1.31) describe el factor de reparación incompleta para  $m$  fracciones diarias [1,3]

Donde  $\theta$ , está dado por:

$$\theta = e^{-\frac{\ln(2)}{T_{1/2}} \times T_{\text{fracciones}}} \quad (1.32)$$

Donde:

$T_{1/2}$                       Tiempo medio de reparación del daño subletal en horas

$T_{\text{fracciones}}$               Tiempo entre fracciones en horas

Utilizando la ecuación (1.31), tendríamos que:

$$h_1(\theta) = 0 \quad (1.33)$$

$$h_2(\theta) = \theta \quad (1.34)$$

$$h_3(\theta) = \frac{2}{3} \theta \times (2 + \theta) \quad (1.35)$$

$$h_4(\theta) = \frac{\theta}{2} \times (3 + 2 \times \theta + \theta^2) \quad (1.36)$$

#### 1. 4. Células clonogénicas y probabilidad de cura tumoral (PCT)

Se entiende como células clonogénicas a aquellas capaces de regenerar el tumor. Se utiliza esto para calcular la probabilidad de control tumoral [22]. La probabilidad de control tumoral PCT se define como la probabilidad de no tener ninguna célula clonogénica sobreviviendo en el tumor al final de la radioterapia [22]. Decimos que un tumor ha sido controlado localmente si no existen evidencias clínicas de su presencia un determinado instante posterior a la finalización de la terapia. Esta definición clásica de control tumoral depende del nivel de detección de la enfermedad; ello hace posible que un tumor inicialmente controlado, se haga detectable y, por tanto, no controlado, tras un lapso más o menos largo. Este fenómeno se llama recidiva [3].

La recidiva es posible en tanto que se produzca la permanencia de clonógenos tumorales en la región irradiada una vez finalizado el tratamiento. Por tanto, la definición teórica de control tumoral ha de enunciarse en términos de la supervivencia de clonógenos en la zona tratada: se produce control local si, tras el tratamiento, no sobrevive ningún clonógeno tumoral [3]. Luego la idea de un control clínico de un determinado tumor, cuando la supervivencia de las células clonogénicas se reducen a cero. Como se sabe la probabilidad se define como:

$$p = \frac{n_f}{n_t} \quad (1.40)$$

donde:

$p$  : Probabilidad

$n_f$  : Casos favorables

$n_t$  : Casos totales o posibles

Por ejemplo, si consideramos una distribución binomial, es decir una distribución probabilística discreta que mide el número de éxitos en secuencia de  $N$  ensayos de Bernoulli independientes entre sí, con una probabilidad fija  $p$  de ocurrencia del éxito entre los ensayos.

En un experimento de Bernoulli solo considera el éxito con una probabilidad de ocurrencia  $p$  y con una probabilidad de  $q = 1 - p$ , al fracaso. Cuando el experimento se repite:

La siguiente función de probabilidad

$$f(x) = \binom{N}{x} p^x (1 - p)^{N-x} \quad (1.41)$$

donde:

$N$  : Número de experimentos

$p$  : Probabilidad

$x$  : Es la variable que mide el número de éxitos que se han producido en  $N$  experimentos

$$\binom{N}{x} = \frac{N!}{x!(N-x)!} \quad (1.42)$$

donde:

$\binom{N}{x}$  : Son las combinaciones de  $N$  en  $x$  ( $N$  elementos tomados de  $x$  en  $x$ )

$$q = 1 - p \quad (1.43)$$

donde:

$q$  : probabilidad de fracaso o probabilidad de muerte celular

Luego considerando la distribución binomial la probabilidad de tener cero células cancerígenas, la expresión para la función de probabilidad binomial estaría dada por:

$$\begin{aligned} \text{PCT} = f(0) &= \frac{N!}{0!(N-0)!} p^0 (1-p)^{N-0} \\ \text{PCT} = f(0) &= (1-p)^N \end{aligned} \quad (1.44)$$

A esta ecuación se le conoce como probabilidad de control tumoral PCT [34].

El problema de supervivencia celular sometida a un esquema de radiación ionizante puede considerarse como un experimento en el que las partículas ionizantes interaccionan con células. Se puede concluir: En cada interacción sólo cabe la posibilidad de dos resultados, supervivencia o su contrario, muerte celular. El resultado obtenido en cada interacción es independiente de los obtenidos anteriormente. La probabilidad del suceso supervivencia celular se puede considerar constante, se puede representar por “p”, no varía de una prueba a otra. De esta forma la probabilidad de muerte celular es “q”; cualquier experimento que siga estas características; sigue el modelo de distribución binomial [1]. Considerando que la repoblación sigue la ley de crecimiento de Malthus [24].

$$\frac{dN}{dt} = \lambda N_i \quad (1.45)$$

donde:

$N(t)$  : Población de células observadas en el tiempo  $t$ .

$\lambda$  : Razón de reproducción celular por unidad de tiempo.

Despreciando la muerte celular que pudiera ocurrir.

Tendríamos de solución:

$$N(t) = N_0 e^{\lambda t} \quad (1.46)$$

donde:

$N_0$  : Es la población inicial de células.

Luego considerando la repoblación. La probabilidad de control tumoral estaría dada por:

$$PCT = f(0) = (1 - p)^{N_0 e^{\lambda t}} \quad (1.47)$$

Probabilidad de no tener células cancerígenas o Probabilidad de control tumoral (PCT)

Luego de la función de probabilidad de la distribución de función binomial, dada en la ecuación (1.48)

Se puede aproximar la distribución binomial

$$f(x) = \frac{N_0!}{x!(N_0-x)!} p^x(1-p)^{N_0-x} \quad (1.48)$$

Para el caso  $p \ll 1$  y  $x \ll N_0$ ; es decir si el número inicial de clonógenos  $N_0$  es muy grande y la probabilidad de éxito  $p$  es muy pequeña la distribución binomial se puede aproximar a una distribución de Poisson

$$(1-p)^{N_0-x} \sim e^{-N_0 p} \quad (1.49)$$

$$\frac{N_0!}{(N_0-x)!} \sim N_0^x \quad (1.50)$$

El valor esperado o la media en una distribución binomial es  $N_0 p$ . Si  $N_0$  tiende al infinito y  $p$  es tal que el producto entre ambos parámetros tiende a  $N_s$  que viene a ser el valor esperado o la media, entonces la distribución de la variable aleatoria binomial tiende a una distribución de Poisson de parámetro  $N_s$ .

$$F(x) = \frac{N_s^x}{x!} e^{-N_s} \quad (1.51)$$

$$N_s = N_0 \times p \quad (1.52)$$

$$N_s = N_0 \times (SD) \quad (1.53)$$

donde:

$N_s$  : Es el número de células sobrevivientes

$N_0$  : Número inicial de células clonogénicas

$SD$  : Fracción de células sobrevivientes después de una dosis homogénea  $D$ .

Luego para  $x = 0$  se tiene la Probabilidad de no tener células clonogénicas o también llamada probabilidad de control tumoral. (TCP)

$$PCT = F(0) = e^{-N_0 \times (SD)} \quad (1.54)$$

Si son varias dosis homogéneas dadas en número de fracciones  $n$ , se tendrá:

$$PCT = e^{-N_0 \times (SD)^n} \quad (1.55)$$

Además, considerando

$$(SD)^n = FS \quad (1.56)$$

donde:

$N_0$  : Es el número inicial de células clonogénicas.

FS : Fracción de supervivencia celular.

n : Número de fracciones.

Utilizando el modelo lineal cuadrático, para calcular la Fracción de supervivencia celular. De la ecuación (1.14) y (1.15) , tenemos que:

La fracción de supervivencia está dada por

$$FS = e^{-\alpha \times DBE} \quad (1.57)$$

Luego la probabilidad de control tumoral en función del modelo lineal cuadrático se define por:

$$PCT = e^{-N_0 \times e^{-\alpha \times DBE}} \quad (1.58)$$

Su valor estará comprendido entre cero y uno [34].

Para el cálculo de número de clonógenos tenemos que:

$$N_0 = 0,3 \times \rho \times V \times 2^{\frac{T}{T_{DF}}} \quad (1.59)$$

donde:

$N_0$  : Es el número de clonógenos

$T_{DF}$  : Tiempo de duplicación efectivo

$\rho$  : Densidad clonogénica en células/cm<sup>3</sup>

$V$  : Volumen tumoral cm<sup>3</sup>

$T$  : Tiempo total del tratamiento en días

Generalmente se asume que la densidad de células tumorales se sitúa en torno a  $10^7$  a  $10^9$  células/cm<sup>3</sup>. De las que sólo una parte (fraccionamiento de crecimiento tumoral) serán clonogénicas [25]. Este número se considera entre el (30-40)% , según [3] , para modelos de crecimiento exponencial, consideran el tiempo de duplicación  $T_D$  en lugar del tiempo de duplicación efectivo.

# CAPÍTULO 2

## Metodología

### 2.1. Cálculos realizados

Se realizaron los siguientes cálculos, para realizar cambios de esquemas de tratamientos:

#### 2.1.1. RTH a RTH

##### 2.1.1.1. Opción número de fracciones:

En esta opción se calcula el número de fracciones en el esquema de tratamiento equivalente, cuando ambos tratamientos son de una fracción por día, sabiendo la dosis por fracción que se quiere suministrar en el nuevo esquema. Considerando la ecuación (1.29)

Igualando las dosis biológicas equivalentes, para tener el mismo efecto radiobiológico sobre el tumor. El número de fracciones equivalentes estaría dado por:

$$n_2 = \frac{n_1 d_1 \left( 1 + \frac{d_1}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_1} \right) - k_1 T_1 + k_2 T_2}{d_2 \left( 1 + \frac{d_2}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_2} \right)} \quad (2.1)$$

##### 2.1.1.2. Opción dosis por fracción:

En esta opción se calcula la dosis por fracción en el esquema de tratamiento equivalente, cuando en ambos tratamientos son de 1 fracción por día, sabiendo el número de fracciones que se quiere suministrar en el nuevo esquema. Considerando la ecuación (1.29)

Igualando las dosis biológicas equivalentes, para tener el mismo efecto radiobiológico sobre el tumor. La dosis por fracción equivalente estaría dada por:

$$d_2 = \frac{-n_2 \times \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_2 \pm \sqrt{n_2^2 \times \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_2^2 + 4 \times n_2 \times \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_2 \left[ n_1 \times d_1 + \frac{n_1 \times d_1^2}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_1} - k_1 \times T_1 + k_2 \times T_2 \right]}}{2 \times n_2} \quad (2.2)$$

### 2.1.1.3. Opción error en la dosis por fracción

Cuando se está siguiendo un esquema de tratamiento y ocurre un error al suministrar la dosis ya sea que se ha tenido un incidente imprevisto o un error de calibración del equipo o un error del paciente o del personal.

Dentro de lo posible, siempre que no se haya excedido el BED prescrito, se puede hacer una compensación de tratamiento debido a un error en la dosis por fracción

De la ecuación (1.29)

Esquema prescrito  $DBE = n \times d \left( 1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}} \right) - k \times T$

La dosis equivalente, avanzada antes de error:  $DBE_1 = n_1 \times d \left( 1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}} \right) - k \times T_1$

Esquema con error  $DBE_2 = n_2 \times d \times \left( 1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}} \right) - k \times T_2$

Luego ya que las dosis equivalentes son aditivas, la dosis equivalente por compensar sería:

$$DBE_3 = DBE - DBE_1 - DBE_2$$

El número de fracciones se obtendría por la siguiente expresión:

$$n_3 = \frac{DBE_3 + kT_3}{d \left( 1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}} \right)} \quad (2.3)$$

#### 2.1.1.4. Opción cambio de esquema:

Esta opción te permite cambiar de un esquema de tratamiento, considerando el factor de repoblación  $k$  y el tiempo total de tratamiento, a otro esquema pudiendo variar la dosis por fracción o el número de fracciones y observando la dosis biológica equivalente; de esta manera se puede escoger el tratamiento equivalente que tenga los mismos efectos radiobiológicos. También con esta opción se pueden comparar tratamientos convencionales con tratamientos hiperfraccionados o hipofraccionados. Utilizando la ecuación (1.30).

Esquema prescrito

$$DBE_1 = n_1 d_1 \left( 1 + \frac{d_1}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_1} + h_{m_1} \frac{d_1}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_1} \right) - k_1 T_1 \quad (2.4)$$

Esquema equivalente

$$DBE_2 = n_2 d_2 \left( 1 + \frac{d_2}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_2} + h_{m_2} \frac{d_2}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_2} \right) - k_2 T_2 \quad (2.5)$$

Los valores de  $h_m$ , los obtenemos a partir de las ecuaciones (1.31) y (1.32)

Si el tratamiento es hiperfraccionado los valores están dados por las ecuaciones (1.34) y (1.35)

#### 2.1.1.5. Opción interrupción de tratamiento

Calculando el DBE previsto, con la dosis por fracción y el número de fracciones previstas.

Usando la ecuación (1.26) y calculando el DBE<sub>1</sub> con el número de fracciones avanzadas

$$DBE_1 = \frac{-\ln(FS)}{\alpha} = n_1 \times d \left( 1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}} \right) - k \times T_1 \quad (2.6)$$

donde:

$n_1$  : Es el número de fracciones antes de interrupción

$T_1$  : Es el tiempo de tratamiento antes de interrupción en días

Calculando la probabilidad de control tumoral producida por  $DBE_1$  y la llamo  $PCT_1$

$$PCT_1 = e^{-N_0 \times e^{-\alpha DBE_1}} \quad (2.7)$$

Utilizando la ecuación (1.59) y reemplazándola en la ecuación (2.7) se obtiene:

$$PCT_1 = e^{-0,3 \times \rho \times V \times 2^{\frac{T}{T_d}} \times e^{-\alpha DBE_1}} \quad (2.8)$$

Se sabe que el incremento del volumen está relacionado con el tiempo promedio de duplicación celular en días, (en este caso como no estamos considerando muerte celular en el crecimiento celular el tiempo promedio de duplicación lo podemos tomar como  $T_{pot}$ ); y el tiempo en el que se interrumpe el tratamiento lo llamaremos  $T_{parada}$ . Para pocos días de interrupción se puede considerar que el volumen tumoral aumenta en el tiempo de parada por un factor  $2^{\frac{T_{parada}}{T_d}}$  [3,31].

$$V^* = V \times 2^{\frac{T_{parada}}{T_d}} \quad (2.9)$$

Luego la probabilidad de control tumoral se vería afectada, como sigue, cuando hay una interrupción de tratamiento:

$$PCT_1^* = e^{-0,3 \rho \times V \times 2^{\frac{T^*}{T_d}} \times e^{-\alpha DBE_1^*}} \quad (2.10)$$

Donde:

$T^*$  : Nuevo tiempo total de tratamiento en días

$$T^* = T + T_{parada} \quad (2.11)$$

$$PCT_1^* = e^{-0,3 \rho \times V \times 2^{\frac{T+T_{parada}}{T_d}} \times e^{-\alpha DBE_1^*}} \quad (2.12)$$

Luego la ecuación seguiría, como sigue:

$$PCT_1^* = e^{-0,3 \rho \times V \times 2^{\frac{T_{parada}}{T_d}} \times 2^{\frac{T}{T_d}} \times e^{-\alpha DBE_1^*}} \quad (2.13)$$

O una expresión equivalente sería

$$PCT_1^* = e^{-0,3 \times \rho \times V^* \times 2^{\frac{T}{T_d}} \times e^{-\alpha DBE_1^*}} \quad (2.14)$$

Como se mencionó anteriormente el volumen tumoral cuando hay una interrupción viene afectado por un factor  $2^{\frac{T_{parada}}{T_d}}$

Si se busca el mismo efecto biológico; las probabilidades de control tumoral sin la parada de tratamiento y con la parada de tratamiento deben ser iguales; esto nos sirve para relacionar  $DBE_1$  ; con  $DBE_1^*$  .

$$e^{-0,3 \times \rho \times V \times 2^{\frac{T}{T_d}} \times e^{-\alpha \times DBE_1}} = e^{-0,3 \times \rho \times V \times 2^{\frac{T_{parada}}{T_d}} \times 2^{\frac{T}{T_d}} \times e^{-\alpha \times DBE_1^*}} \quad (2.15)$$

Luego de operar y despejar se tiene:

$$DBE_1^* = \frac{\ln\left(2^{\frac{T_{parada}}{T_d}}\right) + \alpha \times DBE_1}{\alpha} \quad (2.16)$$

Según la referencia [31]  $T_D$  o tiempo de duplicación se acerca a  $T_{pot}$  o tiempo potencial de duplicación, cuando el factor de perdida disminuye y será igual a  $T_{pot}$  ; si no hay perdidas de células, como se consideró para la PCT la ley de crecimiento de Malthus que no considera perdidas celulares aquí puedo considerar  $T_D = T_{pot}$  . La ecuación (2.16) sería la dosis biológica equivalente  $DBE_1^*$  ; necesaria que se debió dar para compensar la parada del tratamiento. Pero como solo se le ha dado,  $DBE_1$  . Se ha obtenido sólo una fracción del efecto biológico que queríamos; y está dado por:

$$\frac{DBE_1}{DBE_1^*} \quad (2.17)$$

Este factor de decaimiento de la dosis efectiva o equivalente; en la primera parte de tratamiento, está dado por:

$$\tau \times DBE_1 \quad (2.18)$$

Este factor " $\tau$ " de decaimiento de la dosis efectiva o equivalente, de la primera parte del tratamiento; está relacionado implícitamente con diversos factores, como el tiempo de parada

del tratamiento, el día en que se produjo la interrupción del tratamiento; el tipo de tumor irradiado. Luego, partiendo de que se sabe que los DBE son aditivos; para hacer un tratamiento equivalente, se debe buscar un  $DBE_2$  de la segunda parte del tratamiento, que sume con el  $\tau DBE_1$  y sea igual a  $DBE$ , inicialmente prescrita.

Se prescribió

$$DBE = DBE_1 + DBE_2 \quad (2.19)$$

Pero como hubo interrupción

$$DBE_{\text{con interrupción}} = \tau \times DBE_1 + DBE_2 \quad (2.20)$$

Luego la dosis biológica equivalente a adicionar será

$$DBE_{\text{adicionar}} = DBE_1 - \tau \times DBE_1 \quad (2.21)$$

Para que finalmente se tenga la misma dosis biológica equivalente prescrita, como los DBE son sumativos. Luego se tendría:

$$DBE = DBE_1 + DBE_2 = DBE_{\text{con interrupción}} + DBE_{\text{adicionar}} \quad (2.22)$$

Esta opción permite compensar una interrupción de tratamiento una vez que este ya inicio, siempre que esta sea menor a 12 días, según la bibliografía las ecuaciones de predicción de crecimiento tumoral son válidas para tiempos de parada menores a 12 días, por lo que por seguridad se está considerando como máximo un tiempo de parada de 10 días. Después de lo cual se tendría que volver a evaluar el tumor a tratar antes de reiniciar el tratamiento. Para la opción interrupción de tratamiento se requiere, saber los parámetros radiobiológicos del tumor, así como el momento de inicio de la interrupción y el tiempo de parada del tratamiento.

# CAPÍTULO 3

## Resultados

### 3.1. Interrupción de tratamiento

Se verifico el software realizado con diferentes tipos de cáncer los resultados fueron comparados con los que da el software Albireo y con otras publicaciones, finalmente se analizan y discuten los resultados.

#### 3.1.1. Próstata adenocarcinoma

Para un cáncer de próstata adenocarcinoma, que fue prescrito, con un tratamiento convencional de 5 fracciones por semana que empezó un día lunes y un total de  $n = 35$  fracciones , con una dosis por fracción de  $d = 2$  Gy/fracción .

$\alpha = 0,31 \text{ Gy}^{-1}$      $\frac{\alpha}{\beta} = 3 \text{ Gy}$      $k = 0,023 \text{ Gy/día}$      $T_{\text{pot}} = 30 \text{ días}$  , los parámetros son considerados de la opción estudios de compensación de “Albireo Target” [24].

Se muestran los resultados de una interrupción de 2, 5 y 8 días, con un tiempo variable de momentos en el que se interrumpió el tratamiento, graficamos la dosis biológica equivalente con la interrupción de tratamiento, también graficaremos el número de fracciones por compensar y la dosis por fracción a adicionar a las fracciones restantes para compensar la interrupción, luego de analizar los resultados de los días por fracción a completar se hará un análisis también de la influencia del momento en que ocurre la interrupción, con respecto a la pérdida de eficacia biológica. Comparamos los resultados con los del programa Albireo, así como también discutimos los resultados.

Tabla 3.1. Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “Albireo target”; para un tumor de próstata adenocarcinoma con 2 días de interrupción.

Tipo de tumor	Número de fracciones avanzadas antes de interrupción	Tiempo de la interrupción (días)	DBE prescrito Gy (Calculado)	DBE prescrito Gy (Albireo)	DBE con interrupción Gy (Calculado)	DBE con interrupción Gy (Albireo)	Porcentaje de error %
Próstata Adenocarcinoma	1	2	115.59	115.59	115.443	115.49	0.04
	2	2	115.59	115.59	115.440	115.49	0.04
	3	2	115.59	115.59	115.439	115.49	0.04
	4	2	115.59	115.59	115.438	115.49	0.04
	5	2	115.59	115.59	115.438	115.49	0.05
	6	2	115.59	115.59	115.438	115.49	0.05
	7	2	115.59	115.59	115.438	115.49	0.05
	8	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	9	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	10	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	11	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	12	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	13	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	14	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	15	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	16	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	17	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	18	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	19	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	20	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	21	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	22	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	23	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	24	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	25	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	26	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	27	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	28	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	29	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	30	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	31	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	32	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	33	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05
	34	2	115.59	115.59	115.437	115.49	0.05

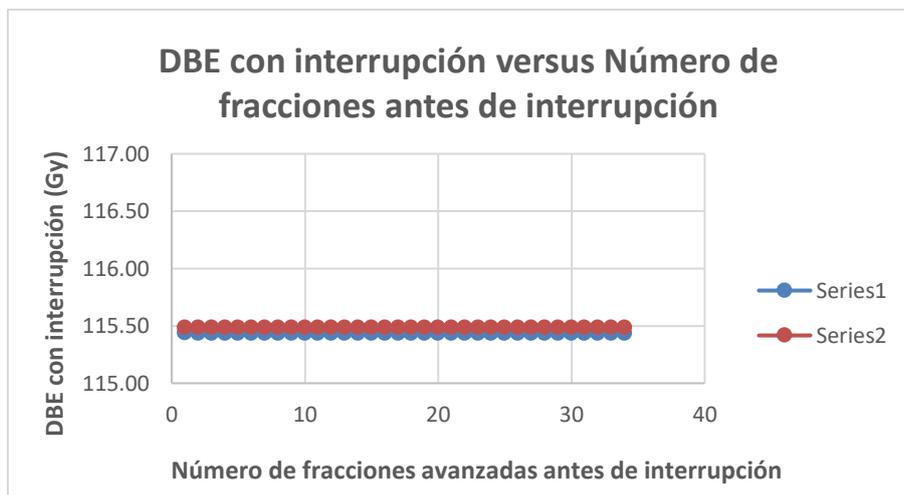


Figura 3.1. En la figura se observa, para el tumor de próstata adenocarcinoma; la DBE con interrupción Versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción. La serie 1, es la DBE con interrupción calculada y la serie 2 es la DBE con interrupción que se da en el programa Albireo.

Como se puede observar en la figura 3.1. que el DBE con interrupción calculado comparado con el DBE prescrito no tiene tanta variación, ya que tienen un porcentaje de error relativo menor a 0,05 % comparado con el que se da con el programa Albireo, también se puede observar que no hay mucha disminución de la DBE debido a la interrupción, esto se debe a que se trata de un tumor de próstata adenocarcinoma que es un tumor de baja proliferación ya que tiene un factor de regeneración tisular pequeño y un tiempo potencial de duplicación grande, comparado con otros tipos de tumores.

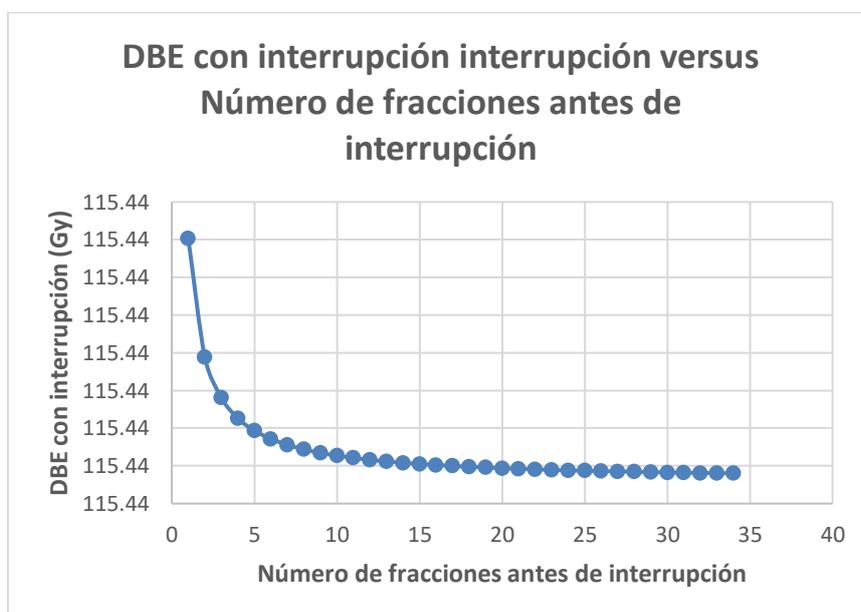


Figura 3.2. En la figura se observa la DBE con interrupción Versus el número de fracciones antes de interrupción, para un tumor de próstata adenocarcinoma, con una interrupción de 2 días.

Para tener una mejor apreciación de cómo afecta el momento de interrupción, se puede observar en la figura 3.2., que la DBE decae más cuando la interrupción ocurre cuanto más avanzado este el tratamiento, quiere decir que el efecto biológico se ve afectado más en cuanto más avanzo el tratamiento. Esto es coherente con lo que se muestra en diferentes referencias [15, 2, 3] En las cuales se indica que la interrupción del tratamiento es más importante que el de un retraso en su comienzo y más importante cuanto más tarde se produce. Esto se debe, sencillamente, al efecto del aumento de la tasa de proliferación [15]. Luego el número de fracciones por compensar debido a la interrupción de tratamiento obtenida es similar a la que se obtiene en el programa Albireo. Como se muestra en la figura 3.3. También se puede observar en la figura 3.4. que la interrupción es más importante cuanto más tarde se produce.

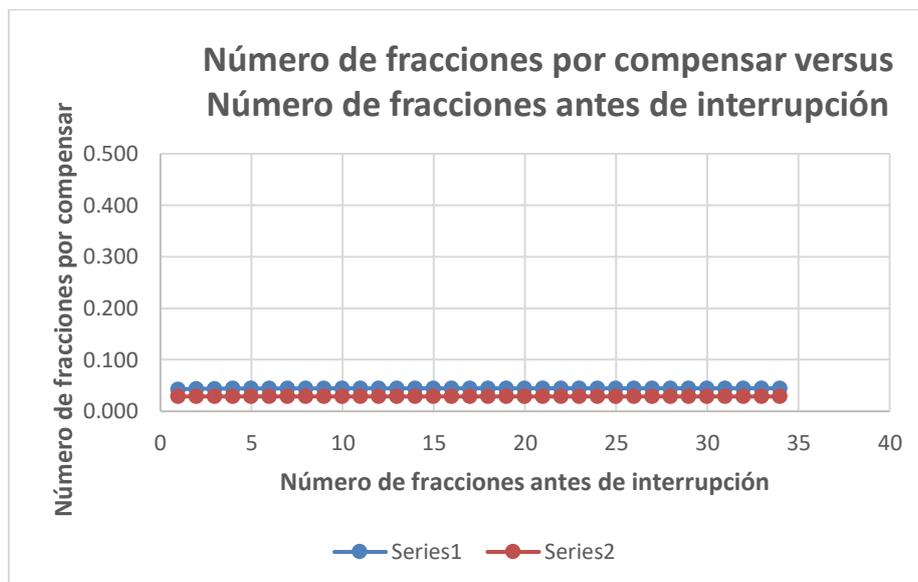


Figura 3.3. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días, en un tumor de próstata adenocarcinoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.

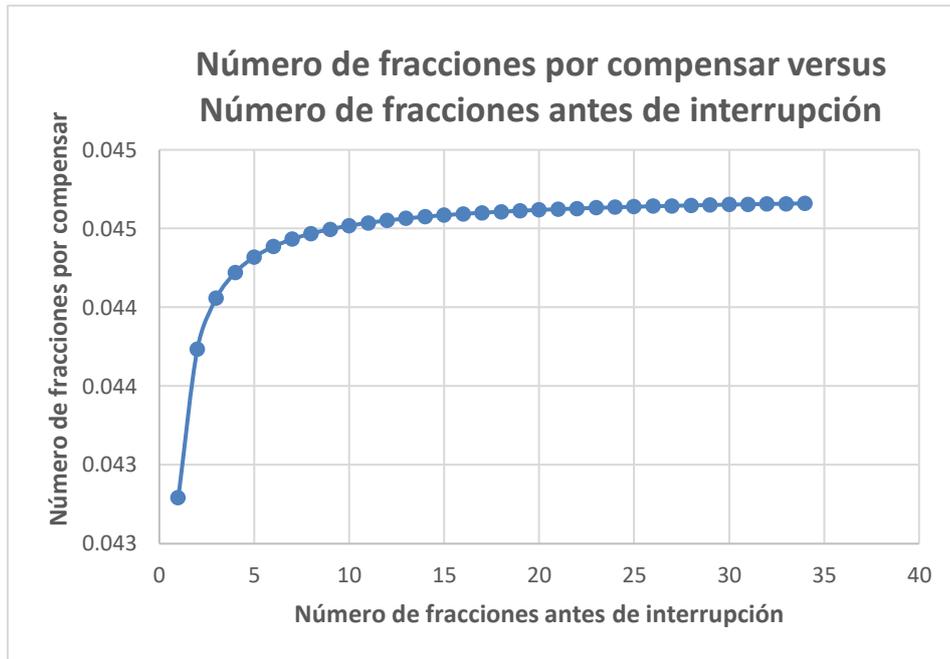


Figura 3.4. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días en tumor de próstata adenocarcinoma versus el número de fracciones antes de interrupción.

Tabla 3.2. Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “Albireo target”; para un tumor de próstata adenocarcinoma con 5 días de interrupción.

Tipo de tumor	Número de fracciones avanzadas antes de interrupción	Tiempo de la interrupción (días)	DBE prescrito Gy (Calculado)	DBE prescrito Gy (Albireo)	DBE con interrupción Gy (Calculado)	DBE con interrupción Gy (Albireo)	Porcentaje de error %
Próstata Adenocarcinoma	1	5	115.59	115.59	115.25	115.42	0.15
	2	5	115.59	115.59	115.23	115.42	0.16
	3	5	115.59	115.59	115.23	115.42	0.17
	4	5	115.59	115.59	115.22	115.42	0.17
	5	5	115.59	115.59	115.22	115.42	0.17
	6	5	115.59	115.59	115.22	115.42	0.17
	7	5	115.59	115.59	115.22	115.42	0.17
	8	5	115.59	115.59	115.22	115.42	0.17
	9	5	115.59	115.59	115.22	115.42	0.18
	10	5	115.59	115.59	115.22	115.42	0.18
	11	5	115.59	115.59	115.22	115.42	0.18
	12	5	115.59	115.59	115.22	115.42	0.18
	13	5	115.59	115.59	115.22	115.42	0.18
	14	5	115.59	115.59	115.22	115.42	0.18
	15	5	115.59	115.59	115.22	115.42	0.18
	16	5	115.59	115.59	115.22	115.42	0.18
	17	5	115.59	115.59	115.22	115.42	0.18
	18	5	115.59	115.59	115.22	115.42	0.18
	19	5	115.59	115.59	115.22	115.42	0.18
	20	5	115.59	115.59	115.22	115.42	0.18
	21	5	115.59	115.59	115.21	115.42	0.18
	22	5	115.59	115.59	115.21	115.42	0.18
	23	5	115.59	115.59	115.21	115.42	0.18
	24	5	115.59	115.59	115.21	115.42	0.18
	25	5	115.59	115.59	115.21	115.42	0.18
	26	5	115.59	115.59	115.21	115.42	0.18
	27	5	115.59	115.59	115.21	115.42	0.18
	28	5	115.59	115.59	115.21	115.42	0.18
	29	5	115.59	115.59	115.21	115.42	0.18
	30	5	115.59	115.59	115.21	115.42	0.18
	31	5	115.59	115.59	115.21	115.42	0.18
	32	5	115.59	115.59	115.21	115.42	0.18
	33	5	115.59	115.59	115.21	115.42	0.18
	34	5	115.59	115.59	115.21	115.42	0.18

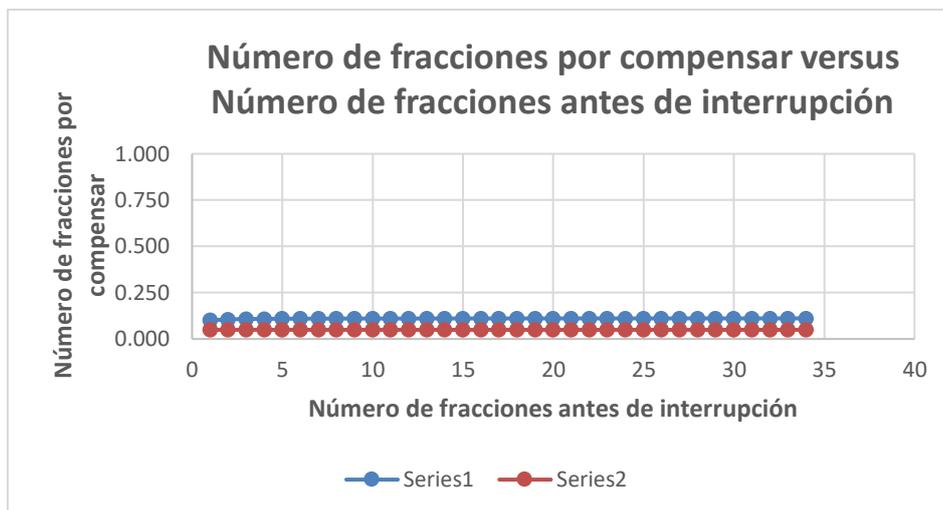


Figura 3.5. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días en un tumor de próstata adenocarcinoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.

Se puede apreciar en la tabla 3.2. y en la figura 3.5. que el tumor de próstata adenocarcinoma por ser un tumor de baja proliferación, la influencia del tiempo total de tratamiento y la de una interrupción de tratamiento no es tan significativa, también se puede observar en la tabla 3.2. que los resultados del porcentaje de error de los DBE con interrupción calculados comparados con los DBE con interrupción que nos da el Albireo son similares para una interrupción de 5 días el porcentaje de error relativo es menor a 0,2 %. Sin embargo, la interrupción es más significativa cuanto más avanzado se encuentre el tratamiento. Como se muestra en la figura 3.6.

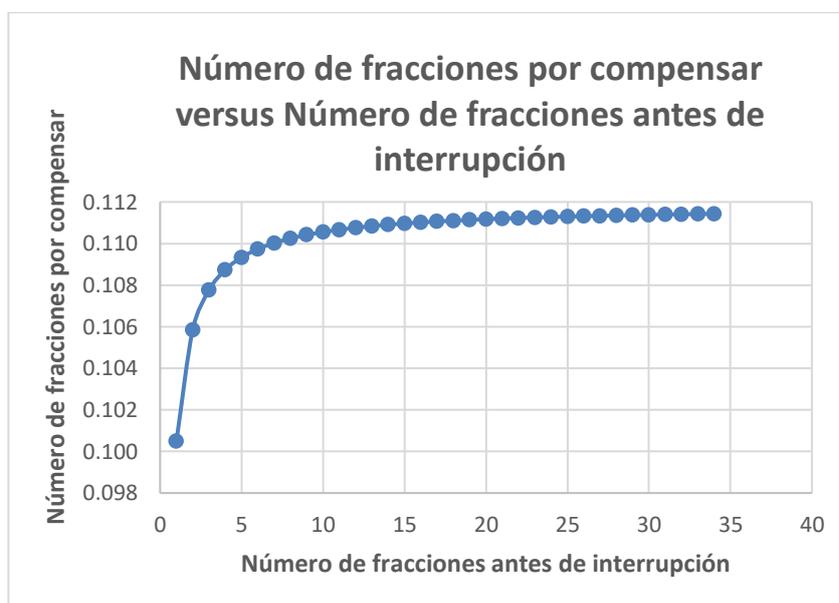


Figura 3.6. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días en tumor de próstata adenocarcinoma versus el número de fracciones antes de interrupción.

Tabla 3.3. Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “Albireo target”; para un tumor de próstata adenocarcinoma con 8 días de interrupción.

Tipo de tumor	Número de fracciones avanzadas antes de interrupción	Tiempo de la interrupción (días)	DBE prescrito Gy (Calculado)	DBE prescrito Gy (Albireo)	DBE con interrupción Gy (Calculado)	DBE con interrupción Gy (Albireo)	Porcentaje de error %
Próstata Adenocarcinoma	1	8	115.59	115.59	115.08	115.31	0.20
	2	8	115.59	115.59	115.04	115.31	0.24
	3	8	115.59	115.59	115.02	115.31	0.25
	4	8	115.59	115.59	115.02	115.31	0.26
	5	8	115.59	115.59	115.01	115.31	0.26
	6	8	115.59	115.59	115.01	115.31	0.26
	7	8	115.59	115.59	115.00	115.31	0.27
	8	8	115.59	115.59	115.00	115.31	0.27
	9	8	115.59	115.59	115.00	115.31	0.27
	10	8	115.59	115.59	115.00	115.31	0.27
	11	8	115.59	115.59	115.00	115.31	0.27
	12	8	115.59	115.59	115.00	115.31	0.27
	13	8	115.59	115.59	115.00	115.31	0.27
	14	8	115.59	115.59	115.00	115.31	0.27
	15	8	115.59	115.59	115.00	115.31	0.27
	16	8	115.59	115.59	115.00	115.31	0.27
	17	8	115.59	115.59	115.00	115.31	0.27
	18	8	115.59	115.59	115.00	115.31	0.27
	19	8	115.59	115.59	115.00	115.31	0.27
	20	8	115.59	115.59	114.99	115.31	0.27
	21	8	115.59	115.59	114.99	115.31	0.27
	22	8	115.59	115.59	114.99	115.31	0.27
	23	8	115.59	115.59	114.99	115.31	0.27
	24	8	115.59	115.59	114.99	115.31	0.27
	25	8	115.59	115.59	114.99	115.31	0.27
	26	8	115.59	115.59	114.99	115.31	0.27
	27	8	115.59	115.59	114.99	115.31	0.27
	28	8	115.59	115.59	114.99	115.31	0.27
	29	8	115.59	115.59	114.99	115.31	0.27
	30	8	115.59	115.59	114.99	115.31	0.27
	31	8	115.59	115.59	114.99	115.31	0.28
	32	8	115.59	115.59	114.99	115.31	0.28
	33	8	115.59	115.59	114.99	115.31	0.28
	34	8	115.59	115.59	114.99	115.31	0.28

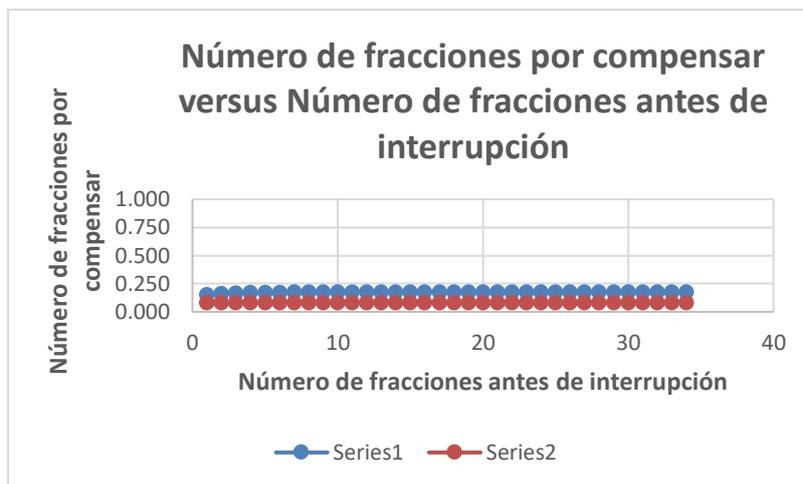


Figura 3.7. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días en un tumor de próstata adenocarcinoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.

Se puede apreciar en la tabla 3.3. y en la figura 3.7. que el tumor de próstata adenocarcinoma por ser un tumor de baja proliferación, la influencia del tiempo total de tratamiento y la de una interrupción de tratamiento no es tan significativa, también se puede observar en la tabla 3.3. que los resultados del porcentaje de error de los DBE con interrupción calculados comparados con los DBE con interrupción que nos da el Albireo son similares para una interrupción de 8 días el porcentaje de error relativo es menor a 0,3 %. Se puede observar que la interrupción es más significativa cuanto más avanzado se encuentre el tratamiento. Como se muestra en la figura 3.8.

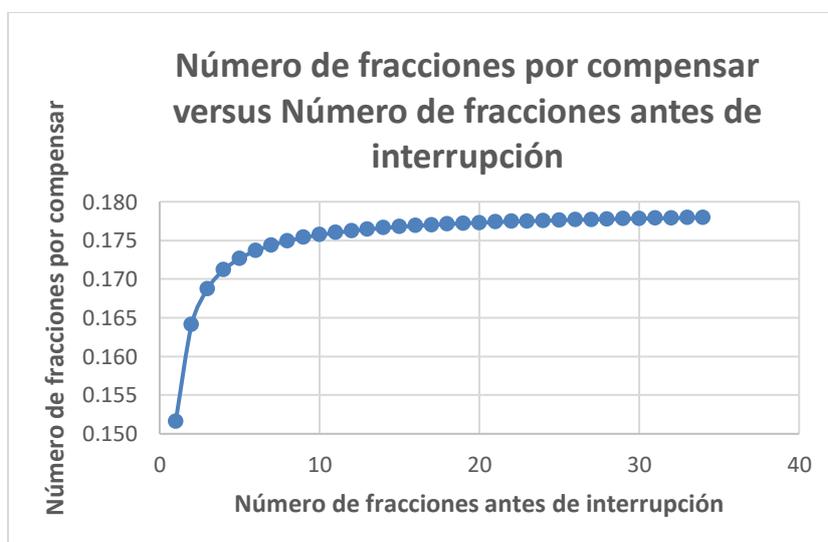


Figura 3.8. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días en un tumor de próstata adenocarcinoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.

### 3. 1.2. Cérvix carcinoma

Para un cáncer de cérvix carcinoma, que fue prescrito, con un tratamiento convencional de 5 fracciones por semana que empezó un lunes y un total de  $n = 35$  fracciones , con una dosis por fracción de  $d = 2$  Gy/fracción .

$\alpha = 0,43 \text{ Gy}^{-1}$      $\frac{\alpha}{\beta} = 12,0 \text{ Gy}$      $k = 0,12 \text{ Gy/día}$      $T_{\text{pot}} = 6,0 \text{ días}$  , los parámetros son considerados de la opción estudios de compensación de “Albireo Target” [24].

Se muestran los resultados de una interrupción de 2, 5 y 8 días, con un tiempo variable de momentos en el que se interrumpió el tratamiento, graficamos la dosis biológica equivalente con interrupción de tratamiento, también graficaremos el número de fracciones por compensar y la dosis por fracción a adicionar a las fracciones restantes para compensar la interrupción. Comparamos los resultados con los del programa Albireo.

Tabla 3.4. Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “Albireo target”; para un tumor de cérvix carcinoma con 2 días de interrupción.

Tipo de tumor	Número de fracciones avanzadas antes de interrupción	Tiempo de la interrupción (días)	DBE prescrito Gy (Calculado)	DBE prescrito Gy (Albireo)	DBE con interrupción Gy (Calculado)	DBE con interrupción Gy (Albireo)	Porcentaje de error %
Cérvix Carcinoma	1	2	76.03	76.03	75.59	75.55	0.06
	2	2	76.03	76.03	75.55	75.55	0.00
	3	2	76.03	76.03	75.53	75.55	0.03
	4	2	76.03	76.03	75.52	75.55	0.04
	5	2	76.03	76.03	75.51	75.55	0.05
	6	2	76.03	76.03	75.51	75.55	0.05
	7	2	76.03	76.03	75.51	75.55	0.06
	8	2	76.03	76.03	75.51	75.55	0.06
	9	2	76.03	76.03	75.50	75.55	0.06
	10	2	76.03	76.03	75.50	75.55	0.06
	11	2	76.03	76.03	75.50	75.55	0.06
	12	2	76.03	76.03	75.50	75.55	0.07
	13	2	76.03	76.03	75.50	75.55	0.07
	14	2	76.03	76.03	75.50	75.55	0.07
	15	2	76.03	76.03	75.50	75.55	0.07

16	2	76.03	76.03	75.50	75.55	0.07
17	2	76.03	76.03	75.50	75.55	0.07
18	2	76.03	76.03	75.50	75.55	0.07
19	2	76.03	76.03	75.50	75.55	0.07
20	2	76.03	76.03	75.50	75.55	0.07
21	2	76.03	76.03	75.50	75.55	0.07
22	2	76.03	76.03	75.50	75.55	0.07
23	2	76.03	76.03	75.50	75.55	0.07
24	2	76.03	76.03	75.49	75.55	0.07
25	2	76.03	76.03	75.49	75.55	0.07
26	2	76.03	76.03	75.49	75.55	0.07
27	2	76.03	76.03	75.49	75.55	0.07
28	2	76.03	76.03	75.49	75.55	0.07
29	2	76.03	76.03	75.49	75.55	0.07
30	2	76.03	76.03	75.49	75.55	0.07
31	2	76.03	76.03	75.49	75.55	0.07
32	2	76.03	76.03	75.49	75.55	0.07
33	2	76.03	76.03	75.49	75.55	0.08
34	2	76.03	76.03	75.49	75.55	0.08

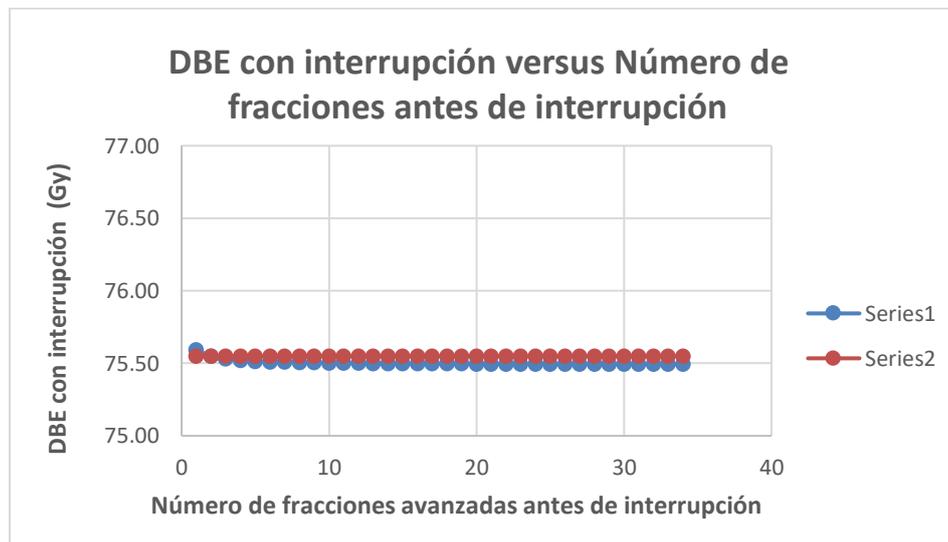


Figura 3.9. En la figura se observa, para el tumor de cérvix carcinoma; la DBE con interrupción Versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción en la gráfica. La serie 1, es la DBE con interrupción calculada y la serie 2 es la DBE con interrupción que se da en el programa Albireo.

Como se puede observar en la figura 3.9. también se puede observar que el DBE con interrupción calculado comparado con el DBE prescrito no tiene tanta variación, comparado con el resultado del Albireo, como se puede observar que se tiene un porcentaje de error relativo menor a 0,08 %. Para tener una mejor apreciación de cómo afecta el momento de interrupción, se puede observar en la figura 3.10., que la DBE decae más cuando la interrupción ocurre cuanto

más avanzado este el tratamiento, quiere decir que el efecto biológico se ve afectado más en cuanto más avanzo el tratamiento. Esto es coherente con lo que se muestra en diferentes referencias [15,2,3] En las cuales se indica que la interrupción del tratamiento es más importante que el de un retraso en su comienzo y más importante cuanto más tarde se produce. Esto se debe, sencillamente, al efecto del aumento de la tasa de proliferación [15].

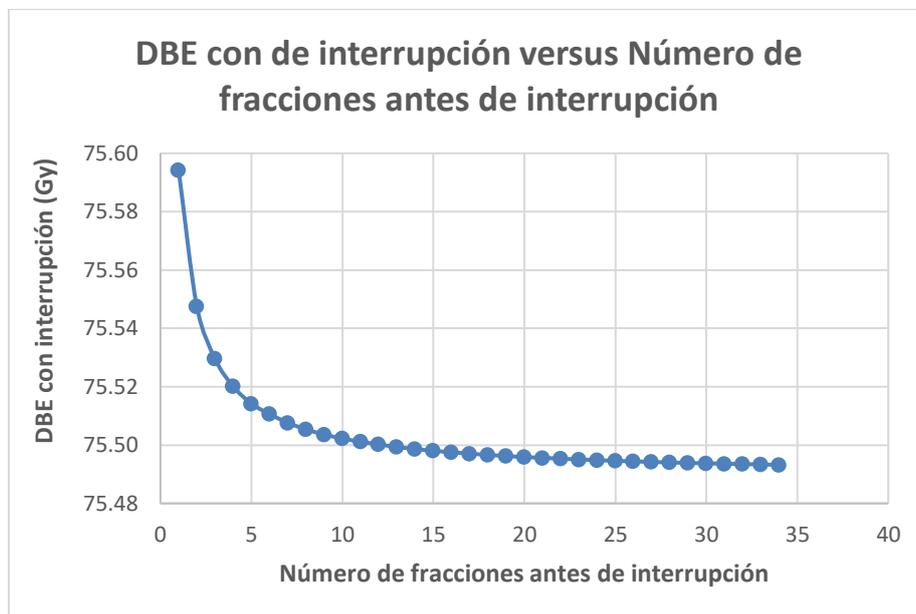


Figura 3.10. En la figura se observa la DBE con interrupción Versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción, en un tumor de cérvix carcinoma, se puede observar que la DBE decae cuanto avanza más el tratamiento.

Luego el número de fracciones por compensar debido a la interrupción de tratamiento obtenida es similar a la que se obtiene en el programa Albireo. Como se muestra en la figura 3.10 . También se puede observar en la figura 3.11. que la interrupción es más importante cuanto más tarde se produce.

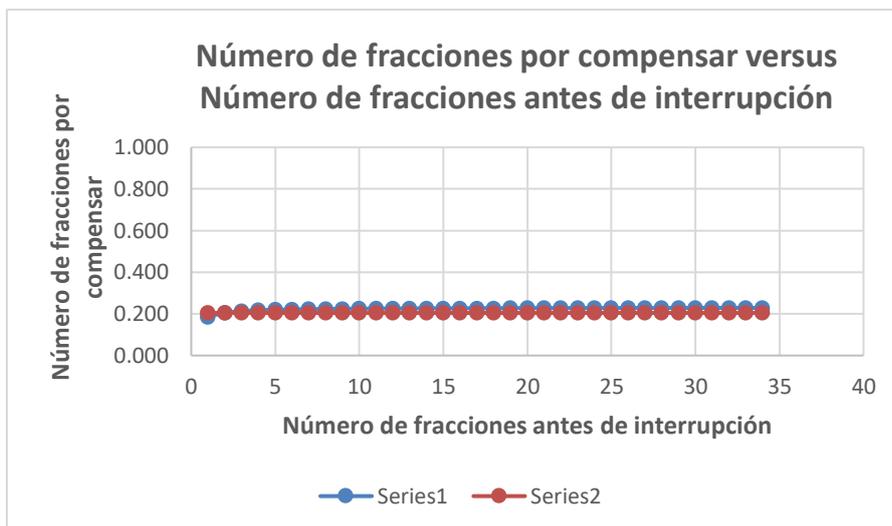


Figura 3.11. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días en un tumor de cérvix carcinoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.

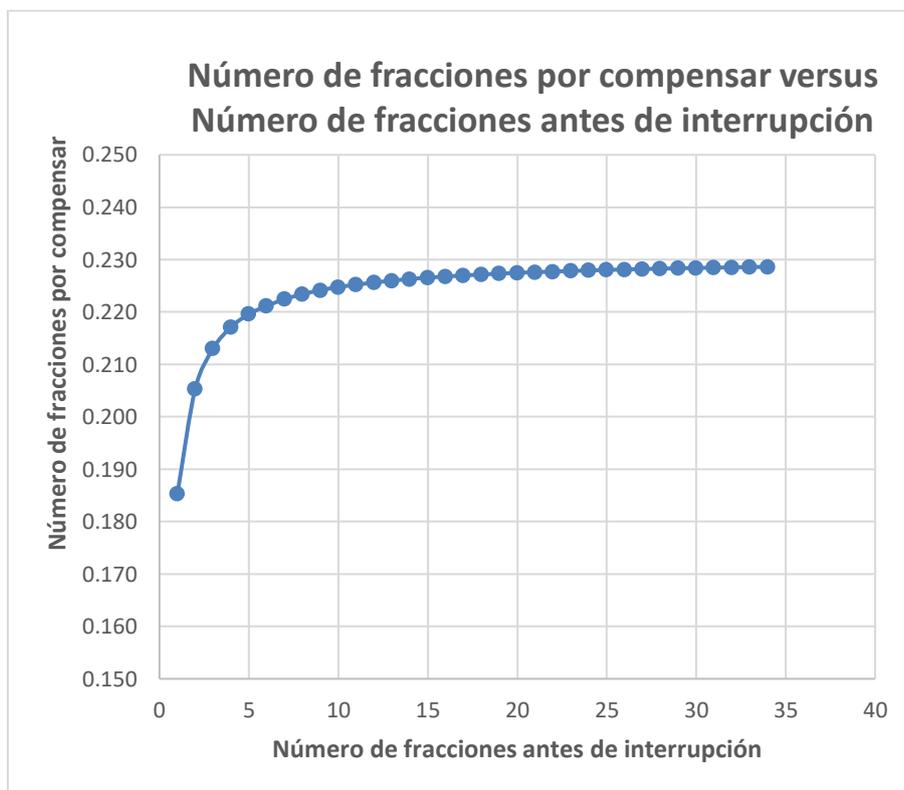


Figura 3.12. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de cérvix carcinoma, la gráfica muestra que la interrupción es más importante cuánto más tarde se produce.

Tabla 3.5. Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “Albireo target”; para un tumor de cérvix carcinoma con 5 días de interrupción.

Tipo de tumor	Número de fracciones avanzadas antes de interrupción	Tiempo de la interrupción (días)	DBE prescrito Gy (Calculado)	DBE prescrito Gy (Albireo)	DBE con interrupción Gy (Calculado)	DBE con interrupción Gy (Albireo)	Porcentaje de error %
Cérvix de Carcinoma	1	5	76.03	76.03	75.19	75.19	0.00
	2	5	76.03	76.03	75.00	75.19	0.26
	3	5	76.03	76.03	74.91	75.19	0.37
	4	5	76.03	76.03	74.86	75.19	0.44
	5	5	76.03	76.03	74.83	75.19	0.48
	6	5	76.03	76.03	74.81	75.19	0.51
	7	5	76.03	76.03	74.79	75.19	0.53
	8	5	76.03	76.03	74.78	75.19	0.55
	9	5	76.03	76.03	74.77	75.19	0.56
	10	5	76.03	76.03	74.76	75.19	0.57
	11	5	76.03	76.03	74.75	75.19	0.58
	12	5	76.03	76.03	74.75	75.19	0.59
	13	5	76.03	76.03	74.74	75.19	0.59
	14	5	76.03	76.03	74.74	75.19	0.60
	15	5	76.03	76.03	74.74	75.19	0.60
	16	5	76.03	76.03	74.73	75.19	0.61
	17	5	76.03	76.03	74.73	75.19	0.61
	18	5	76.03	76.03	74.73	75.19	0.61
	19	5	76.03	76.03	74.73	75.19	0.62
	20	5	76.03	76.03	74.72	75.19	0.62
	21	5	76.03	76.03	74.72	75.19	0.62
	22	5	76.03	76.03	74.72	75.19	0.62
	23	5	76.03	76.03	74.72	75.19	0.63
	24	5	76.03	76.03	74.72	75.19	0.63
	25	5	76.03	76.03	74.72	75.19	0.63
	26	5	76.03	76.03	74.71	75.19	0.63
	27	5	76.03	76.03	74.71	75.19	0.63
	28	5	76.03	76.03	74.71	75.19	0.64
	29	5	76.03	76.03	74.71	75.19	0.64
	30	5	76.03	76.03	74.71	75.19	0.64
	31	5	76.03	76.03	74.71	75.19	0.64
	32	5	76.03	76.03	74.71	75.19	0.64
	33	5	76.03	76.03	74.71	75.19	0.64
	34	5	76.03	76.03	74.71	75.19	0.64

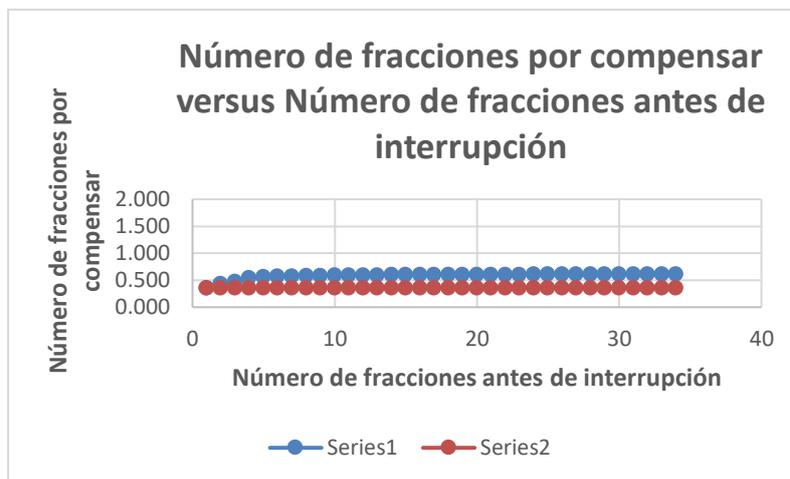


Figura 3.13. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días en un tumor de cérvix carcinoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.

Se puede apreciar en la tabla 3.5. y en la figura 3.13. que el tumor de cérvix carcinoma que los resultados del porcentaje de error de los DBE con interrupción calculados comparados con los DBE con interrupción que nos da el Albireo son similares para una interrupción de 5 días el porcentaje de error relativo es menor a 0,7 % . Se puede observar que la interrupción es más significativa cuanto más avanzado se encuentre el tratamiento. Como se muestra en la figura 3.14.

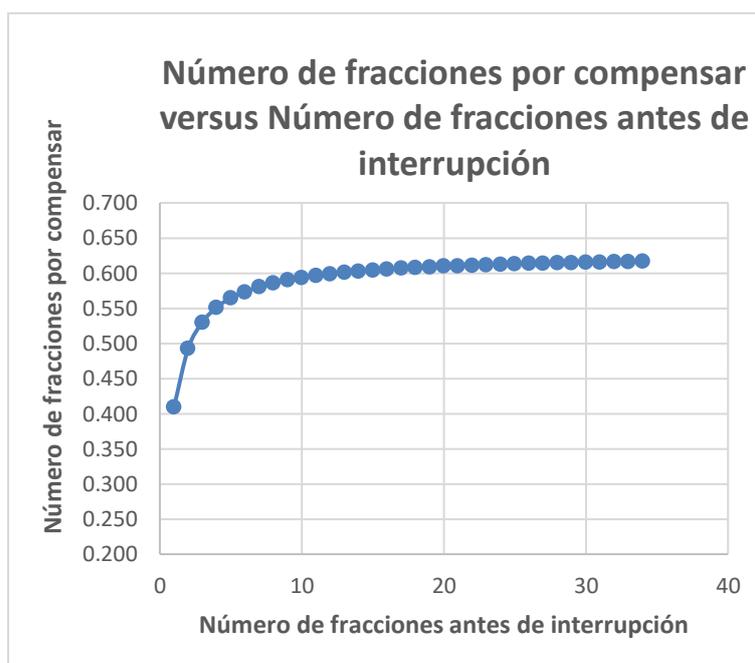


Figura 3.14. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de cérvix carcinoma, la gráfica muestra que la interrupción es más importante cuánto más tarde se produce.

Tabla 3.6. Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “Albireo target”; para un tumor de cérvix carcinoma con 8 días de interrupción.

Tipo de tumor	Número de fracciones avanzadas antes de interrupción	Tiempo de la interrupción (días)	DBE prescrito Gy (Calculado)	DBE prescrito Gy (Albireo)	DBE con interrupción Gy (Calculado)	DBE con interrupción Gy (Albireo)	Porcentaje de error %
Cérvix Carcinoma	1	8	76.03	76.03	74.94	74.59	0.46
	2	8	76.03	76.03	74.58	74.59	0.01
	3	8	76.03	76.03	74.40	74.59	0.25
	4	8	76.03	76.03	74.30	74.59	0.39
	5	8	76.03	76.03	74.23	74.59	0.49
	6	8	76.03	76.03	74.18	74.59	0.55
	7	8	76.03	76.03	74.14	74.59	0.60
	8	8	76.03	76.03	74.11	74.59	0.64
	9	8	76.03	76.03	74.09	74.59	0.67
	10	8	76.03	76.03	74.07	74.59	0.70
	11	8	76.03	76.03	74.05	74.59	0.72
	12	8	76.03	76.03	74.04	74.59	0.74
	13	8	76.03	76.03	74.03	74.59	0.75
	14	8	76.03	76.03	74.02	74.59	0.77
	15	8	76.03	76.03	74.01	74.59	0.78
	16	8	76.03	76.03	74.00	74.59	0.79
	17	8	76.03	76.03	74.00	74.59	0.80
	18	8	76.03	76.03	73.99	74.59	0.81
	19	8	76.03	76.03	73.98	74.59	0.81
	20	8	76.03	76.03	73.98	74.59	0.82
	21	8	76.03	76.03	73.97	74.59	0.83
	22	8	76.03	76.03	73.97	74.59	0.83
	23	8	76.03	76.03	73.97	74.59	0.84
	24	8	76.03	76.03	73.96	74.59	0.84
	25	8	76.03	76.03	73.96	74.59	0.85
	26	8	76.03	76.03	73.96	74.59	0.85
	27	8	76.03	76.03	73.95	74.59	0.85
	28	8	76.03	76.03	73.95	74.59	0.86
	29	8	76.03	76.03	73.95	74.59	0.86
	30	8	76.03	76.03	73.95	74.59	0.86
	31	8	76.03	76.03	73.94	74.59	0.87
	32	8	76.03	76.03	73.94	74.59	0.87
	33	8	76.03	76.03	73.94	74.59	0.87
	34	8	76.03	76.03	73.94	74.59	0.87

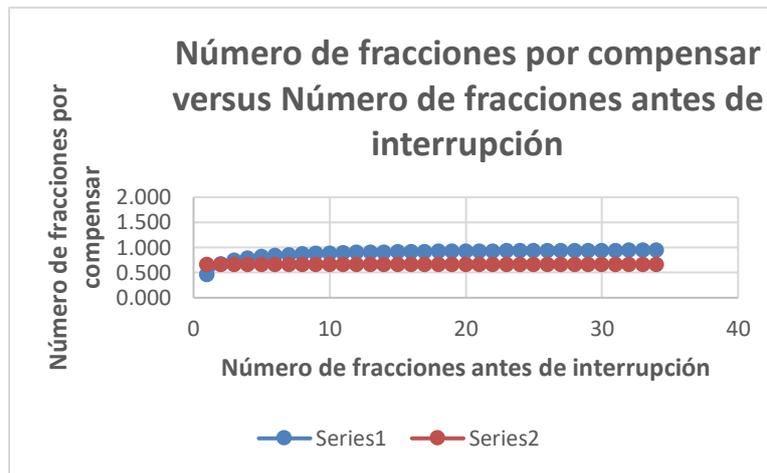


Figura 3.15. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días en un tumor de cérvix carcinoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.

Se puede apreciar en la tabla 3.6. y en la figura 3.15. que el tumor de cérvix carcinoma que los resultados del porcentaje de error de los DBE con interrupción calculados comparados con los DBE con interrupción que nos da el Albireo son similares para una interrupción de 8 días el porcentaje de error relativo es menor a 0,9 %. Se puede observar que en ambos casos el número de fracciones por compensar es similar, sin embargo, en la serie1 es más notable que ésta depende del momento en que se inició la interrupción. Se puede observar que la interrupción es más significativa cuanto más avanzado se encuentre el tratamiento. Como se muestra en la figura 3.16.

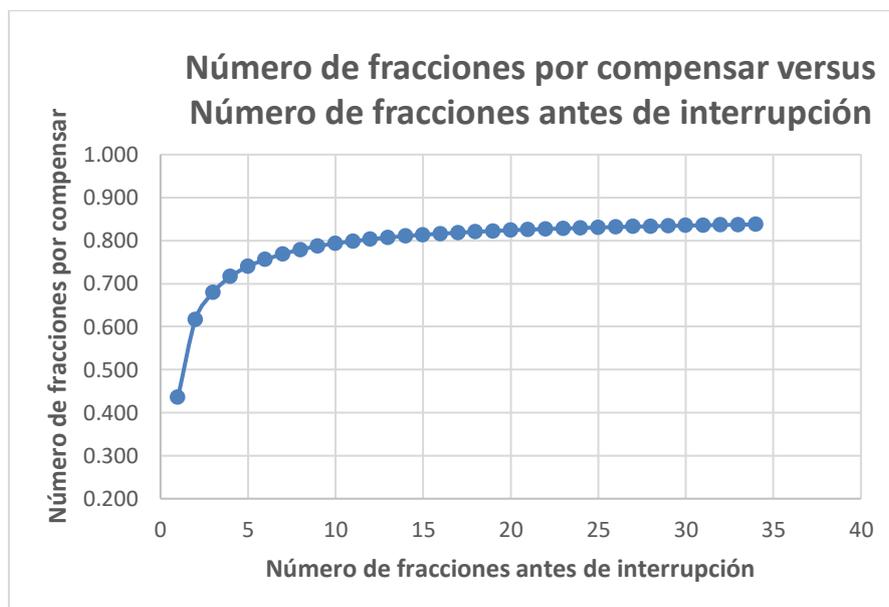


Figura 3.16. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de cérvix carcinoma.

### 3. 1.3. Carcinoma escamoso

Para un cáncer de carcinoma escamoso, que fue prescrito, con un tratamiento convencional de 5 fracciones por semana que empezó un lunes y un total de  $n = 35$  fracciones , con una dosis por fracción de  $d = 2$  Gy/fracción .

$\alpha = 0,36 \text{ Gy}^{-1}$      $\frac{\alpha}{\beta} = 8,5 \text{ Gy}$      $k = 0,099 \text{ Gy/día}$      $T_{\text{pot}} = 7,0 \text{ días}$  , los parámetros son considerados de la opción estudios de compensación de “Albireo Target” [24].

Se muestran los resultados de una interrupción de 2, 5 y 8 días, con un tiempo variable de momentos en el que se interrumpió el tratamiento, graficamos la dosis biológica equivalente con interrupción de tratamiento, también graficaremos el número de fracciones por compensar y la dosis por fracción a adicionar a las fracciones restantes para compensar la interrupción. Comparamos los resultados con los del programa Albireo.

Tabla 3.7. Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “Albireo target”; para un tumor carcinoma escamoso con 2 días de interrupción.

Tipo de tumor	Número de fracciones avanzadas antes de interrupción	Tiempo de la interrupción (días)	DBE prescrito Gy (Calculado)	DBE prescrito Gy (Albireo)	DBE con interrupción Gy (Calculado)	DBE con interrupción Gy (Albireo)	Porcentaje de error %
Carcinoma Escamoso	1	2	81.82	81.82	81.37	81.42	0.06
	2	2	81.82	81.82	81.32	81.42	0.12
	3	2	81.82	81.82	81.31	81.42	0.14
	4	2	81.82	81.82	81.30	81.42	0.15
	5	2	81.82	81.82	81.29	81.42	0.16
	6	2	81.82	81.82	81.29	81.42	0.16
	7	2	81.82	81.82	81.29	81.42	0.17
	8	2	81.82	81.82	81.28	81.42	0.17
	9	2	81.82	81.82	81.28	81.42	0.17
	10	2	81.82	81.82	81.28	81.42	0.17
	11	2	81.82	81.82	81.28	81.42	0.17
	12	2	81.82	81.82	81.28	81.42	0.17
	13	2	81.82	81.82	81.28	81.42	0.18
	14	2	81.82	81.82	81.28	81.42	0.18

15	2	81.82	81.82	81.28	81.42	0.18
16	2	81.82	81.82	81.28	81.42	0.18
17	2	81.82	81.82	81.27	81.42	0.18
18	2	81.82	81.82	81.27	81.42	0.18
19	2	81.82	81.82	81.27	81.42	0.18
20	2	81.82	81.82	81.27	81.42	0.18
21	2	81.82	81.82	81.27	81.42	0.18
22	2	81.82	81.82	81.27	81.42	0.18
23	2	81.82	81.82	81.27	81.42	0.18
24	2	81.82	81.82	81.27	81.42	0.18
25	2	81.82	81.82	81.27	81.42	0.18
26	2	81.82	81.82	81.27	81.42	0.18
27	2	81.82	81.82	81.27	81.42	0.18
28	2	81.82	81.82	81.27	81.42	0.18
29	2	81.82	81.82	81.27	81.42	0.18
30	2	81.82	81.82	81.27	81.42	0.18
31	2	81.82	81.82	81.27	81.42	0.18
32	2	81.82	81.82	81.27	81.42	0.18
33	2	81.82	81.82	81.27	81.42	0.18
34	2	81.82	81.82	81.27	81.42	0.18

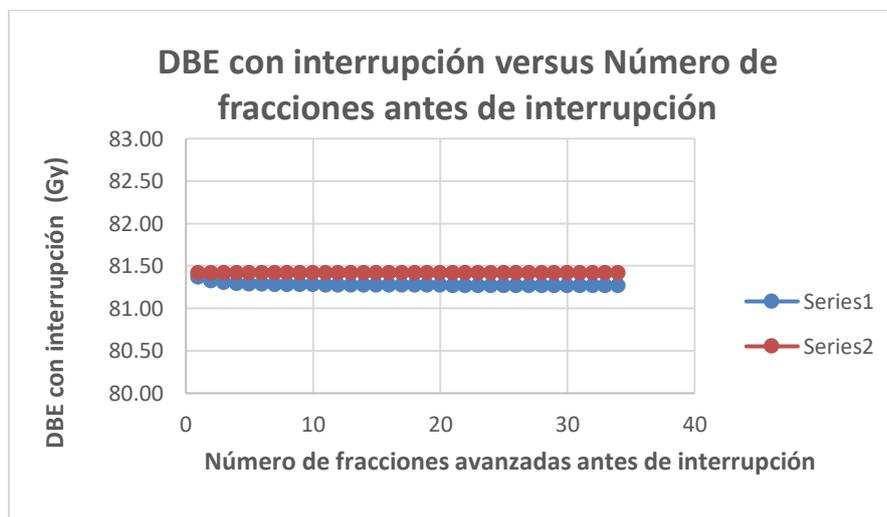


Figura 3.17. En la figura se observa, para el tumor carcinoma escamoso; la DBE con interrupción versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción. La serie 1, es la DBE con interrupción calculada y la serie 2 es la DBE con interrupción que se da en el programa Albireo.

Como se puede observar en la figura 3.17. que el DBE con interrupción calculado comparado con el DBE prescrito no tiene tanta variación, ya que tienen un porcentaje de error relativo menor a 0,2 % comparado con el que se da con el programa Albireo.

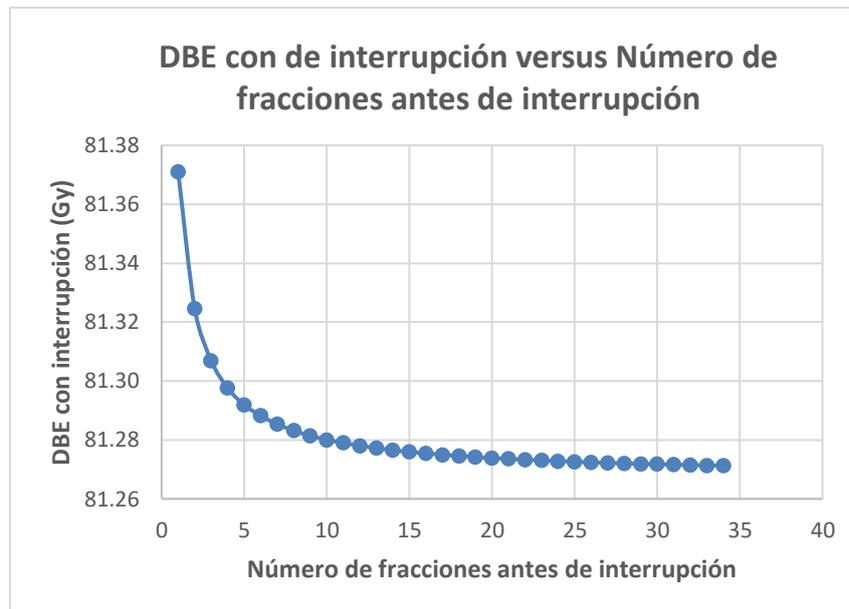


Figura 3.18. En la figura se observa la DBE con interrupción versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 día de interrupción, en el caso del tumor de carcinoma escamoso, se puede observar que la DBE decae en cuanto avanza más el tratamiento.

Para tener una mejor apreciación de cómo afecta el momento de interrupción, se puede observar en la figura 3.18., que la DBE decae más cuando la interrupción ocurre cuanto más avanzado este el tratamiento, quiere decir que el efecto biológico se ve afectado más en cuanto más avanzo el tratamiento. Esto es coherente con lo que se muestra en diferentes bibliografías [15,2,3]

En las cuales se indica que la interrupción del tratamiento es más importante que el de un retraso en su comienzo y más importante cuanto más tarde se produce. Esto se debe, sencillamente, al efecto del aumento de la tasa de proliferación [15]. Luego el número de fracciones por compensar debido a la interrupción de tratamiento obtenida es similar a la que se obtiene en el programa Albireo. Como se muestra en la figura 3.19. También se puede observar en la figura 3.20. que la interrupción es más importante cuanto más tarde se produce.

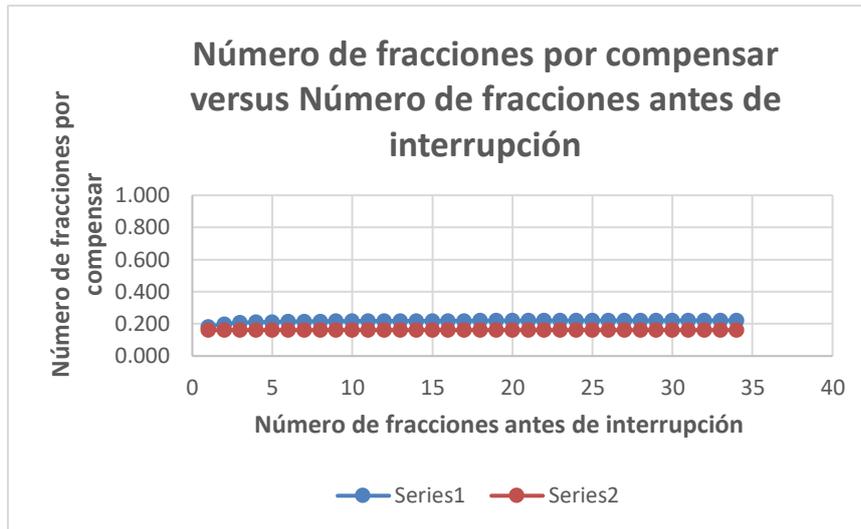


Figura 3.19. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días en un tumor carcinoma escamoso, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.

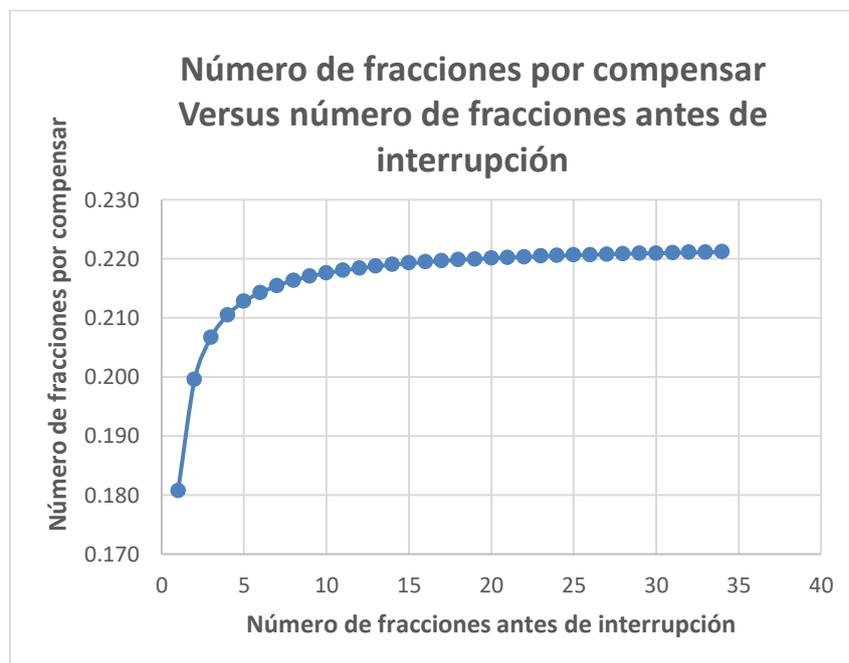


Figura 3.20. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción versus el número de fracciones antes de interrupción, para un tumor carcinoma escamoso.

Tabla 3.8. Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “Albireo target”; para un tumor carcinoma escamoso con 5 días de interrupción.

Tipo de tumor	Número de fracciones avanzadas antes de interrupción	Tiempo de la interrupción (días)	DBE prescrito Gy (Calculado)	DBE prescrito Gy (Albireo)	DBE con interrupción Gy (Calculado)	DBE con interrupción Gy (Albireo)	Porcentaje de error %
Carcinoma Escamoso	1	5	81.82	81.82	80.95	81.12	0.21
	2	5	81.82	81.82	80.75	81.12	0.45
	3	5	81.82	81.82	80.67	81.12	0.56
	4	5	81.82	81.82	80.62	81.12	0.62
	5	5	81.82	81.82	80.59	81.12	0.66
	6	5	81.82	81.82	80.57	81.12	0.68
	7	5	81.82	81.82	80.55	81.12	0.70
	8	5	81.82	81.82	80.54	81.12	0.72
	9	5	81.82	81.82	80.53	81.12	0.73
	10	5	81.82	81.82	80.52	81.12	0.74
	11	5	81.82	81.82	80.51	81.12	0.75
	12	5	81.82	81.82	80.51	81.12	0.76
	13	5	81.82	81.82	80.50	81.12	0.76
	14	5	81.82	81.82	80.50	81.12	0.77
	15	5	81.82	81.82	80.49	81.12	0.77
	16	5	81.82	81.82	80.49	81.12	0.78
	17	5	81.82	81.82	80.49	81.12	0.78
	18	5	81.82	81.82	80.49	81.12	0.78
	19	5	81.82	81.82	80.48	81.12	0.78
	20	5	81.82	81.82	80.48	81.12	0.79
	21	5	81.82	81.82	80.48	81.12	0.79
	22	5	81.82	81.82	80.48	81.12	0.79
	23	5	81.82	81.82	80.48	81.12	0.79
	24	5	81.82	81.82	80.48	81.12	0.79
	25	5	81.82	81.82	80.47	81.12	0.80
	26	5	81.82	81.82	80.47	81.12	0.80
	27	5	81.82	81.82	80.47	81.12	0.80
	28	5	81.82	81.82	80.47	81.12	0.80
	29	5	81.82	81.82	80.47	81.12	0.80
	30	5	81.82	81.82	80.47	81.12	0.80
	31	5	81.82	81.82	80.47	81.12	0.80
	32	5	81.82	81.82	80.47	81.12	0.80
	33	5	81.82	81.82	80.47	81.12	0.81
	34	5	81.82	81.82	80.47	81.12	0.81

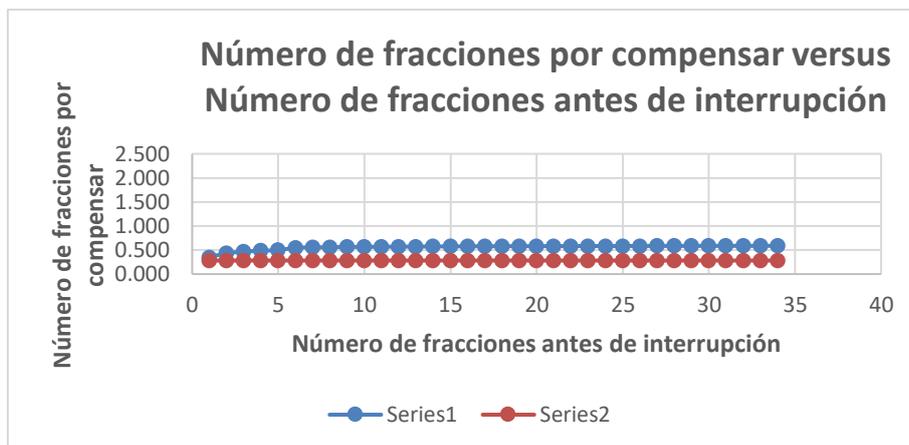


Figura 3.21. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días en un tumor de carcinoma escamoso, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.

Se puede apreciar en la tabla 3.8. y en la figura 3.21. que el tumor de carcinoma escamoso que los resultados del porcentaje de error de los DBE con interrupción calculados comparados con los DBE con interrupción que nos da el Albireo son similares para una interrupción de 5 días el porcentaje de error relativo es menor a 0,9% . Se puede observar que la interrupción es más significativa cuanto más avanzado se encuentre el tratamiento. Como se muestra en la figura 3.22.

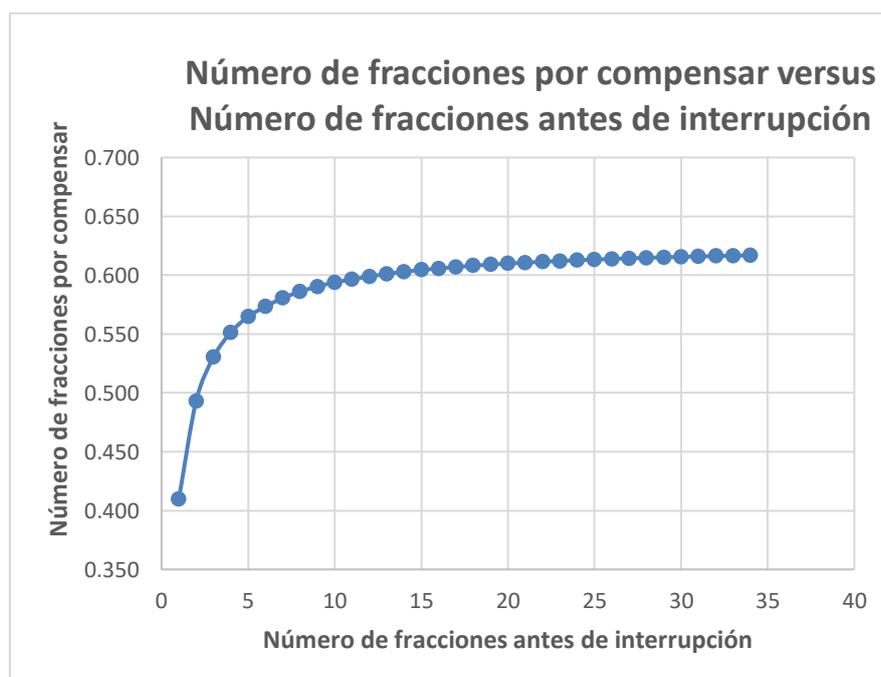


Figura 3.22. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de carcinoma escamoso.

Tabla 3.9. Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “Albireo target”; para un tumor carcinoma escamoso con 8 días de interrupción.

Tipo de tumor	Número de fracciones avanzadas antes de interrupción	Tiempo de la interrupción (días)	DBE prescrito Gy (Calculado)	DBE prescrito Gy (Albireo)	DBE con interrupción Gy (Calculado)	DBE con interrupción Gy (Albireo)	Porcentaje de error %
Carcinoma Escamoso	1	8	81.82	81.82	80.68	80.63	0.06
	2	8	81.82	81.82	80.31	80.63	0.39
	3	8	81.82	81.82	80.14	80.63	0.61
	4	8	81.82	81.82	80.03	80.63	0.74
	5	8	81.82	81.82	79.96	80.63	0.83
	6	8	81.82	81.82	79.92	80.63	0.89
	7	8	81.82	81.82	79.88	80.63	0.93
	8	8	81.82	81.82	79.85	80.63	0.97
	9	8	81.82	81.82	79.82	80.63	1.00
	10	8	81.82	81.82	79.81	80.63	1.02
	11	8	81.82	81.82	79.79	80.63	1.04
	12	8	81.82	81.82	79.78	80.63	1.06
	13	8	81.82	81.82	79.77	80.63	1.07
	14	8	81.82	81.82	79.76	80.63	1.08
	15	8	81.82	81.82	79.75	80.63	1.10
	16	8	81.82	81.82	79.74	80.63	1.10
	17	8	81.82	81.82	79.73	80.63	1.11
	18	8	81.82	81.82	79.73	80.63	1.12
	19	8	81.82	81.82	79.72	80.63	1.13
	20	8	81.82	81.82	79.72	80.63	1.13
	21	8	81.82	81.82	79.71	80.63	1.14
	22	8	81.82	81.82	79.71	80.63	1.14
	23	8	81.82	81.82	79.70	80.63	1.15
	24	8	81.82	81.82	79.70	80.63	1.15
	25	8	81.82	81.82	79.70	80.63	1.16
	26	8	81.82	81.82	79.69	80.63	1.16
	27	8	81.82	81.82	79.69	80.63	1.16
	28	8	81.82	81.82	79.69	80.63	1.17
	29	8	81.82	81.82	79.69	80.63	1.17
	30	8	81.82	81.82	79.68	80.63	1.17
	31	8	81.82	81.82	79.68	80.63	1.18
	32	8	81.82	81.82	79.68	80.63	1.18
	33	8	81.82	81.82	79.68	80.63	1.18
	34	8	81.82	81.82	79.68	80.63	1.18

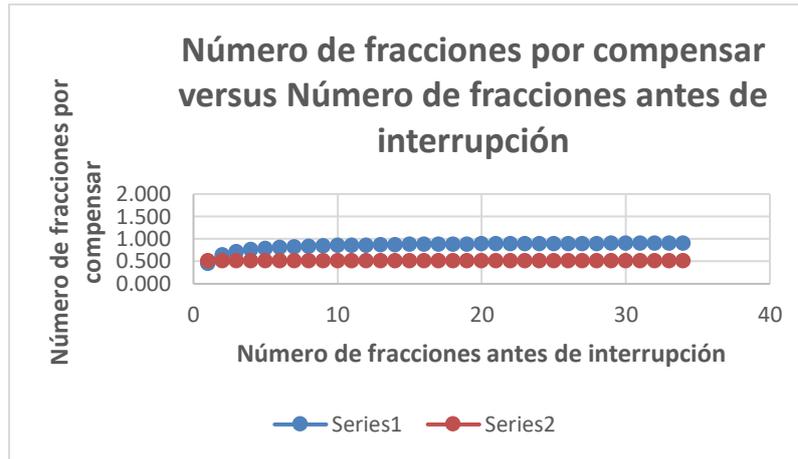


Figura 3.23. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días en un tumor de carcinoma escamoso, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa albireo.

Se puede apreciar en la tabla 3.9. y en la figura 3.23. que el tumor de carcinoma escamoso que los resultados del porcentaje de error de los DBE con interrupción calculados comparados con los DBE con interrupción que nos da el Albireo son similares para una interrupción de 8 días el porcentaje de error relativo es menor a 1,2 % . Se puede observar que en ambos casos el número de fracciones por compensar es similar, sin embargo, en la serie1 es más notable que ésta depende del momento en que se inició la interrupción. Es decir, la interrupción es más significativa cuanto más avanzado se encuentre el tratamiento. Como se muestra en la figura 3.24.

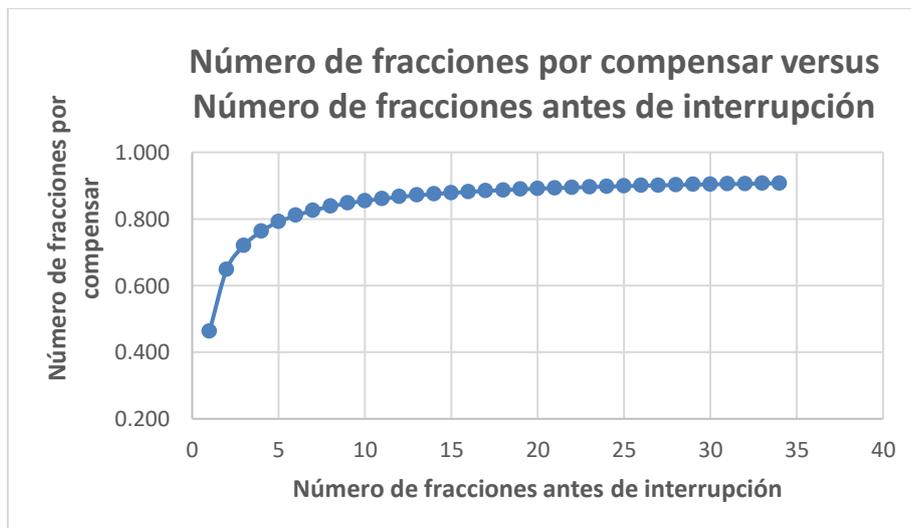


Figura 3.24. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de carcinoma escamoso, la gráfica muestra que la interrupción es más importante cuánto más tarde se produce.

### 3.1.4. Astrocitoma G2

Para un cáncer de astrocitoma G2, que fue prescrito, con un tratamiento convencional de 5 fracciones por semana que empezó un lunes y un total de  $n = 35$  fracciones, con una dosis por fracción de  $d = 2 \text{ Gy/fracción}$ .

$\alpha = 0,37 \text{ Gy}^{-1}$      $\frac{\alpha}{\beta} = 3,5 \text{ Gy}$      $k = 0,011 \text{ Gy/día}$      $T_{\text{pot}} = 60 \text{ días}$ , los parámetros son considerados de la opción estudios de compensación de “Albireo Target” [24].

Resultados de una interrupción de 3, 5 y 8 días, con un tiempo variable de momentos en el que se interrumpió el tratamiento, graficamos la dosis biológica equivalente con interrupción de tratamiento, también graficaremos el número de fracciones por compensar y la dosis por fracción a adicionar a las fracciones restantes para compensar la interrupción. Comparamos los resultados con los del programa Albireo.

Tabla 3.10. Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “Albireo target”; para un tumor astrocitoma G2 con 2 días de interrupción.

Tipo de tumor	Número de fracciones avanzadas antes de interrupción	Tiempo de la interrupción (días)	DBE prescrito Gy (Calculado)	DBE prescrito Gy (Albireo)	DBE con interrupción Gy (Calculado)	DBE con interrupción Gy (Albireo)	Porcentaje de error %
Astrocitoma G2	1	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
	2	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
	3	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
	4	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
	5	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
	6	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
	7	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
	8	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
	9	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
	10	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
	11	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
	12	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
	13	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
	14	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
	15	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02

16	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
17	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
18	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
19	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
20	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
21	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
22	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
23	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
24	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
25	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
26	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
27	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
28	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
29	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
30	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
31	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
32	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
33	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02
34	2	109.48	109.48	109.42	109.44	0.02

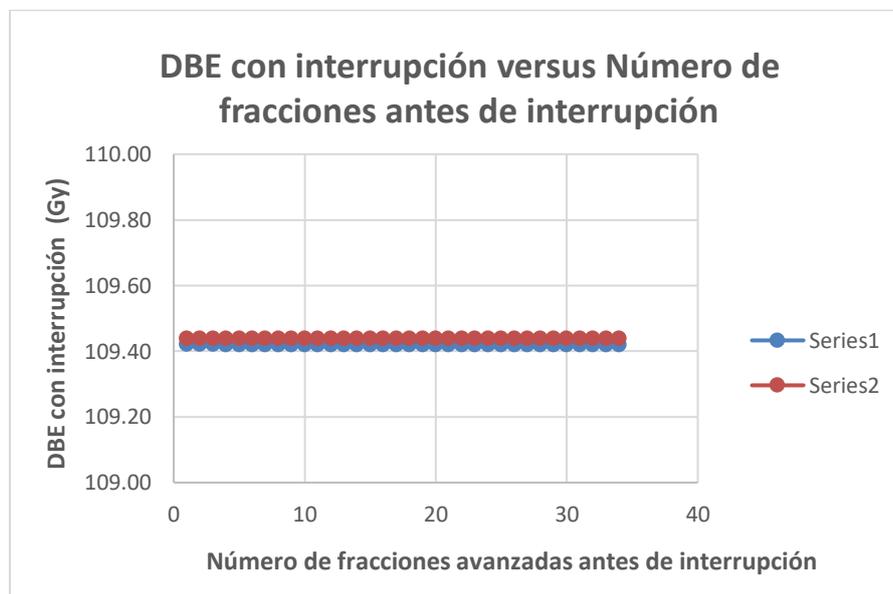


Figura 3.25. En la figura se observa, para el tumor astrocitoma G2; la DBE con interrupción Versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción. La serie 1, es la DBE con interrupción calculada y la serie 2 es la DBE con interrupción que se da en el programa Albireo.

Como se puede observar en la figura 3.25. que el DBE con interrupción calculado comparado con el DBE prescrito no tiene tanta variación, ya que tienen un porcentaje de error relativo de alrededor de 0,02 % comparado con el que se da con el programa Albireo, también se puede

observar que no hay mucha disminución de la DBE debido a la interrupción, esto se debe a que se trata de un tumor de baja proliferación.

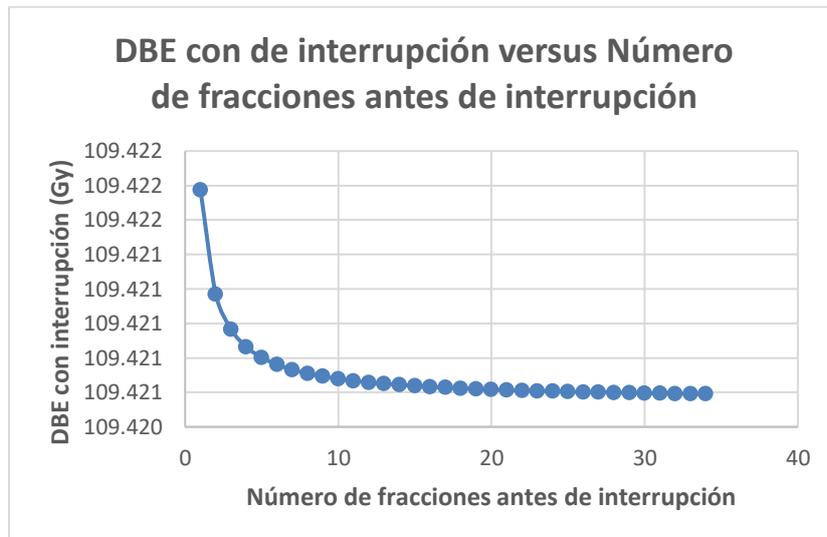


Figura 3.26. En la figura se observa la DBE con interrupción Versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción, en el caso del tumor de astrocitoma G2, se puede observar que la DBE decae en cuanto avanza más el tratamiento.

Para tener una mejor apreciación de cómo afecta el momento de interrupción, se puede observar en la figura 3.26., que la DBE decae más cuando la interrupción ocurre cuanto más avanzado este el tratamiento, quiere decir que el efecto biológico se ve afectado más en cuanto más avanzo el tratamiento. Esto es coherente con lo que se muestra en diferentes bibliografías [15, 2, 3]. En las cuales se indica que la interrupción del tratamiento es más importante que el de un retraso en su comienzo y más importante cuanto más tarde se produce. Esto se debe, sencillamente, al efecto del aumento de la tasa de proliferación [15].

Luego el número de fracciones por compensar debido a la interrupción de tratamiento obtenida es similar a la que se obtiene en el programa Albireo. Como se muestra en la figura 3.68.

. También se puede observar en la figura 3.27. que la interrupción es más importante cuanto más tarde se produce.

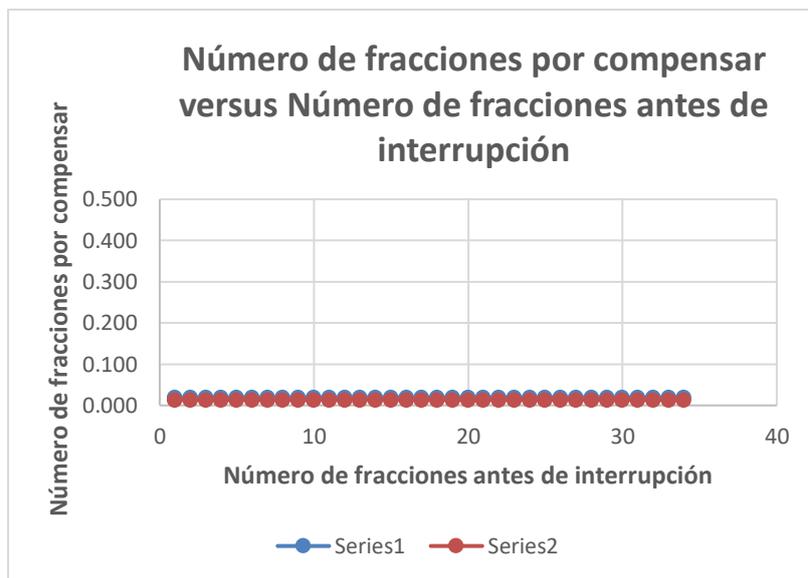


Figura 3.27. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días en un tumor astrocitoma G2, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo. Se puede observar que en ambos casos el número de fracciones por compensar es menor a 0,025 de fracción.

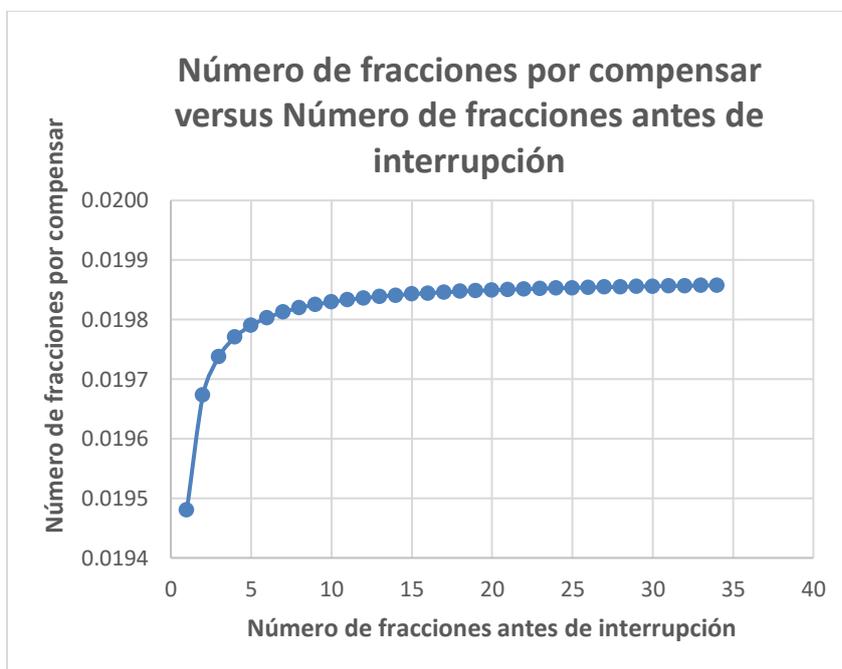


Figura 3.28. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de astrocitoma G2, la gráfica muestra que la interrupción es más importante cuánto más tarde se produce.

Tabla 3.11. Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “Albireo target”; para un tumor astrocitoma G2 con 5 días de interrupción.

Tipo de tumor	Número de fracciones avanzadas antes de interrupción	Tiempo de la interrupción (días)	DBE prescrito Gy (Calculado)	DBE prescrito Gy (Albireo)	DBE con interrupción Gy (Calculado)	DBE con interrupción Gy (Albireo)	Porcentaje de error %
Astrocitoma G2	1	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.07
	2	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.07
	3	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.07
	4	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.07
	5	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.07
	6	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.07
	7	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.07
	8	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	9	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	10	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	11	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	12	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	13	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	14	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	15	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	16	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	17	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	18	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	19	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	20	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	21	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	22	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	23	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	24	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	25	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	26	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	27	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	28	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	29	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	30	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	31	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	32	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	33	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08
	34	5	109.48	109.48	109.33	109.41	0.08

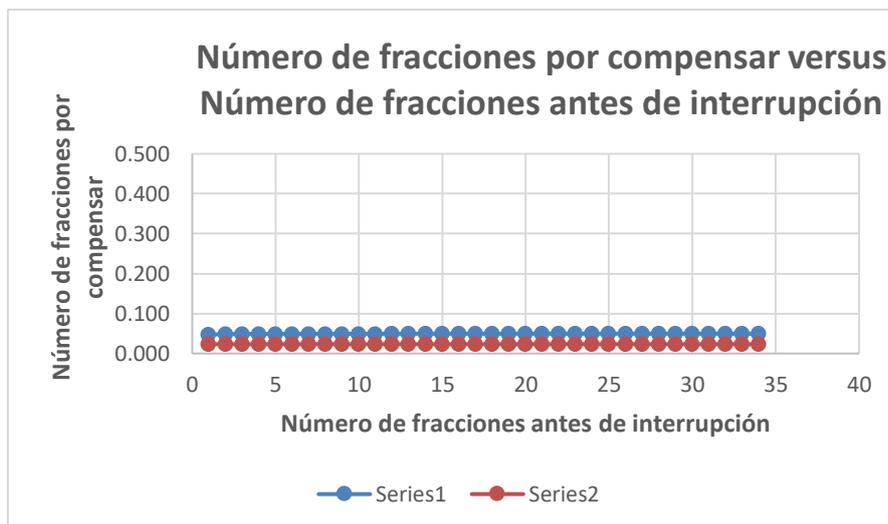


Figura 3.29. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días en un tumor de astrocitoma G2, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo. Se puede observar que en ambos casos el número de fracciones por compensar es menor a 0,1 de fracción.

Se puede apreciar en la tabla 3.29. y en la figura 3.30. que el tumor de astrocitoma G2 que los resultados del porcentaje de error de los DBE con interrupción calculados comparados con los DBE con interrupción que nos da el Albireo son similares para una interrupción de 5 días el porcentaje de error relativo es menor a 0,06 %. Se puede observar que la interrupción es más significativa cuanto más avanzado se encuentre el tratamiento. Como se muestra en la figura 3.30.

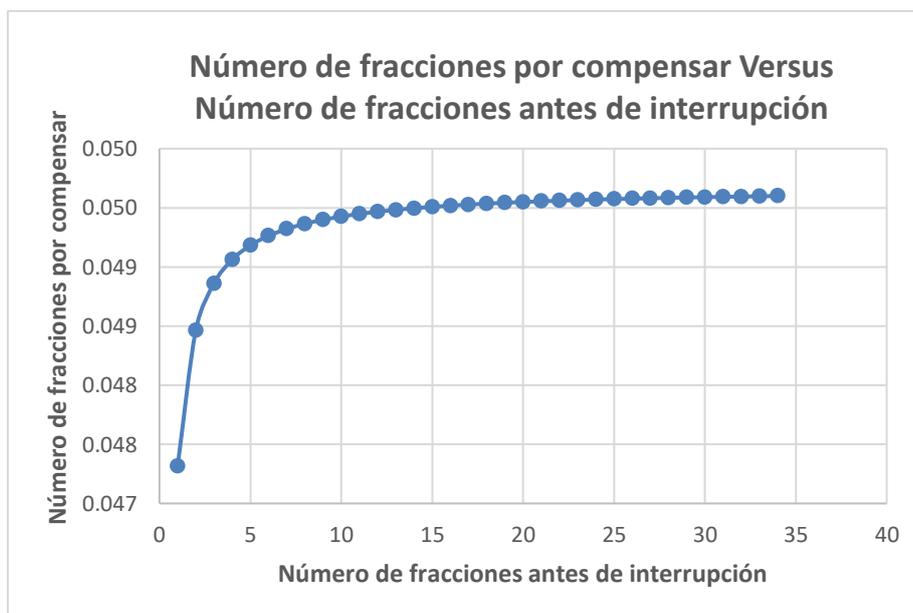


Figura 3.30. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de astrocitoma G2.

Tabla 3.12. Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “Albireo target”; para un tumor astrocitoma G2 con 8 días de interrupción.

Tipo de tumor	Número de fracciones avanzadas antes de interrupción	Tiempo de la interrupción (días)	DBE prescrito Gy (Calculado)	DBE prescrito Gy (Albireo)	DBE con interrupción Gy (Calculado)	DBE con interrupción Gy (Albireo)	Porcentaje de error %
Astrocitoma G2	1	8	109.48	109.48	109.25	109.35	0.09
	2	8	109.48	109.48	109.24	109.35	0.10
	3	8	109.48	109.48	109.24	109.35	0.10
	4	8	109.48	109.48	109.24	109.35	0.10
	5	8	109.48	109.48	109.24	109.35	0.10
	6	8	109.48	109.48	109.24	109.35	0.10
	7	8	109.48	109.48	109.24	109.35	0.10
	8	8	109.48	109.48	109.24	109.35	0.10
	9	8	109.48	109.48	109.24	109.35	0.10
	10	8	109.48	109.48	109.24	109.35	0.10
	11	8	109.48	109.48	109.24	109.35	0.11
	12	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	13	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	14	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	15	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	16	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	17	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	18	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	19	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	20	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	21	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	22	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	23	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	24	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	25	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	26	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	27	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	28	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	29	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	30	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	31	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	32	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	33	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11
	34	8	109.48	109.48	109.23	109.35	0.11

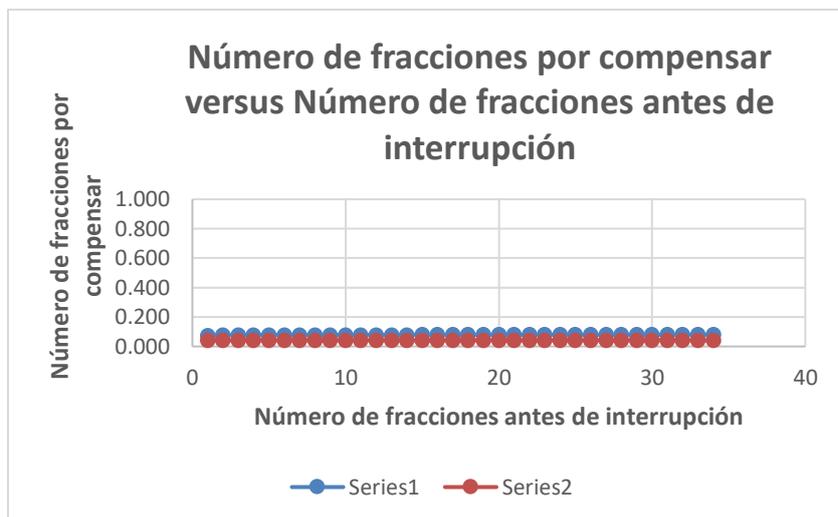


Figura 3.31. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días en un tumor de astrocitoma G2, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo. Se puede observar que en ambos casos el número de fracciones por compensar es menor a 0,1 de fracción.

Se puede apreciar en la tabla 3.12. y en la figura 3.31. que el tumor de astrocitoma G2 que los resultados del porcentaje de error de los DBE con interrupción calculados comparados con los DBE con interrupción que nos da el Albireo son similares para una interrupción de 8 días el porcentaje de error relativo es menor a 0,12 %. Se puede observar que la interrupción es más significativa cuanto más avanzado se encuentre el tratamiento. Como se muestra en la figura 3.32.

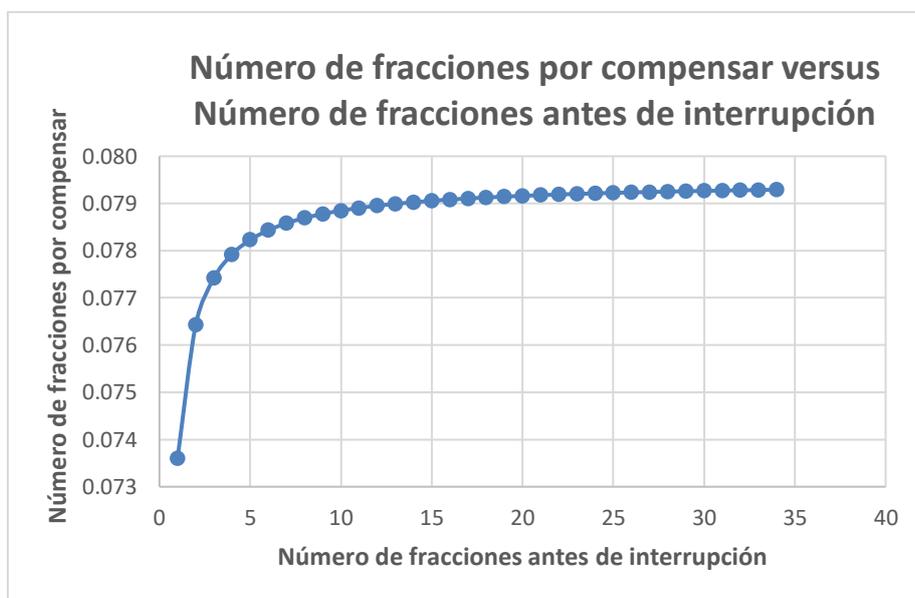


Figura 3.32. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de astrocitoma G2, la gráfica muestra que la interrupción es más importante cuánto más tarde se produce.

### 3.1.5. Fibrosarcoma

Para un cáncer de fibrosarcoma, que fue prescrito, con un tratamiento convencional de 5 fracciones por semana que empezó un lunes y un total de  $n = 35$  fracciones, con una dosis por fracción de  $d = 2$  Gy/fracción.

$\alpha = 0,38 \text{ Gy}^{-1}$      $\frac{\alpha}{\beta} = 6,0 \text{ Gy}$      $k = 0,03 \frac{\text{Gy}}{\text{día}}$      $T_{\text{pot}} = 23 \text{ días}$ , los parámetros son considerados de la opción estudios de compensación de “Albireo Target” [24].

Resultados de una interrupción de 3, 5 y 8 días, con un tiempo variable de momentos en el que se interrumpió el tratamiento, graficamos la dosis biológica equivalente con interrupción de tratamiento, también graficaremos el número de fracciones por compensar y la dosis por fracción a adicionar a las fracciones restantes para compensar la interrupción. Comparamos los resultados con los del programa Albireo.

Tabla 3.13. Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “Albireo target”; para un tumor fibrosarcoma con 2 días de interrupción.

Tipo de tumor	Número de fracciones avanzadas antes de interrupción	Tiempo de la interrupción (días)	DBE prescrito Gy (Calculado)	DBE prescrito Gy (Albireo)	DBE con interrupción Gy (Calculado)	DBE con interrupción Gy (Albireo)	Porcentaje de error %
Fibrosarcoma	1	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.03
	2	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.03
	3	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
	4	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
	5	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
	6	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
	7	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
	8	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
	9	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
	10	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
	11	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
	12	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
	13	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
	14	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
	15	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04

16	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
17	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
18	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
19	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
20	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
21	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
22	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
23	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
24	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
25	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
26	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
27	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
28	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
29	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
30	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
31	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
32	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
33	2	91.92	91.92	91.77	91.80	0.04
34	2	91.92	91.92	91.76	91.80	0.04

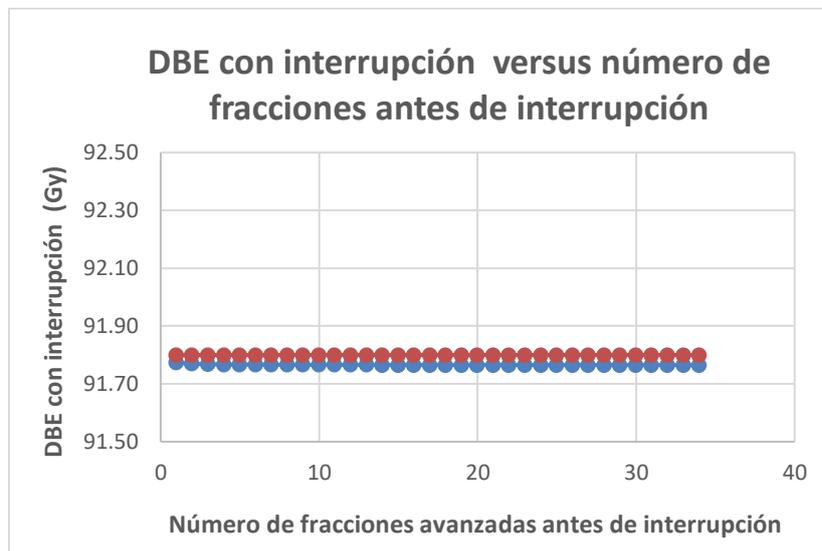


Figura 3.33. En la figura se observa, para el tumor fibrosarcoma; la DBE con interrupción versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción. La serie 1, es la DBE con interrupción calculada y la serie 2 es la DBE con interrupción que se da en el programa Albireo.

Como se puede observar en la figura 3.33. que el DBE con interrupción calculado comparado con el DBE prescrito no tiene tanta variación, ya que tienen un porcentaje de error relativo menor a 0,05 % comparado con el que se da con el programa Albireo, también se puede observar que no hay mucha disminución de la DBE debido a la interrupción, esto se debe a que se trata de un tumor de baja proliferación.

Para tener una mejor apreciación de cómo afecta el momento de interrupción, se puede observar en la figura 3.34., que la DBE decae más cuando la interrupción ocurre cuanto más avanzado este el tratamiento, quiere decir que el efecto biológico se ve afectado más en cuanto más avanzo el tratamiento. Esto es coherente con lo que se muestra en diferentes bibliografías [15, 2, 3]. En las cuales se indica que la interrupción del tratamiento es más importante que el de un retraso en su comienzo y más importante cuanto más tarde se produce. Esto se debe, sencillamente, al efecto del aumento de la tasa de proliferación [15].

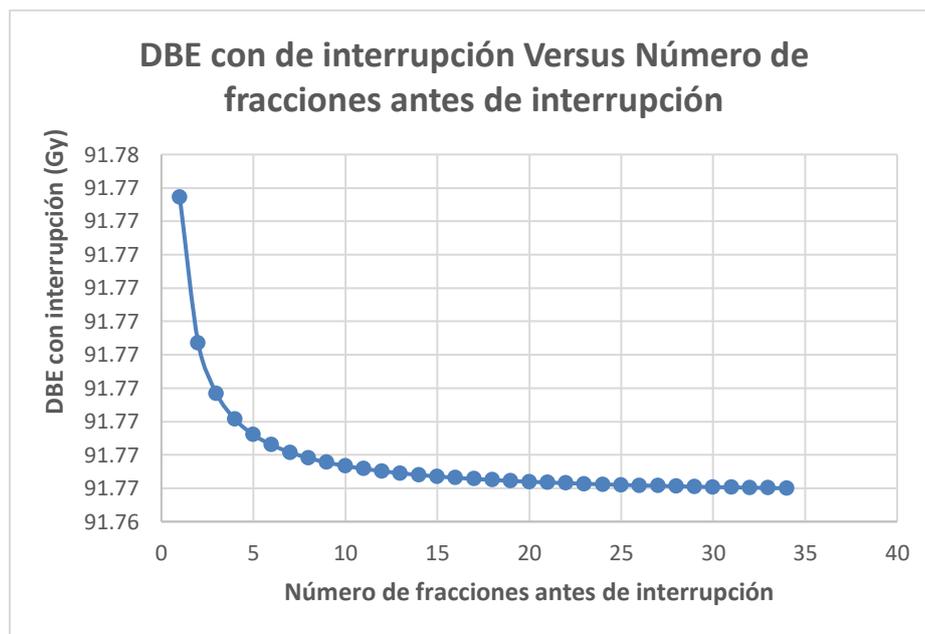


Figura 3.34. En la figura se observa la DBE con interrupción Versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción, en el caso del tumor de fibrosarcoma, se puede observar que la DBE decae en cuanto avanza más el tratamiento.

Luego el número de fracciones por compensar debido a la interrupción de tratamiento obtenida es similar a la que se obtiene en el programa Albireo. Como se muestra en la figura 3.35.

. También se puede observar en la figura 3.36. que la interrupción es más importante cuanto más tarde se produce.

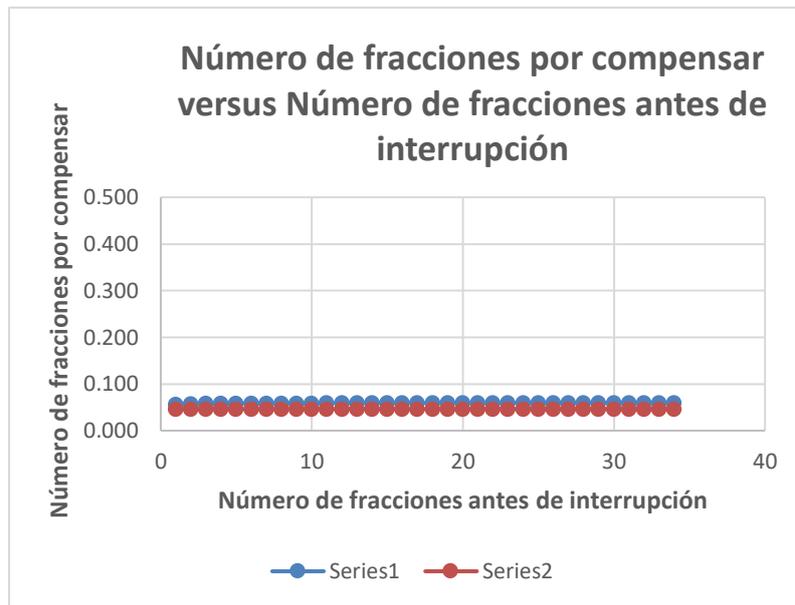


Figura 3.35. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días en un tumor fibrosarcoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo. Se puede observar que en ambos casos el número de fracciones por compensar es menor a 0,1 de fracción.

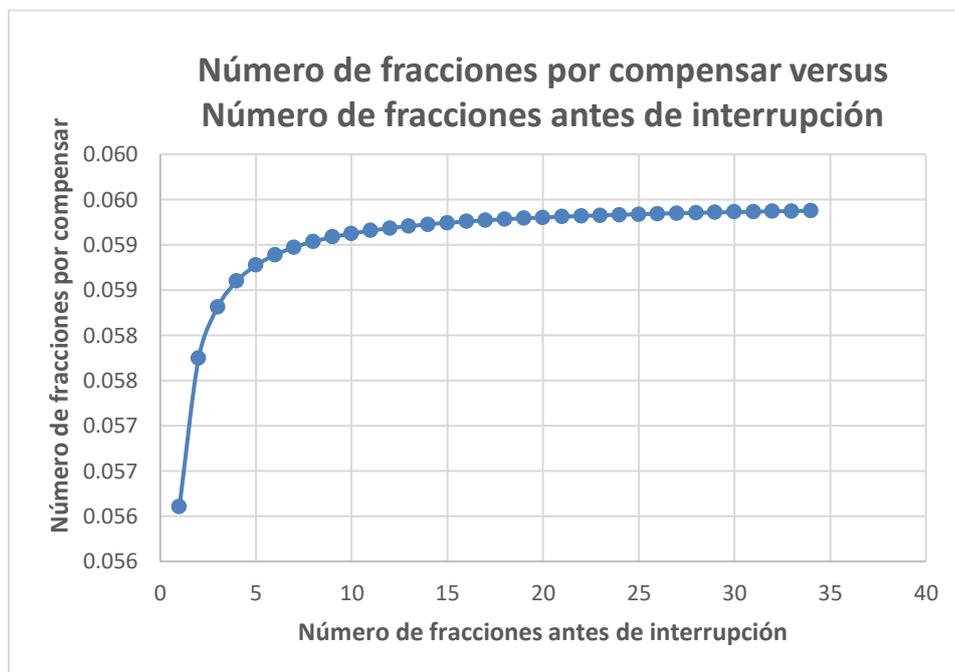


Figura 3.36. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de fibrosarcoma, la gráfica muestra que la interrupción es más importante cuánto más tarde se produce.

Tabla 3.14. Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “Albireo target”; para un tumor fibrosarcoma con 5 días de interrupción.

Tipo de tumor	Número de fracciones avanzadas antes de interrupción	Tiempo de la interrupción (días)	DBE prescrito Gy (Calculado)	DBE prescrito Gy (Albireo)	DBE con interrupción Gy (Calculado)	DBE con interrupción Gy (Albireo)	Porcentaje de error %
Fibrosarcoma	1	5	91.92	91.92	91.58	91.71	0.14
	2	5	91.92	91.92	91.55	91.71	0.17
	3	5	91.92	91.92	91.55	91.71	0.18
	4	5	91.92	91.92	91.54	91.71	0.18
	5	5	91.92	91.92	91.54	91.71	0.19
	6	5	91.92	91.92	91.54	91.71	0.19
	7	5	91.92	91.92	91.54	91.71	0.19
	8	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.19
	9	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.19
	10	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.19
	11	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.19
	12	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.19
	13	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.19
	14	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	15	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	16	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	17	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	18	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	19	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	20	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	21	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	22	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	23	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	24	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	25	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	26	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	27	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	28	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	29	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	30	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	31	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	32	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	33	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20
	34	5	91.92	91.92	91.53	91.71	0.20

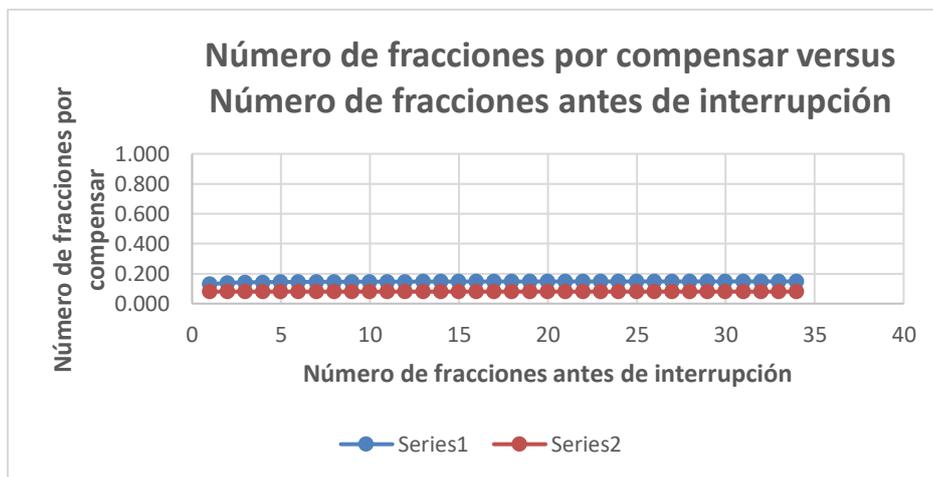


Figura 3.37. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días en un tumor de fibrosarcoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo. Se puede observar que en ambos casos el número de fracciones por compensar es menor a 0,2 de fracción.

Se puede apreciar en la tabla 3.14. y en la figura 3.37. que el tumor de fibrosarcoma que los resultados del porcentaje de error de los DBE con interrupción calculados comparados con los DBE con interrupción que nos da el Albireo son similares para una interrupción de 5 días el porcentaje de error relativo es menor a 0,21 %. Se puede observar que la interrupción es más significativa cuanto más avanzado se encuentre el tratamiento. Como se muestra en la figura 3.38.

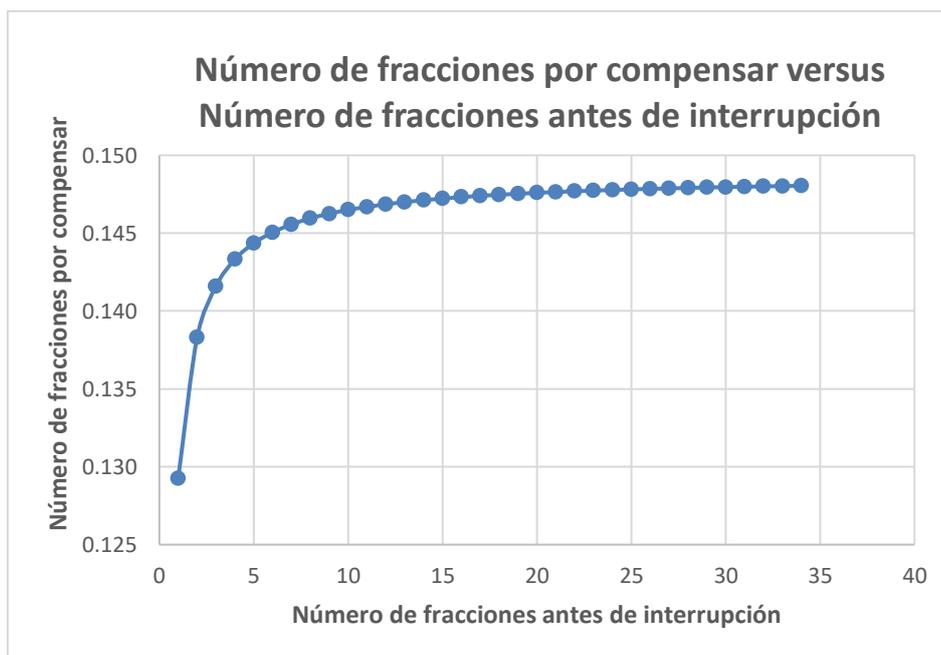


Figura 3.38. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de fibrosarcoma.

Tabla 3.15. Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “Albireo target”; para un tumor fibrosarcoma con 8 días de interrupción.

Tipo de tumor	Número de fracciones avanzadas antes de interrupción	Tiempo de la interrupción (días)	DBE prescrito Gy (Calculado)	DBE prescrito Gy (Albireo)	DBE con interrupción Gy (Calculado)	DBE con interrupción Gy (Albireo)	Porcentaje de error %
Fibrosarcoma	1	8	91.92	91.92	91.41	91.56	0.16
	2	8	91.92	91.92	91.36	91.56	0.22
	3	8	91.92	91.92	91.34	91.56	0.24
	4	8	91.92	91.92	91.32	91.56	0.26
	5	8	91.92	91.92	91.32	91.56	0.26
	6	8	91.92	91.92	91.31	91.56	0.27
	7	8	91.92	91.92	91.31	91.56	0.27
	8	8	91.92	91.92	91.31	91.56	0.28
	9	8	91.92	91.92	91.31	91.56	0.28
	10	8	91.92	91.92	91.30	91.56	0.28
	11	8	91.92	91.92	91.30	91.56	0.28
	12	8	91.92	91.92	91.30	91.56	0.28
	13	8	91.92	91.92	91.30	91.56	0.28
	14	8	91.92	91.92	91.30	91.56	0.28
	15	8	91.92	91.92	91.30	91.56	0.29
	16	8	91.92	91.92	91.30	91.56	0.29
	17	8	91.92	91.92	91.30	91.56	0.29
	18	8	91.92	91.92	91.30	91.56	0.29
	19	8	91.92	91.92	91.30	91.56	0.29
	20	8	91.92	91.92	91.30	91.56	0.29
	21	8	91.92	91.92	91.30	91.56	0.29
	22	8	91.92	91.92	91.30	91.56	0.29
	23	8	91.92	91.92	91.30	91.56	0.29
	24	8	91.92	91.92	91.30	91.56	0.29
	25	8	91.92	91.92	91.29	91.56	0.29
	26	8	91.92	91.92	91.29	91.56	0.29
	27	8	91.92	91.92	91.29	91.56	0.29
	28	8	91.92	91.92	91.29	91.56	0.29
	29	8	91.92	91.92	91.29	91.56	0.29
	30	8	91.92	91.92	91.29	91.56	0.29
	31	8	91.92	91.92	91.29	91.56	0.29
	32	8	91.92	91.92	91.29	91.56	0.29
	33	8	91.92	91.92	91.29	91.56	0.29
	34	8	91.92	91.92	91.29	91.56	0.29

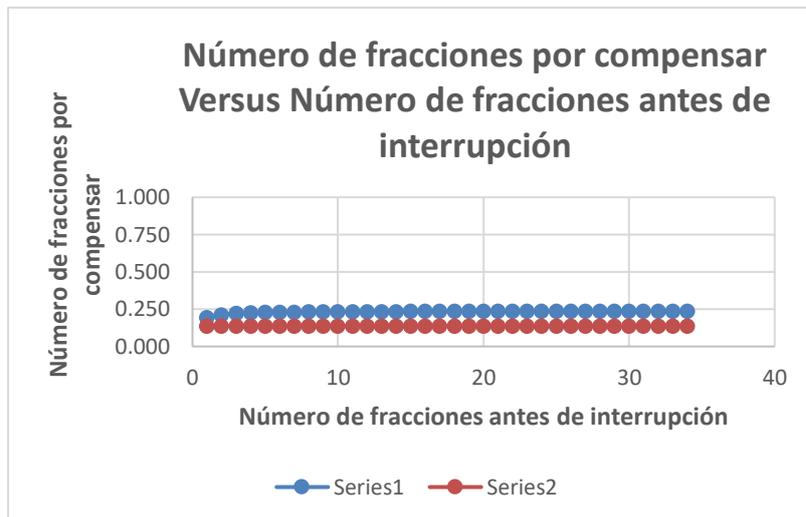


Figura 3.39. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días en un tumor de fibrosarcoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.

Se puede apreciar en la tabla 3.15. y en la figura 3.39. que el tumor de fibrosarcoma que los resultados del porcentaje de error de los DBE con interrupción calculados comparados con los DBE con interrupción que nos da el Albireo son similares para una interrupción de 8 días el porcentaje de error relativo es menor a 0,3 %. Se puede observar que la interrupción es más significativa cuanto más avanzado se encuentre el tratamiento. Como se muestra en la figura 3.40.

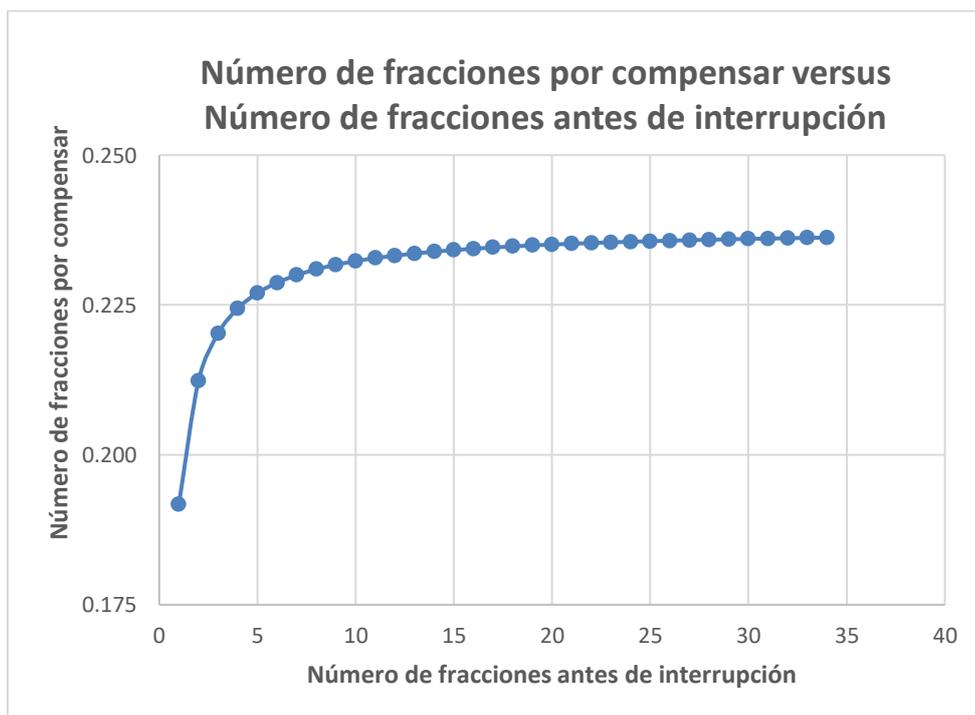


Figura 3.40. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de fibrosarcoma.

### 3.1.6. Linfoma

Para un cáncer de linfoma, que fue prescrito, con un tratamiento convencional de 5 fracciones por semana que empezó un lunes y un total de  $n = 35$  fracciones, con una dosis por fracción de  $d = 2$  Gy/fracción.

$\alpha = 0,54 \text{ Gy}^{-1}$      $\frac{\alpha}{\beta} = 7,0 \text{ Gy}$      $k = 0,347 \frac{\text{Gy}}{\text{día}}$      $T_{\text{pot}} = 2$  días, los parámetros son considerados de la opción estudios de compensación de “Albireo Target” [24].

Resultados de una interrupción de 3, 5 y 8 días, con un tiempo variable de momentos en el que se interrumpió el tratamiento, graficamos la dosis biológica equivalente con interrupción de tratamiento, también graficaremos el número de fracciones por compensar y la dosis por fracción a adicionar a las fracciones restantes para compensar la interrupción. Comparamos los resultados con los del programa Albireo.

Tabla 3.16. Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “Albireo target”; para un tumor linfoma con 2 días de interrupción.

Tipo de tumor	Número de fracciones avanzadas antes de interrupción	Tiempo de la interrupción (días)	DBE prescrito Gy (Calculado)	DBE prescrito Gy (Albireo)	DBE con interrupción Gy (Calculado)	DBE con interrupción Gy (Albireo)	Porcentaje de error %
Linfoma	1	2	73.69	73.69	72.88	72.30	0.80
	2	2	73.69	73.69	72.69	72.30	0.55
	3	2	73.69	73.69	72.61	72.30	0.43
	4	2	73.69	73.69	72.57	72.30	0.37
	5	2	73.69	73.69	72.54	72.30	0.33
	6	2	73.69	73.69	72.53	72.30	0.31
	7	2	73.69	73.69	72.51	72.30	0.29
	8	2	73.69	73.69	72.50	72.30	0.27
	9	2	73.69	73.69	72.49	72.30	0.26
	10	2	73.69	73.69	72.48	72.30	0.25
	11	2	73.69	73.69	72.48	72.30	0.24
	12	2	73.69	73.69	72.47	72.30	0.23
	13	2	73.69	73.69	72.46	72.30	0.23
	14	2	73.69	73.69	72.46	72.30	0.22
	15	2	73.69	73.69	72.46	72.30	0.22

16	2	73.69	73.69	72.45	72.30	0.21
17	2	73.69	73.69	72.45	72.30	0.21
18	2	73.69	73.69	72.45	72.30	0.21
19	2	73.69	73.69	72.45	72.30	0.20
20	2	73.69	73.69	72.45	72.30	0.20
21	2	73.69	73.69	72.44	72.30	0.20
22	2	73.69	73.69	72.44	72.30	0.20
23	2	73.69	73.69	72.44	72.30	0.19
24	2	73.69	73.69	72.44	72.30	0.19
25	2	73.69	73.69	72.44	72.30	0.19
26	2	73.69	73.69	72.44	72.30	0.19
27	2	73.69	73.69	72.44	72.30	0.19
28	2	73.69	73.69	72.43	72.30	0.19
29	2	73.69	73.69	72.43	72.30	0.18
30	2	73.69	73.69	72.43	72.30	0.18
31	2	73.69	73.69	72.43	72.30	0.18
32	2	73.69	73.69	72.43	72.30	0.18
33	2	73.69	73.69	72.43	72.30	0.18
34	2	73.69	73.69	72.43	72.30	0.18

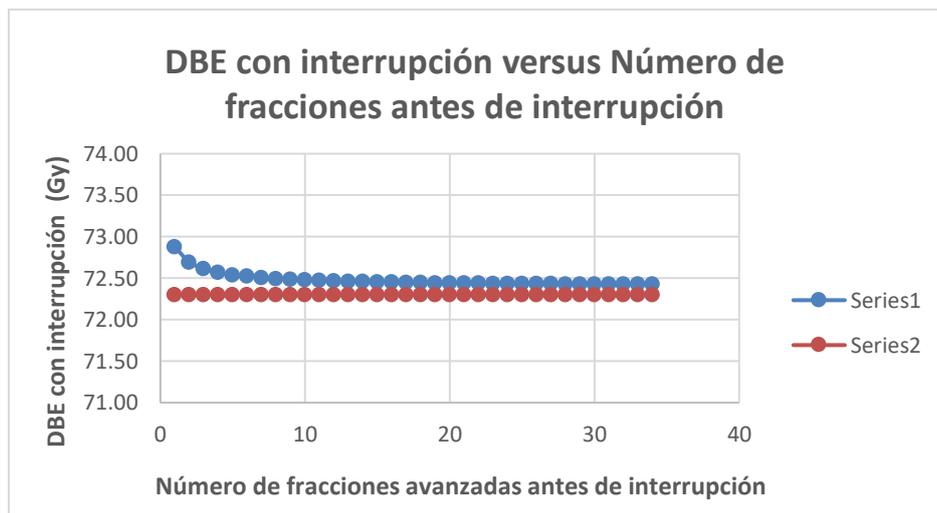


Figura 3.41. En la figura se observa, para el tumor linfoma; la DBE con interrupción Versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción . La serie 1, es la DBE con interrupción calculada y la serie 2 es la DBE con interrupción que se da en el programa Albireo.

Como se puede observar en la figura 3.41. que el DBE con interrupción calculado comparado con el DBE prescrito no tiene tanta variación, ya que tienen un porcentaje de error relativo menor a 0,2 % comparado con el que se da con el programa Albireo.

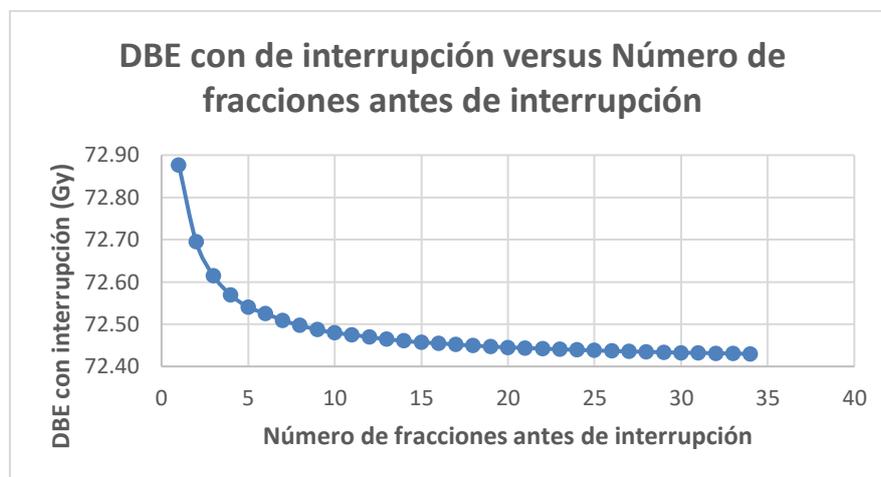


Figura 3.42. En la figura se observa la DBE con interrupción Versus el número de fracciones antes de interrupción, para 2 días de interrupción, en el caso del tumor de linfoma, se puede observar que la DBE decae en cuanto avanza más el tratamiento.

Para tener una mejor apreciación de cómo afecta el momento de interrupción, se puede observar en la figura 3.42., que la DBE decae más cuando la interrupción ocurre cuanto más avanzado este el tratamiento, quiere decir que el efecto biológico se ve afectado más en cuanto más avanzo el tratamiento. Esto es coherente con lo que se muestra en diferentes bibliografías [15, 2, 3]. En las cuales se indica que la interrupción del tratamiento es más importante que el de un retraso en su comienzo y más importante cuanto más tarde se produce. Esto se debe, sencillamente, al efecto del aumento de la tasa de proliferación [15]. Luego el número de fracciones por compensar debido a la interrupción de tratamiento obtenida es similar a la que se obtiene en el programa Albireo. Como se muestra en la figura 3.43. . También se puede observar en la figura 3.43. que la interrupción es más importante cuanto más tarde se produce.

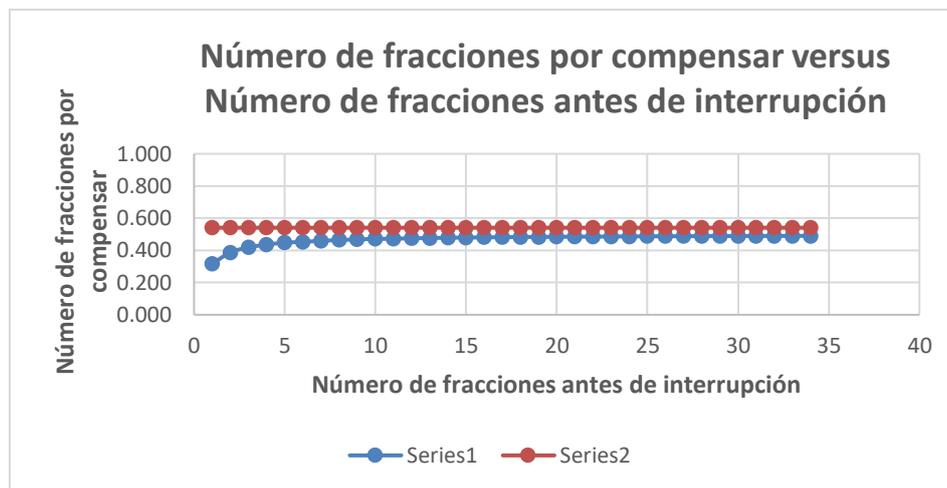


Figura 3.43. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 2 días en un tumor linfoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa albireo.

Tabla 3.17. Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “Albireo target”; para un tumor linfoma con 5 días de interrupción.

Tipo de tumor	Número de fracciones avanzadas antes de interrupción	Tiempo de la interrupción (días)	DBE prescrito Gy (Calculado)	DBE prescrito Gy (Albireo)	DBE con interrupción Gy (Calculado)	DBE con interrupción Gy (Albireo)	Porcentaje de error %
Linfoma	1	5	73.69	73.69	72.38	71.26	1.57
	2	5	73.69	73.69	71.83	71.26	0.80
	3	5	73.69	73.69	71.52	71.26	0.37
	4	5	73.69	73.69	71.33	71.26	0.10
	5	5	73.69	73.69	71.20	71.26	0.08
	6	5	73.69	73.69	71.13	71.26	0.18
	7	5	73.69	73.69	71.05	71.26	0.29
	8	5	73.69	73.69	70.99	71.26	0.38
	9	5	73.69	73.69	70.94	71.26	0.45
	10	5	73.69	73.69	70.90	71.26	0.51
	11	5	73.69	73.69	70.87	71.26	0.54
	12	5	73.69	73.69	70.84	71.26	0.58
	13	5	73.69	73.69	70.82	71.26	0.62
	14	5	73.69	73.69	70.79	71.26	0.65
	15	5	73.69	73.69	70.77	71.26	0.68
	16	5	73.69	73.69	70.76	71.26	0.70
	17	5	73.69	73.69	70.75	71.26	0.72
	18	5	73.69	73.69	70.73	71.26	0.74

19	5	73.69	73.69	70.72	71.26	0.76
20	5	73.69	73.69	70.71	71.26	0.77
21	5	73.69	73.69	70.70	71.26	0.79
22	5	73.69	73.69	70.69	71.26	0.80
23	5	73.69	73.69	70.68	71.26	0.81
24	5	73.69	73.69	70.67	71.26	0.82
25	5	73.69	73.69	70.67	71.26	0.83
26	5	73.69	73.69	70.66	71.26	0.84
27	5	73.69	73.69	70.65	71.26	0.85
28	5	73.69	73.69	70.65	71.26	0.86
29	5	73.69	73.69	70.64	71.26	0.87
30	5	73.69	73.69	70.64	71.26	0.88
31	5	73.69	73.69	70.63	71.26	0.88
32	5	73.69	73.69	70.63	71.26	0.89
33	5	73.69	73.69	70.62	71.26	0.89
34	5	73.69	73.69	70.62	71.26	0.90

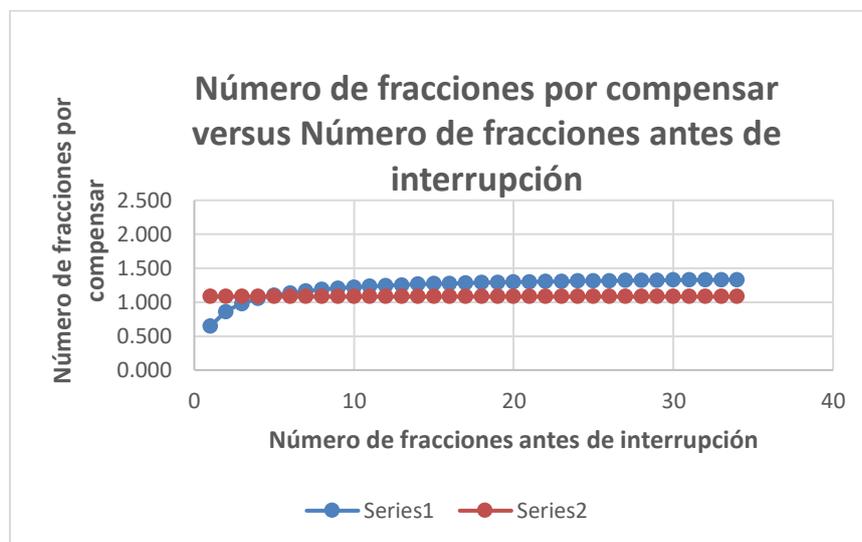


Figura 3.44. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días en un tumor de linfoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.

Se puede apreciar en la tabla 3.17. y en la figura 3.44. que el tumor de linfoma que los resultados del porcentaje de error de los DBE con interrupción calculados comparados con los DBE con interrupción que nos da el Albireo son similares para una interrupción de 5 días el porcentaje de error relativo es menor a 1,6 % si la interrupción del tratamiento es al inicio de este, si está más avanzado se reduce considerablemente. Se puede observar que la interrupción es más significativa cuanto más avanzado se encuentre el tratamiento. Como se muestra en la figura 3.46.

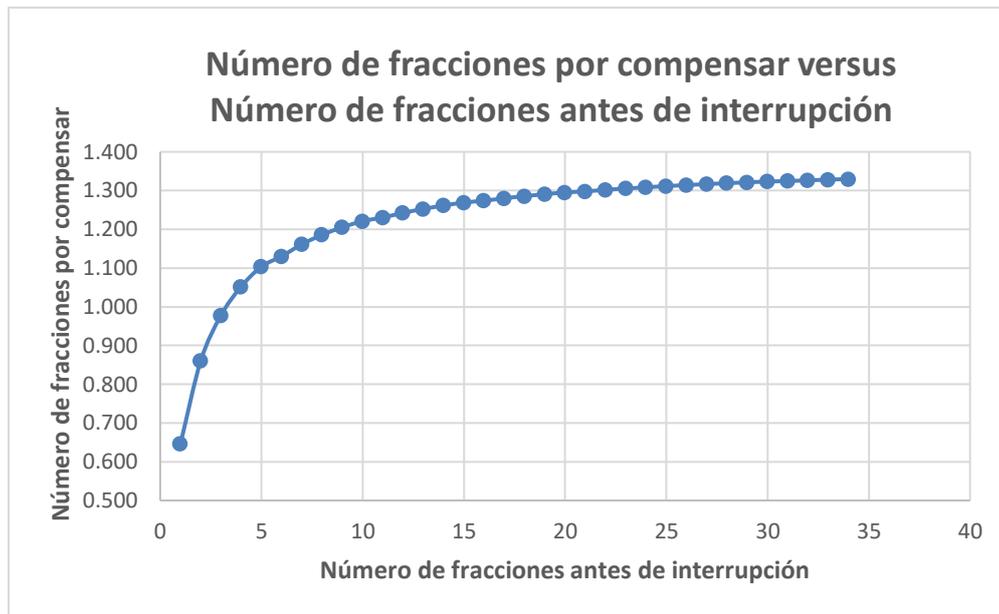


Figura 3.45. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 5 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de linfoma.

Tabla 3.18. Comparación del DBE calculado con interrupción y el DBE con interrupción que muestra el programa “Albireo target”; para un tumor linfoma con 8 días de interrupción.

Tipo de tumor	Número de fracciones avanzadas antes de interrupción	Tiempo de la interrupción (días)	DBE prescrito Gy (Calculado)	DBE prescrito Gy (Albireo)	DBE con interrupción Gy (Calculado)	DBE con interrupción Gy (Albireo)	Porcentaje de error %
Linfoma	1	8	73.69	73.69	72.14	69.53	3.75
	2	8	73.69	73.69	71.31	69.53	2.56
	3	8	73.69	73.69	70.79	69.53	1.81
	4	8	73.69	73.69	70.44	69.53	1.30
	5	8	73.69	73.69	70.18	69.53	0.93
	6	8	73.69	73.69	70.04	69.53	0.73
	7	8	73.69	73.69	69.87	69.53	0.49
	8	8	73.69	73.69	69.74	69.53	0.31
	9	8	73.69	73.69	69.63	69.53	0.15
	10	8	73.69	73.69	69.54	69.53	0.02
	11	8	73.69	73.69	69.49	69.53	0.06
	12	8	73.69	73.69	69.42	69.53	0.15
	13	8	73.69	73.69	69.36	69.53	0.24
	14	8	73.69	73.69	69.31	69.53	0.31
	15	8	73.69	73.69	69.27	69.53	0.38
	16	8	73.69	73.69	69.24	69.53	0.42
	17	8	73.69	73.69	69.20	69.53	0.47

18	8	73.69	73.69	69.17	69.53	0.52
19	8	73.69	73.69	69.14	69.53	0.56
20	8	73.69	73.69	69.11	69.53	0.60
21	8	73.69	73.69	69.09	69.53	0.63
22	8	73.69	73.69	69.07	69.53	0.66
23	8	73.69	73.69	69.05	69.53	0.69
24	8	73.69	73.69	69.03	69.53	0.72
25	8	73.69	73.69	69.01	69.53	0.75
26	8	73.69	73.69	68.99	69.53	0.77
27	8	73.69	73.69	68.98	69.53	0.79
28	8	73.69	73.69	68.96	69.53	0.81
29	8	73.69	73.69	68.95	69.53	0.83
30	8	73.69	73.69	68.94	69.53	0.85
31	8	73.69	73.69	68.93	69.53	0.86
32	8	73.69	73.69	68.92	69.53	0.88
33	8	73.69	73.69	68.91	69.53	0.89
34	8	73.69	73.69	68.90	69.53	0.91

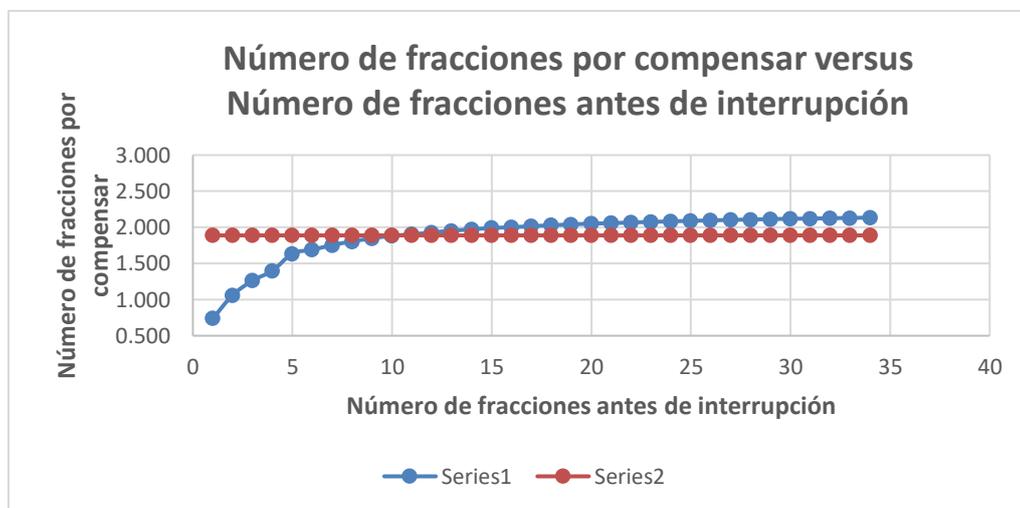


Figura 3.46. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días en un tumor de linfoma, versus el número de fracciones antes de interrupción (serie 1). De forma similar la (serie 2) muestra los resultados del programa Albireo.

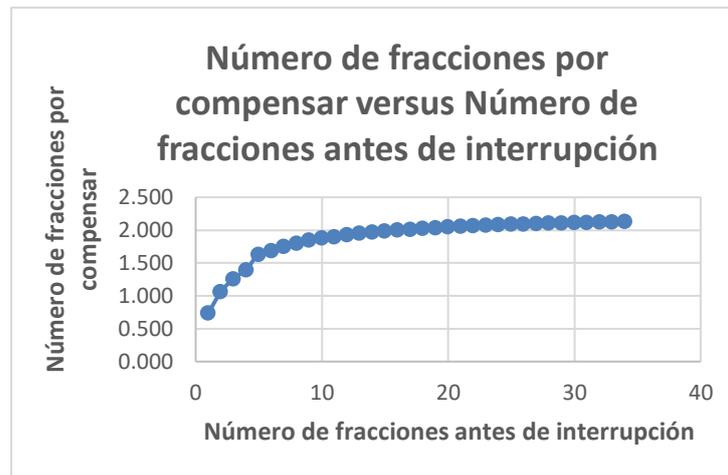


Figura 3.47. En la figura se muestra el número de fracciones calculadas por compensar debido a una interrupción de 8 días versus el número de fracciones antes de interrupción, para el tumor de linfoma. Se puede observar que la interrupción es más significativa cuando el tratamiento está más avanzado.

Se puede apreciar en la tabla 3.18. y en la figura 3.47. que el tumor de linfoma que los resultados del porcentaje de error de los DBE con interrupción calculados comparados con los DBE con interrupción que nos da el Albireo son similares para una interrupción de 8 días el porcentaje de error relativo es menor a 4 % si la interrupción del tratamiento es al inicio de este, si está más avanzado se reduce considerablemente hasta ser menor a 1 %, esto se debe a que es un tumor con un tiempo potencial de duplicación pequeño. Se puede observar que la interrupción es más significativa cuanto más avanzado se encuentre el tratamiento. Como se muestra en la figura 3.47.

Adicionalmente se ha generado la opción de simulación teniendo en cuenta la desviación estándar del coeficiente lineal  $\alpha$ , de esta manera el físico médico puede hacer los cálculos considerando el valor medio del coeficiente lineal, pero también puede hacer la simulación en la que se considera la desviación estándar donde se puede obtener los valores mínimos o máximos sugeridos de números de fracciones que se debe agregar para compensar los tratamientos, esto es importante ya que se sabe que los parámetros radiobiológicos cambian de persona a persona; de esta manera se tiene la opción de decidir el número de fracciones a agregar luego de una interrupción de tratamiento considerando la desviación estándar de un parámetro tan importante como el coeficiente lineal  $\alpha$ .

# CAPÍTULO 4

## Conclusiones

- Se obtuvo un algoritmo para compensar las interrupciones cortas de tratamientos de radioterapia a partir del concepto de probabilidad de control tumoral PCT y de la DBE considerando los diversos parámetros radiobiológicos.
- Los resultados fueron similares a los que se obtienen en los estudios de compensación que realiza el programa “Albireo target” se analizaron 6 tipos de tumor tomándose de datos de los parámetros radiobiológicos que se dan en la opción compensaciones de tratamiento del software “Albireo Target” todos con resultados menores al 0,5% de error relativo, en las DBE que se obtendrían luego de la interrupción, para tumores de baja proliferación y tiempo potencial de duplicación grande mayor a 10 días como el de próstata adenocarcinoma, fibrosarcoma y el astrocitoma G2.
- Para tumores proliferación media y tiempo potencial de duplicación mayor a 5 días y menor a 10 días como el cérvix carcinoma y el carcinoma escamoso se obtuvo porcentajes de error relativo de la DBE comparados con los resultados del programa “Albireo Target” menores a 1,6 % si la interrupción es al inicio del tratamiento y se reduce considerablemente a valores mucho menores al 1 %, si la interrupción se produce después.
- Para tumores alta proliferación y tiempo potencial de duplicación corto menor a 5 días como el linfoma el porcentaje de error relativo obtenido en la DBE con interrupción comparado con el programa “Albireo target” es alrededor de 3% si la interrupción se produjo durante las primeras 5 fracciones de tratamiento y menor a 1% si la interrupción se produce después de las 5 fracciones de tratamiento.
- Para tumores de tiempo potencial de duplicación ( $T_{pot}$ ) grande y factor de regeneración tisular ( $k$ ) pequeños como los mencionados, el número de fracciones por compensar es pequeño, menor a una fracción o despreciable, aunque los valores dependen del tiempo de interrupción y del momento en que se produce la misma. En el caso de tumores con  $T_{pot}$

pequeños y  $k$  grandes como el linfoma el número de fracciones por compensar va de 1 a 3 fracciones dependiendo de en qué momento se produce la interrupción y por cuantos días. Estos resultados son coherentes y satisfactorios con diversas publicaciones y simulaciones que se citan en los resultados mostrados, ya que las mismas indican que una interrupción es más significativa cuanto más avanzado este el tratamiento y cuanto mayor sea el número de días de interrupción. El programa “Albireo target” si bien es cierto tiene resultados similares no discrimina el momento de interrupción del tratamiento, por lo que el software que se ha logrado obtener serviría como herramienta para poder afinar estos resultados, además con la opción de simulación se puede obtener rangos de valores sugeridos de número de fracciones a adicionar considerando la desviación estándar del coeficiente lineal  $\alpha$  , ya que se sabe que los parámetros radiobiológicos cambian de persona a persona esto haría que se optimice el número de fracciones a adicionar debido a una interrupción.

- Se logró desarrollar un software de cálculo que permite: comparar esquemas de tratamientos, corregir algún error en la dosis por fracción suministrada, determinar el número de fracciones que se deben adicionar tras una interrupción para obtener la misma probabilidad de control tumoral y el mismo efecto biológico sobre el tumor; todo esto de manera rápida y confiable.

# CAPÍTULO 5

## Recomendaciones

- Para tumores de baja proliferación es decir tumores con tiempo potencial de duplicación grande mayores a 10 días el número de fracciones a adicionar debido a una interrupción es muy pequeño por lo que el momento en que sucede la interrupción no es tan significativo, como se observa en los resultados.
- Para tumores de alta proliferación es decir tumores con tiempo potencial de duplicación pequeños menores a 5 días el número de fracciones a adicionar es considerable y se aprecia mayor cambio en el número de fracciones a adicionar dependiendo de en qué momento se realizó la interrupción, por lo que se recomienda en este caso usar la opción de simulación para tener en cuenta los valores de la desviación estándar del coeficiente lineal y se pueda optimizar el número de fracciones a adicionar debido a una interrupción en el tratamiento.

# CAPÍTULO 6

## Referencias bibliográficas

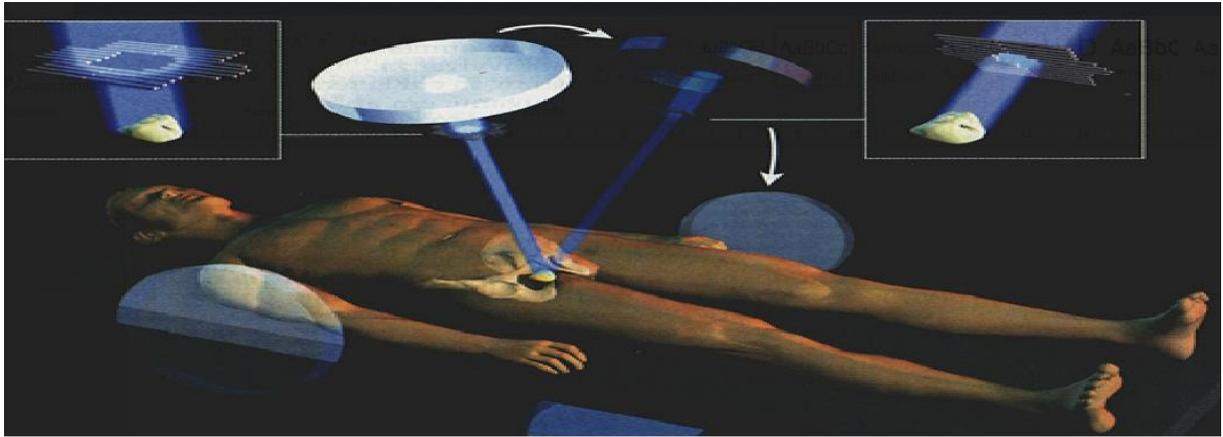
- [1] J. Macías, Dosimetría y Factores de Riesgo .Aplicaciones en el Área De la Terapia, III Congreso Ibero Latino Americano y del Caribe de Física Médica. Río de Janeiro. (2004) B.3 1-34.
- [2] F.S. Portero, Radiobiología en braquiterapia de baja tasa de Dosis, Radiobiología, Revista Electrónica, (2002) 26-33.
- [3] D. Guirardo, J. Platero, A. Sánchez-Reyes, Radiobiología Clínica, Sociedad Española de Física Médica. (2003) 1-103.
- [4] J. D. Cox, Large-Dose Fractionation Hypofractionation, Revista Cancer (1985) Vol. 55,2105-2111.
- [5] B. Pinar Sedeño y P.C. Lara, Generalidades en Oncología Radioterápica (I): Radiobiología, Revista Biocáncer (2004) 1-21.
- [6] J. Zapata, J. Alba, C. Ortiz, Uso de modelos matemáticos para la descripción del crecimiento de tumores cancerosos (2010) Vol. 8 p. 121
- [7] E. C. Halperin, The Role of Radiation Therapy in the Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma, Rev. Cancer B 51 (1983) 614-617.
- [8] W. Duncan y A. H. Nias, Clinical radiobiology, Churchill Livingstone (1977) 1-6.
- [9] D. Bloomfield, The Royal College of Radiologists, The timely delivery of radical radiotherapy: standards and guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions B.32 (2008) 4-11.
- [10] F. Pizarro, J.A. Font, Influencia de la variación del parámetro beta en el cálculo de control tumoral (TCP), Revista de Física Médica B 6 (2005) 225-231
- [11] F.M. Dweri, D. Guirado, A.M. Lallena, Simulación de programas fraccionados de radioterapia: estudio del control tumoral y del efecto de la interrupción del tratamiento. Rev Física Médica B2 (2001) 17-20
- [12] F.M. Dweri, D.Guirado , A.M. Lallena, V. Pedraza, Effect on tumour control of time between surgery and postoperative radiotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinomas: an empirical approach using Monte Carlo simulation Phys Med Biol B.49 (2004) 2827-2839.

- [13] L. Moonen, F. Ong, Apoptosis, proliferation and p53, Cyclin D1, and retinoblastoma gene expression in relation to radiation response in transitional cell carcinoma of the Bladder, *Int. J Radiation Oncology Biol. Phys.* (2001) Vol. 49, 1305-1310.
- [14] A Valls, M. Algara, *Radiobiología Ediciones Eurobook, S. L.* (Ediciones Eurobook 1994). p 77-91
- [15]. R. Galiana, A. Boladeras , Hyperfractionated radiotherapy for head and neck cancer: general results of the Catalan Institute of Oncology (ICO) , *Rev Oncol* (2004) 424-434.
- [16] By C. G. Orton And F. Ellis, Simplification in the use of the NSD concept in Practical radiotherapy Vol. 46 (1973) 529-537
- [17] V. Pedraza, The biological basis of fractionation in radioteraphy. *Revista de Oncología* Vol. 4 (2002) 160-164
- [18] L. Del Peso, Hipoxia-inducible factor and cancer, Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Madrid España. (2003) 3-11
- [19] V. Pedraza; Dose – Time Relationships in fractionated radiotherapy of cancer, *Revista de Oncología* Volumen 5 (2003) 49-53
- [20] C.G. Orton, D. J. Brenner, R. G. Dale, and J. F. Fowler. *Radiobiology* (1994)11-25.
- [21] D.J. Brenner, A Convenient Extensión of the Linear-Quadrático Model to include Redistribution and Reoxygenation. *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* B 32 (1995) 379-390.
- [22] J.A. Horas, OR. Olgún, M. G. Rizzotto, Células clonogénicas y probabilidad de cura tumoral (TCP). Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina (2003)1-4.
- [23] R. J. Yaes; *Int J Radiation Oncology; Biol. Phys.* B14 (1988) 147-157.
- [24] J. Macías, Albireo Target, Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga España (2008)15-48.
- [25] E. J. Hall. *Radiobiology for the Radiologist* (Lippincott, Philadelphia, 5th ed. 2000) , p. 377-396 p. 397-418
- [26] C.F. Calderón, J. González, Fraccionamiento de dosis en radioterapia con radionucleidos emisores beta: Enfoque farmacocinético, *Sociedad Cubana de Bioingeniería*, (2001) artículo 178 .
- [27] S.M. Bentzen, M.I.Saunders, S. Dische Repair halftimes estimated from observations of treatment-related morbidity after CHART or conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* (1999)1-5.
- [28] M.C. Joiner, A.J. Van de Kogel, The linear-queadrático approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships. En *Basic clinical radiobiology*, (segunda edición. Editado por G. Gordon Steel. Arnold, Londres; 1997).

- [29] T.P. Boulé, R. Arráns , M. I. Gallardo, Aplicación del concepto de Dosis Equivalente Uniforme Linealizada para la optimización en tratamientos de IMRT, Revista de Física Médica B8 (2007) 294-299
- [30] J.H.E. Laing, D.A. Rew, G.D. Wilson, Cell Kinetic of human solid tumours. Br J Radiol B 24 (1992) 163-431
- [31] R. D. Wigg, Applied Radiobiology and Bioeffect Planning, Medical Physics Publishing (Madison, Wisconsin, 2002).
- [32] B. Beir, Health risks of radon and other internally deposited alphaemitters Report N°4, 1988 .
- [33] B. Beir, Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation Health effects of exposure to radon, B 5, (1999) 1-6.
- [34] D. Aponte, Análisis de la probabilidad de control tumoral sin complicación a partir de histogramas de dosis-volumen en pacientes con cáncer de próstata, Tesis para obtener el grado de Maestría en Física Médica, Universidad Nacional de Colombia, 2015, p 49-51
- [35] J.A. Stitt, J.F. Fowler, B.R. Thomadser, Hig dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: The Madison System. 1. Clinical and radiobiological considerations, Int J Radiat Oncol Biol Phys B 24 (1992) 335-348.
- [36] P. Gisone, M. Pérez, in Proceeding of la Sociedad Argentina de Radioprotección Efectos biológicos de la radiación, Autoridad regulatoria nuclear, 2015, p 3-25.
- [37] Josep Alfred Piera Pellicer, Protección radiológica en medicina, Radiobiología (Editorial Gregori 2003) 1-23.
- [38] United Nations, Sources and effects of ionizing radiation: United Nations Scientific Committee on the effect of atomic radiation (UNSCEAR). Report to the General Assembly, with Scientific Annexes–Sources Report N°1, 2000.
- [39] F. Sendra, Radiobiología en braquiterapia de baja tasa de dosis, Revista electrónica (2002) 26-33
- [40] D. Venencia, Modelo lineal cuadrático Equivalencia de Dosis, Cancer de Mama-Taller Teórico-Práctico, Bogotá Colombia, (2014)1-19.
- [41] B. Pinar, P. C. Lara Jiménez, Generalidades en Oncología Radioterápica: Radiobiología ; Biocáncer (2004)1-10.
- [42] D. Roldan, Curva de Sobrevida celular para celulas irradiadas con Lu-177, Universidad de Colombia (2011)20-24.
- [43] M. Valente, Pedro Perez, Dosimetría y Radiobiología, Universidad Nacional de Córdoba Argentina (2011)1-10.

# ANEXO

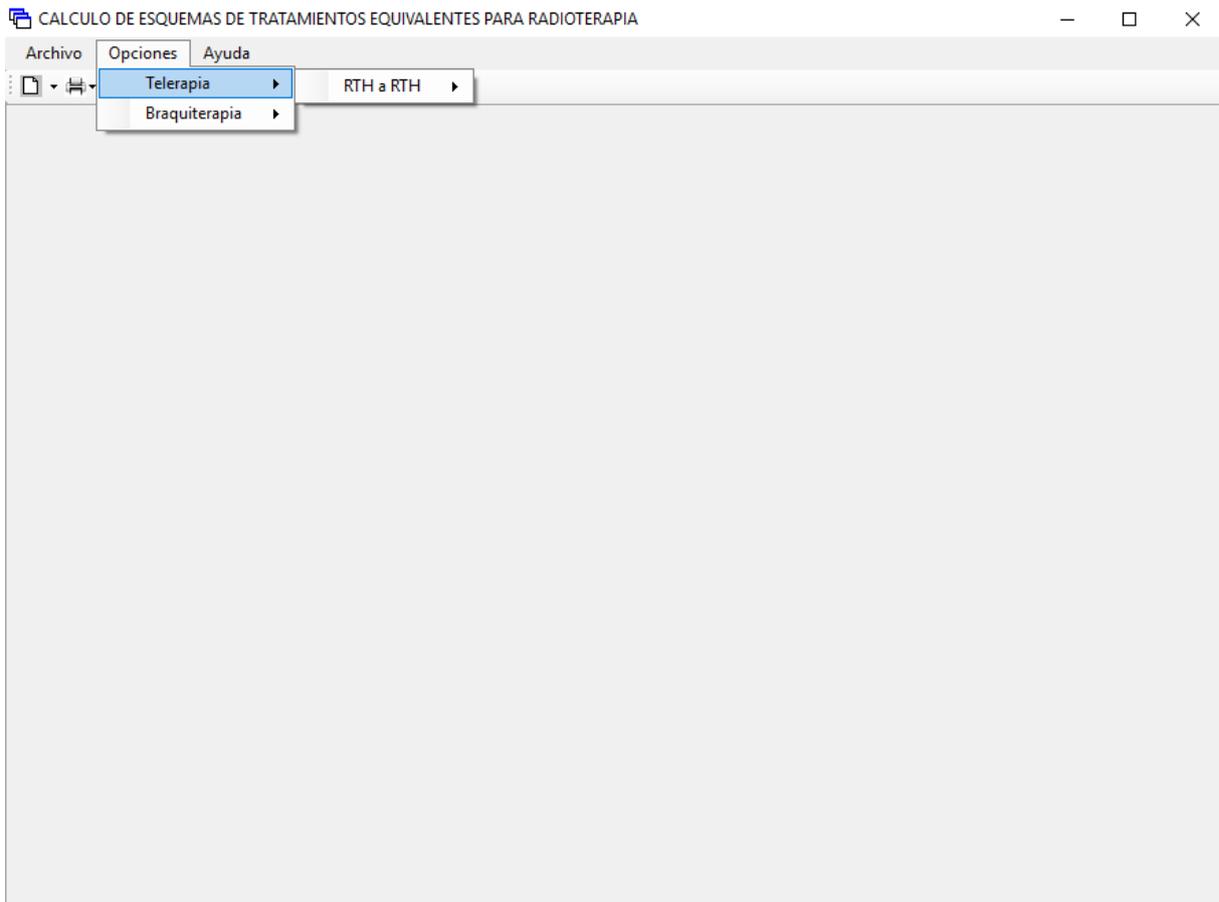
A continuación, se muestran algunos paneles del software, desarrollado:



**RADIOTERAPIA  
FISICA MEDICA**

**Autora: Lic. Delsy Mirella Espinoza Huerta**  
**Asesor: Dr. Modesto Montoya Zavaleta**

**Versión 1.0**



CALCULO DE ESQUEMAS DE TRATAMIENTOS EQUIVALENTES PARA RADIOTERAPIA

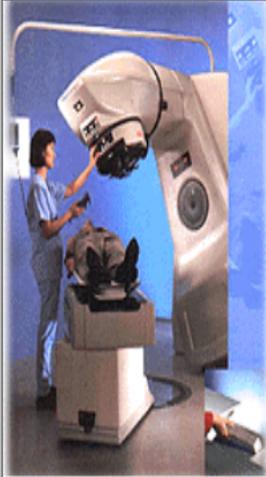
Archivo Opciones Ayuda

**Número de Fracciones**

Valores estimados de (alfa/beta) para Humanos    Constante de Tasa de Reparación (1/h)

RTH (1)		RTH (2)	
<b>Fecha inicio tratamiento</b>	<b>Días Tto. Semana</b>	<b>Fecha inicio tratamiento</b>	<b>Días Tto. Semana</b>
18/03/2019	<input checked="" type="checkbox"/> Lunes	18/03/2019	<input checked="" type="checkbox"/> Lunes
<b>Tipo de tumor</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Martes	<b>Tipo de tumor</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Martes
Próstata adenocarcinoma	<input checked="" type="checkbox"/> Miércoles	Próstata adenocarcinoma	<input checked="" type="checkbox"/> Miércoles
	<input checked="" type="checkbox"/> Jueves		<input checked="" type="checkbox"/> Jueves
	<input checked="" type="checkbox"/> Viernes		<input checked="" type="checkbox"/> Viernes
	<input type="checkbox"/> Sábado		<input type="checkbox"/> Sábado
	<input type="checkbox"/> Domingo		<input type="checkbox"/> Domingo
<b>Factor Regen. Tisular (Gy/día)</b>	0.023	<b>Factor Regen. Tisular (Gy/día)</b>	0.023
<b>Escribir Relación (<math>\alpha / \beta</math>) (Gy)</b>	3.00	<b>Escribir Relación (<math>\alpha / \beta</math>) (Gy)</b>	3.00
<b>Nº de Fracciones</b>	35	<b>Dosis / Fracción (Gy)</b>	3.00
<b>Dosis / Fracción (Gy)</b>	2.00	<b>Tiempo Total (días)</b>	25
<b>Tiempo Total (días)</b>	47	<b>Nº de Fracciones</b>	19.36

Referencia Bibliográfica: Brenner and Hall (1991)



CALCULO DE ESQUEMAS DE TRATAMIENTOS EQUIVALENTES PARA RADIOTERAPIA

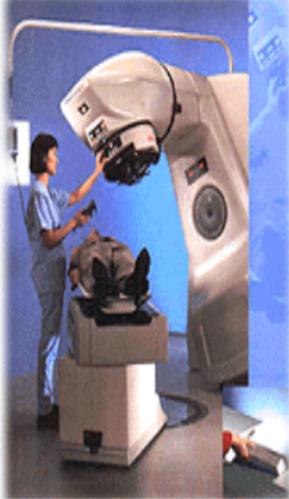
Archivo Opciones Ayuda

**Dosis por Fracción**

Valores estimados de (alfa/beta) para Humanos    Constante de Tasa de Reparación (1/h)

RTH (1)		RTH (2)	
<b>Fecha inicio tratamiento</b>	<b>Días Tto. Semana</b>	<b>Fecha inicio tratamiento</b>	<b>Días Tto. Semana</b>
18/03/2019	<input checked="" type="checkbox"/> Lunes	18/03/2019	<input checked="" type="checkbox"/> Lunes
<b>Tipo de tumor</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Martes	<b>Tipo de tumor</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Martes
Melanoma	<input checked="" type="checkbox"/> Miércoles	Melanoma	<input checked="" type="checkbox"/> Miércoles
	<input checked="" type="checkbox"/> Jueves		<input checked="" type="checkbox"/> Jueves
	<input checked="" type="checkbox"/> Viernes		<input checked="" type="checkbox"/> Viernes
	<input type="checkbox"/> Sábado		<input type="checkbox"/> Sábado
	<input type="checkbox"/> Domingo		<input type="checkbox"/> Domingo
<b>Factor Regen. Tisular (Gy/día)</b>	0.347	<b>Factor Regen. Tisular (Gy/día)</b>	0.347
<b>Escribir Relación (<math>\alpha / \beta</math>) (Gy)</b>	6.80	<b>Escribir Relación (<math>\alpha / \beta</math>) (Gy)</b>	6.80
<b>Nº de Fracciones</b>	35.00	<b>Nº de Fracciones</b>	20.00
<b>Dosis / Fracción (Gy)</b>	2.00	<b>Dosis / Fracción (Gy)</b>	2.9
<b>Tiempo Total (días)</b>	47	<b>Tiempo Total (días)</b>	26

Referencia Bibliográfica: Malaise et Al (1987)



**Error en la dosis por Fracción**

Valores estimados de (alfa/beta) para Humanos Constante de Tasa de Reparación (1/h)

**ESQUEMA PREVISTO RTH (1)**

Fecha inicio tratamiento: 18/03/2019

Tipo de tumor: Mama

Días Tto. Semana:  Lunes,  Martes,  Miércoles,  Jueves,  Viernes,  Sábado,  Domingo

Escribir Relación ( $\alpha / \beta$ ) (Gy): 10.00

Dosis / Fracción (Gy): 2

Nº de Fracc previstas: 35

Nº de Fracc antes de Error: 5

Dosis Total Antes de E (Gy): 10

Dosis Total Prevista (Gy): 70

**ESQUEMA CON ERROR RTH (2)**

Dosis / Fracción (Gy): 5

Nº de Fracciones: 1

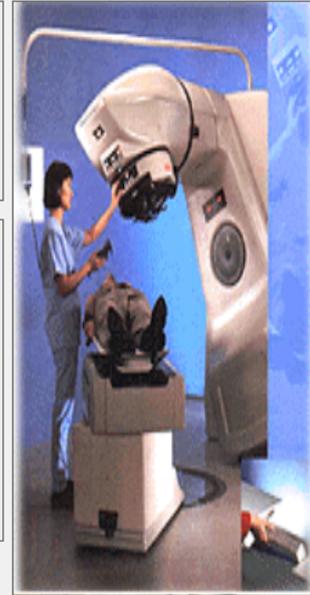
Factor Regen. Tisular "k" (Gy/día): 0.132

Dosis Total con Error (Gy): 5

Tiempo por Completar (Días): 33

Nº de Fracciones por Completar: 26.43

Dosis Total Recibida (Gy): 67.87



Calcular Guardar Imprimir Cerrar

Referencia Bibliográfica: MGuerrero and X Allen Li (2003)

**Cambio de Esquema**

Valores estimados de (alfa/beta) para Humanos Constante de Tasa de Reparación (1/h)

**RTH (1)**

Fecha inicio tratamiento: 18/03/2019

Tipo de tumor: Próstata adenocarcin

Días Tto. Semana:  Lunes,  Martes,  Miércoles,  Jueves,  Viernes,  Sábado,  Domingo

Factor Regen. Tisular "k" (Gy/día): 0.023

Tiempo Med. Repar. Tisular (Ty2): 6.00

Escribir Relación ( $\alpha / \beta$ ) (Gy): 3.00

Nº de Fracciones: 35

Nº de Fracciones / día: 4

Dosis / Fracción (Gy): 2.00

Tiempo Total (días): 47

BED (prescrito): 165.169

**RTH (2)**

Fecha inicio tratamiento: 18/03/2019

Tipo de tumor: Próstata adenocarcin

Días Tto. Semana:  Lunes,  Martes,  Miércoles,  Jueves,  Viernes,  Sábado,  Domingo

Factor Regen. Tisular "k" (Gy/día): 0.023

Tiempo Med. Repar. Tisular (Ty2): 6.00

Escribir Relación ( $\alpha / \beta$ ) (Gy): 3.00

Nº de Fracciones: 18

Nº de Fracciones / día: 4

Dosis / Fracción (Gy): 3.00

Tiempo Total (días): 40

BED (Esquema Equivalente): 164.455



Calcular Imprimir Guardar Cerrar

Referencia Bibliográfica: Brenner and Hall (1991)

CALCULO DE ESQUEMAS DE TRATAMIENTOS EQUIVALENTES PARA RADIOTERAPIA

Archivo Opciones Ayuda

Interrupción de Tratamiento

Valores estimados de (alfa/beta) para Humanos Constante de Tasa de Reparación (1/h)

RTH		RTH	
Fecha inicio tratamiento	18/03/2019	Fecha inicio interrupción	1/04/2019
Tipo de tumor	Linfoma	Fecha Continuación Tratamiento	4/04/2019
Días Tto. Semana	<input checked="" type="checkbox"/> Lunes <input checked="" type="checkbox"/> Martes <input checked="" type="checkbox"/> Miércoles <input checked="" type="checkbox"/> Jueves <input checked="" type="checkbox"/> Viernes <input type="checkbox"/> Sábado <input type="checkbox"/> Domingo	Dosis / Fracción (Gy) luego de interrupción	2.00
Desviación de $(\alpha)$ (1/Gy)	0.250	¿Considerar simulación para $(\alpha)$ ?	No
Coefficiente Lineal $(\alpha)$ (1/Gy)	0.54	Tiempo de Interrupción (días)	3
Escribir Relación $(\alpha / \beta)$ (Gy)	7.00	BED ( Prescrito )	73.69
Nº de Fracciones Previstas	35.00	BED ( con Interrupción )	71.92
Dosis / Fracción ( Gy )	2.00	Tiempo Total Previsto ( Días )	47
Factor de Regen. Tissular (k)	0.347	Tiempo Antes de Interrupción (días)	12
Tpod, Tiempo potencial de duplicación (Días)	2	Tiempo por Completar (días)	36
Nº de Fracc Avanzadas	10	Nº de Fracciones por Completar	25.82
		Nº de Fracciones Adicionales	0.822

Referencia Bibliográfica: Trott and Kummermehr (1985)

CALCULO DE ESQUEMAS DE TRATAMIENTOS EQUIVALENTES PARA RADIOTERAPIA

Archivo Opciones Ayuda

Interrupción de Tratamiento

Valores estimados de (alfa/beta) para Humanos Constante de Tasa de Reparación (1/h)

RTH		RTH	
Fecha inicio tratamiento	18/03/2019	Fecha inicio interrupción	1/04/2019
Tipo de tumor	Linfoma	Fecha Continuación Tratamiento	4/04/2019
Días Tto. Semana	<input checked="" type="checkbox"/> Lunes <input checked="" type="checkbox"/> Martes <input checked="" type="checkbox"/> Miércoles <input checked="" type="checkbox"/> Jueves <input checked="" type="checkbox"/> Viernes <input type="checkbox"/> Sábado <input type="checkbox"/> Domingo	Dosis / Fracción (Gy) luego de interrupción	2.00
Desviación de $(\alpha)$ (1/Gy)	0.250	¿Considerar simulación para $(\alpha)$ ?	Si
Coefficiente Lineal $(\alpha)$ (1/Gy)	0.54	Tiempo de Interrupción (días)	3
Escribir Relación $(\alpha / \beta)$ (Gy)	7.00	BED ( Prescrito )	73.69
Nº de Fracciones Previstas	35.00	BED ( con Interrupción )	71.64
Dosis / Fracción ( Gy )	2.00	Tiempo Total Previsto ( Días )	47
Factor de Regen. Tissular (k)	0.347	Tiempo Antes de Interrupción (días)	12
Tpod, Tiempo potencial de duplicación (Días)	2	Tiempo por Completar (días)	36
Nº de Fracc Avanzadas	10	Nº de Fracciones por Completar	25.93
		Nº de Fracciones Adicionales	0.931

Referencia Bibliográfica: Trott and Kummermehr (1985)

Archivo Opciones Ayuda

Telerapia

Braquiterapia

- LDR a LDR
  - Número de fracciones
  - Dosis por fracción
  - Error en la dosis/fracción
  - Cambio de esquema
- HDR a HDR
- LDR a HDR
- HDR a LDR

Archivo Opciones Ayuda

**Número de Fracciones**

Valores estimados de (alfa/beta) para Humanos      Constante de Tasa de Reparación (1/h)

LDR (1)		LDR (2)	
Fecha inicio tratamiento	18/03/2019	Fecha inicio tratamiento	25/03/2019
Tipo de tumor	Cervix carcinoma	Tipo de tumor	Cervix carcinoma
Días Tto. Semana	<input checked="" type="checkbox"/> Lunes <input checked="" type="checkbox"/> Martes <input checked="" type="checkbox"/> Miércoles <input checked="" type="checkbox"/> Jueves <input checked="" type="checkbox"/> Viernes <input type="checkbox"/> Sábado <input type="checkbox"/> Domingo	Días Tto. Semana	<input checked="" type="checkbox"/> Lunes <input checked="" type="checkbox"/> Martes <input checked="" type="checkbox"/> Miércoles <input checked="" type="checkbox"/> Jueves <input checked="" type="checkbox"/> Viernes <input type="checkbox"/> Sábado <input type="checkbox"/> Domingo
Factor Regen. Tisular (Gy/día)	0.120	Factor Regen. Tisular (Gy/día)	0.120
Tasa de dosis (Gy/h)	2.00	Tasa de dosis (Gy/h)	3.00
Escribir Relación ( $\alpha / \beta$ ) (Gy)	12.00	Escribir Relación ( $\alpha / \beta$ ) (Gy)	12.00
Tiempo medio de reparación (h)	4.00	Tiempo medio de reparación (h)	4.00
Nº de Fracciones	5.00	Tiempo de irradiación (h)	1.00
Tiempo de irradiación (h)	1.00	Tiempo Total (días)	3
Tiempo Total (días)	5	Nº de Fracciones	3.06



Referencia Bibliográfica: Fowler and Lindstrom (1992)

# APÉNDICE

Valores de los parámetros radiobiológicos, para estudios de compensación del tumor de Próstata Adenocarcinoma [24]

The screenshot shows a software window titled "Propiedades del Tejido Tumoral" (Tumor Properties) for "próstata adenocarcinoma". The window contains a list of radiobiological parameters with their values. The background features a large "Albireo" logo and the text "EVALUACION DE DISTRIBUCION DE DOSIS FUNCION OBJETIVO".

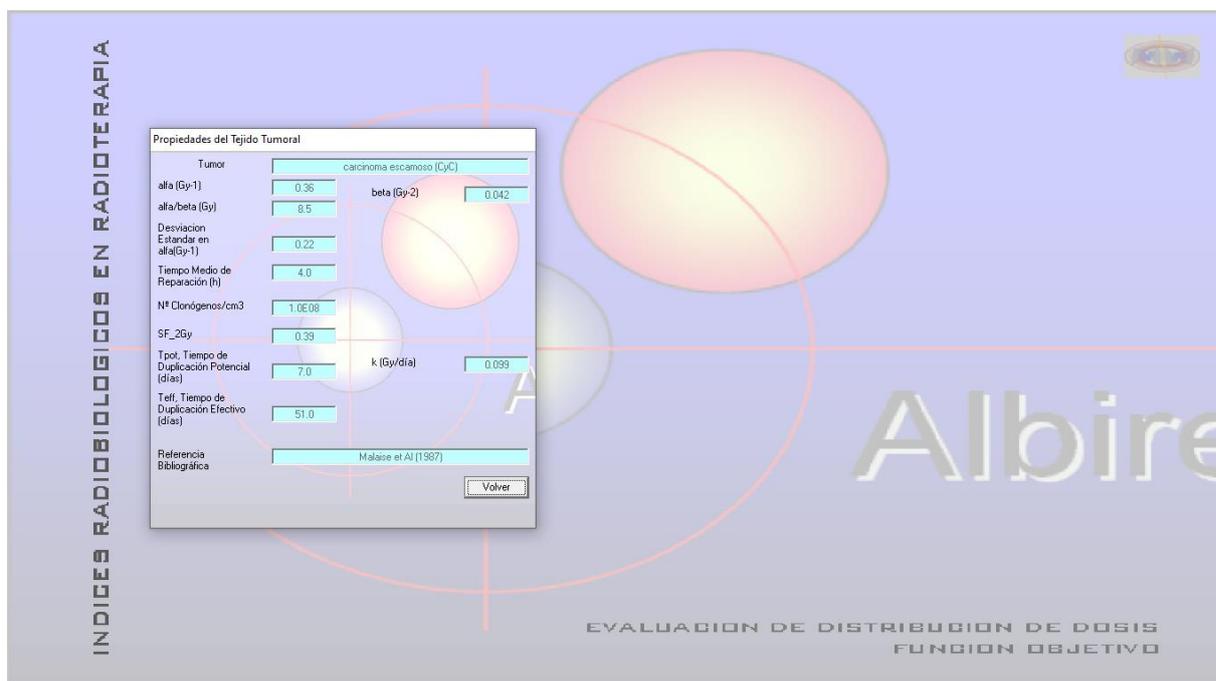
Parámetro	Valor
Tumor	próstata adenocarcinoma
alfa (Gy-1)	0.31
alfa/beta (Gy)	3.0
Desviación Estandar en alfa(Gy-1)	0.27
Tiempo Medio de Reparación (h)	6.0
Nº Clonógenos/cm3	1.0E08
SF <sub>2Gy</sub>	0.48
Tpot. Tiempo de Duplicación Potencial (días)	30.0
Teff. Tiempo de Duplicación Efectivo (días)	90.0
Referencia Bibliográfica	Brenner and Hall (1991)
beta (Gy-2)	0.103
k (Gy/día)	0.023

Valores de los parámetros radiobiológicos, para estudios de compensación del tumor de Cérvix Carcinoma [24]

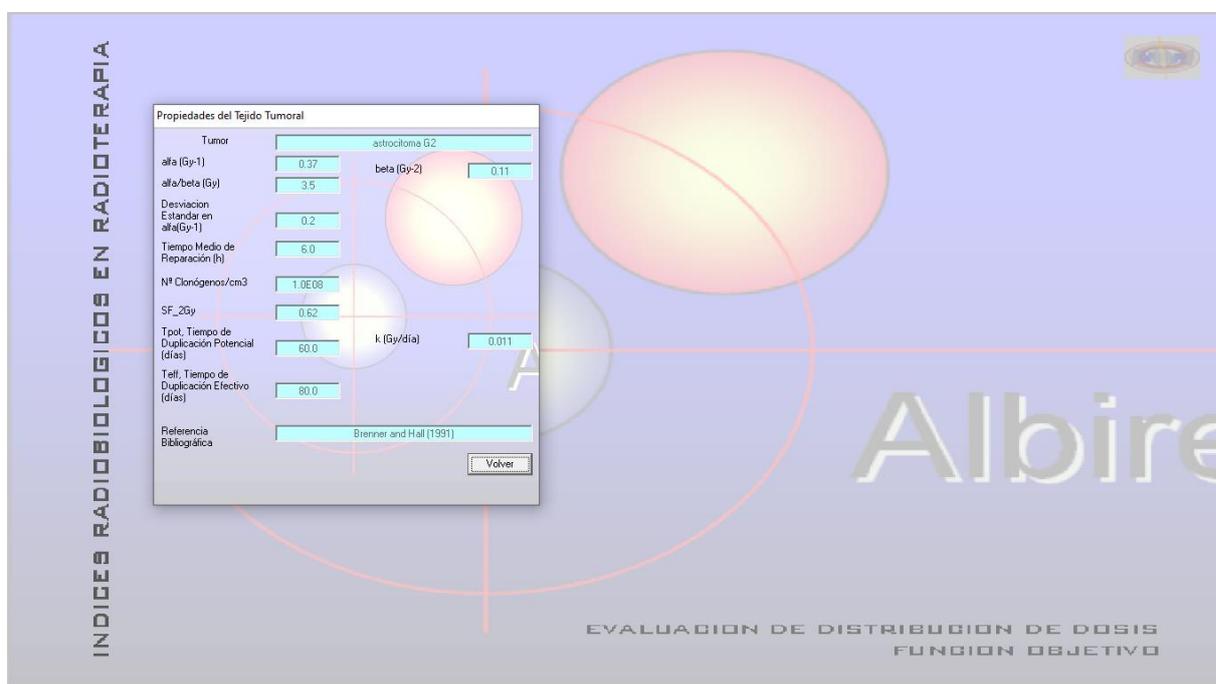
The screenshot shows a software window titled "Propiedades del Tejido Tumoral" (Tumor Properties) for "cervix carcinoma". The window contains a list of radiobiological parameters with their values. The background features a large "Albireo" logo and the text "EVALUACION DE DISTRIBUCION DE DOSIS FUNCION OBJETIVO".

Parámetro	Valor
Tumor	cervix carcinoma
alfa (Gy-1)	0.43
alfa/beta (Gy)	12.0
Desviación Estandar en alfa(Gy-1)	0.19
Tiempo Medio de Reparación (h)	4.0
Nº Clonógenos/cm3	1.0E08
SF <sub>2Gy</sub>	0.47
Tpot. Tiempo de Duplicación Potencial (días)	6.0
Teff. Tiempo de Duplicación Efectivo (días)	90.0
Referencia Bibliográfica	Fowler and Lindstrom (1992)
beta (Gy-2)	0.036
k (Gy/día)	0.12

Valores de los parámetros radiobiológicos, para estudios de compensación del tumor de Carcinoma Escamoso [24]



Valores de los parámetros radiobiológicos, para estudios de compensación del tumor de Astrocitoma G2 [24]



Valores de los parámetros radiobiológicos, para estudios de compensación del tumor de Fibrosarcoma [24]

INDICES RADIOBIOLÓGICOS EN RADIOTERAPIA

Propiedades del Tejido Tumoral	
Tumor: fibrosarcoma	
alfa (Gy-1)	0.38
alfa/beta (Gy)	6.0
Desviación Estándar en alfa(Gy-1)	0.2
Tiempo Medio de Reparación (h)	4.0
Nº Clonógenos/cm3	1.0E+08
SF_2Gy	0.29
Tpot, Tiempo de Duplicación Potencial (días)	23.0
Teff, Tiempo de Duplicación Efectivo (días)	65.0
Referencia Bibliográfica	Steele and Wheldon (1991)
<input type="button" value="Volver"/>	

Albireo

EVALUACION DE DISTRIBUCION DE DOSIS  
FUNCION OBJETIVO

Valores de los parámetros radiobiológicos para estudios de compensación del tumor de Linfoma [24]

INDICES RADIOBIOLÓGICOS EN RADIOTERAPIA

Propiedades del Tejido Tumoral	
Tumor: linfoma	
alfa (Gy-1)	0.54
alfa/beta (Gy)	7.0
Desviación Estándar en alfa(Gy-1)	0.25
Tiempo Medio de Reparación (h)	2.0
Nº Clonógenos/cm3	1.0E+08
SF_2Gy	0.19
Tpot, Tiempo de Duplicación Potencial (días)	2.0
Teff, Tiempo de Duplicación Efectivo (días)	50.0
Referencia Bibliográfica	Trott and Kunze (1985)
<input type="button" value="Volver"/>	

Albireo

EVALUACION DE DISTRIBUCION DE DOSIS  
FUNCION OBJETIVO