



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Análisis radiobiológico de la técnica de campo en campo en
pacientes con cáncer de mama

Tesis presentada al

Colegio de Física

como requisito parcial para la obtención del grado de

Licenciado en Física Aplicada

Por

Marcos Alí Vásquez Reyes

asesorado por

M. en C. Eva Medel Báez

Dr. Guillermo Tejeda Muñoz

Puebla, Puebla.

Junio 2015



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Análisis radiobiológico de la técnica de campo en campo en
pacientes con cáncer de mama

Tesis presentada al

Colegio de Física

como requisito parcial para la obtención del grado de

Licenciado en Física Aplicada

Por

Marcos Alí Vásquez Reyes

asesorado por

M. en C. Eva Medel Báez

Dr. Guillermo Tejeda Muñoz

Puebla, Puebla.

Junio 2015

Título: Análisis radiobiológico de la técnica de campo en campo en pacientes con cáncer de mama.

Alumno: Marcos Ali Vásquez Reyes.

COMITÉ

Dr. Benito de Celis Alonso

Presidente

Dr. Mario Iván Martínez Hernández

Secretario

Dr. Humberto Antonio Salazar Ibargüen

Vocal

Dra. Dulce Isabel González Gómez

Suplente

M.C. Eva Medel Báez

Dr. Guillermo Tejeda Muñoz

Asesores

ÍNDICE GENERAL

Agradecimientos	I
Resumen	II
Introducción	III
1. Cáncer de mama	
1.1 Generalidades del cáncer de mama	1
1.2 Estadísticas del cáncer de mama	4
1.3 Diagnóstico y estadificación	5
1.4 Formas de tratamiento	8
1.4.1 Quirúrgico	9
1.4.2 Quimioterapia	10
1.4.3. Radioterapia	10
1.4.3.1 Braquiterapia	10
1.4.3.2 Radioterapia	11
2. Dosimetría	
2.1 Definición de dosimetría	16
2.2 Dosímetros tipo diodo	16
2.3 Algoritmo de cálculo de XiO®	19
3. Radiobiología	
3.1 Efectos celulares de la radiación	21
3.1.1 Acción directa o indirecta de la radiación	22
3.1.2 Fases del efecto de la radiación	23
3.1.3 Tipos de muerte celular	23
3.2 Curvas y modelos radiobiológicos	24
3.2.1 Modelo cuadrático lineal	25

3.2.2 Probabilidades TCP y NTCP	26
3.2.2.1 Modelo Lyman	28
4. Material y métodos	
4.1 Calibración de los diodos	29
4.2 Características del grupo estudiado	34
4.3 Problemas en los contornos	42
4.4 Mediciones dosimétricas	44
4.5 BioSuite	45
5. Resultados	
5.1 Dosimetría	47
5.2 Análisis de resultados	50
6. Conclusiones	55
Bibliografía	59
Anexos	61

Agradecimientos

Quisiera agradecer en primer lugar a mis padres: Josefina y Misael, de quienes siempre he recibido todo y sin medida. Es por mi padres que hoy en día soy lo que soy, y este trabajo es sin duda alguna mérito de su esfuerzo y sacrificio.

Por otra parte quisiera extender mi agradecimiento al resto de mi familia; mis hermanos: Débora y Sergio, de quienes, pese a la distancia, siempre he sentido su apoyo y cariño.

Aprovecho este espacio para agradecer a Karen, que más que una compañera de escuela se ha convertido en mi compañera de vida. Gracias por estar ahí con amor siempre cuando te he necesitado, esto es solamente el inicio de nuestro proyecto profesional.

Me gustaría agradecer también a mi asesores, la M.C Eva Medel Báez y al Dr. Guillermo Tejeda Muñoz, quienes sacrificando parte de su tiempo y paciencia, me han acercado a esta área tan noble de la física, como lo es la física médica.

Por último agradezco a los miembros del jurado, pues no tengo duda que con sus correcciones y recomendaciones, este trabajo al que tanto empeño he puesto, será enriquecido.

RESUMEN

El presente es un estudio de la cantidad y efecto de la dosis de radiación que reciben las pacientes sometidas a tratamientos de radioterapia (en específico utilizando la técnica de campo en campo) debido al diagnóstico de cáncer de mama (ca de mama), en el Centro Médico Nacional-Unidad Médica de Alta Especialidad “General de División Manuel Ávila Camacho”, en la ciudad de Puebla, México. Este estudio se encuentra enfocado en la dosimetría de la mama contralateral y los efectos secundarios, determinados por medio de los modelos radiobiológicos conocidos, que podrían resultar de la entrega de dosis a tejido sano. Lo anterior mediante la medición dosimétrica en vivo y el uso de modelos matemáticos para el cálculo de la probabilidad de control tumoral (TCP) y la probabilidad de complicaciones en tejido sano (NTCP).

Por otra parte se hizo una evaluación general de los planes de tratamiento, en la que se estudió las dosis que recibieron otros órganos de riesgo en los tratamientos de radioterapia para cáncer de mama, como lo son el corazón y los pulmones.

Cabe mencionar que tanto la dosis determinada en vivo como la calculada por el sistema de planeación, fueron obtenidas para aquellas pacientes con diagnóstico de cáncer de mama unilateral, tratadas con la técnica de campo en campo de radioterapia, que firmaron una carta de consentimiento informado, durante el periodo de enero a marzo del 2015.

INTRODUCCIÓN

“Pero Halsted, indudablemente desdeñoso de la «bondad errada», no detuvo su cirugía en el pectoral mayor. Al ver que el cáncer seguía reapareciendo pese a la mastectomía radical, comenzó a penetrar aún más en el seno con el bisturí. Hacia 1898 su mastectomía había adoptado lo que él calificaba de un giro «aún más radical». Ahora empezaba a rebanar a través de la clavícula hasta llegar a un pequeño racimo de nódulos linfáticos que están justo por detrás de ella. «Limpiamos o vaciamos la fosa supraclavicular sin excepciones», anunció en un congreso quirúrgico, reforzando la idea de que, de algún modo, la cirugía conservadora y no radical dejaba «sucia» la mama[...]. Halsted reconocía las «consecuencias físicas» de su operación; las mastectomías gigantes desfiguraban de manera permanente el cuerpo de las pacientes. Eliminando el pectoral mayor, los hombros se hundían como si se encogieran sin pausa, y hacían imposible el movimiento del brazo hacia adelante o los lados. La ablación de los nódulos linfáticos de debajo de la axila a menudo perturbaba la circulación de la linfa y hacia abajo del brazo, debido a la acumulación de fluido, se hinchaba como la pata de un elefante, una afección que Halsted calificó gráficamente de «elefantiasis quirúrgica».” (Mukherjee Siddhartha, 2012,p.95-96)

A finales del siglo XIX, tal como menciona Siddhartha, se tenía la creencia de que, referidos a tumores de mama, el extirpar un mayor número de ganglios linfáticos conllevaba a una menor recurrencia tumoral, aunque se reconocía el deterioro de la calidad de vida de las pacientes al ser sometidas a tan radicales prácticas quirúrgicas. Unas décadas más tarde, Geoffrey Keynes reportaba la igualdad de control de recurrencia tumoral entre la mastectomía radical (mastectomía Halstediana) con la extirpación local de los nódulos (BCT) y tejido afectado seguido de la irradiación con una fuente de radio [1], con una notoria distinción entre ambas técnicas, pues la BCT ofrecía una mejora en la cosmesis post tratamiento, así como una menor morbilidad para el tejido vecino.

Tomando la importancia del control de la recurrencia tumoral y la morbilidad de los tratamientos, esta tesis presenta el cálculo de dos probabilidades: la probabilidad de control tumoral (TCP) y la de complicaciones en tejido sano (NTCP), para tratamientos de radioterapia con haz externo, en pacientes con mastectomía radical y cirugía conservadora.

CAPÍTULO 1. CÁNCER DE MAMA

1.1 Generalidades del cáncer de mama

Un cáncer es iniciado cuando células de una zona del cuerpo comienzan a tener una forma de crecimiento descontrolada. El crecimiento de las células cancerosas es anormal, y en vez de morir debido a esta forma de proliferación, siguen creciendo y forman nuevas células anormales (*Imagen1*).

Dado el carácter descontrolado de su crecimiento, estas células pueden afectar incluso otros tejidos, algo que es característico de las células cancerosas, pues esto no es posible en las células normales.

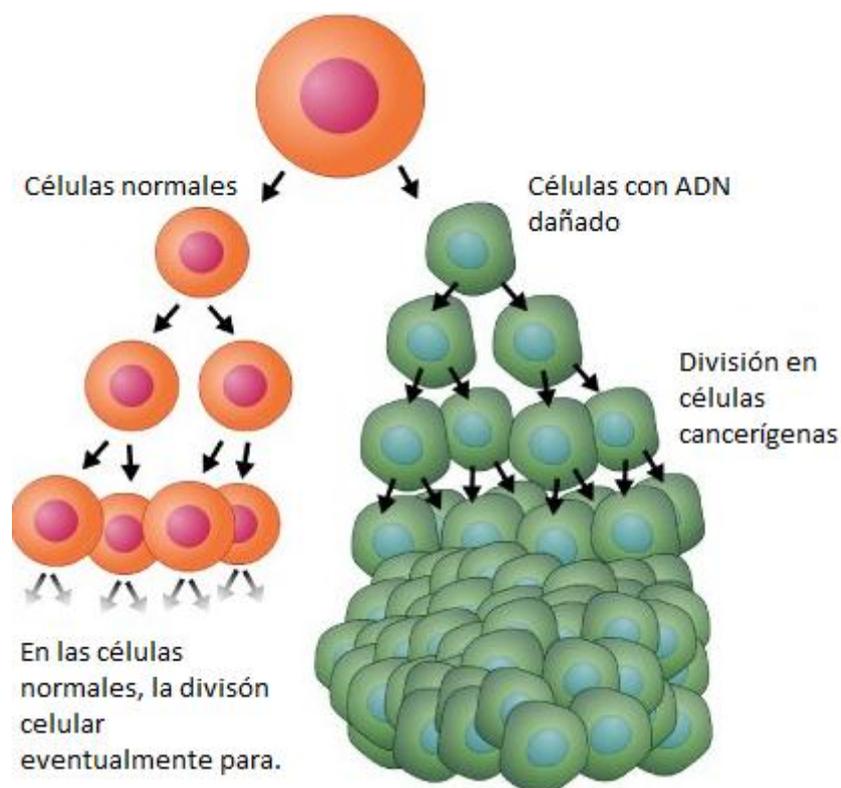


Imagen 1. Comparación de la división celular entre células normales y con daño en el ADN.

Una célula se vuelve cancerosa tras un daño al ácido desoxirribonucleico (ADN), el cual es el encargado de regir todas las funciones de la célula. Comúnmente en las células normales cuando existe un daño al material genético, el ADN es reparado o la célula muere, pero en el caso de las células cancerosas no se repara y la célula no muere, con lo que la célula dañada se reproduce de manera alterada, creando nuevas células que tienen al igual que ella, alteraciones en su ADN.

El origen de las células cancerosas puede ser por herencia genética, sin embargo la mayoría de los daños al ADN se deben a problemas que suceden mientras una célula normal se reproduce o debido a algún factor ambiental. Es por esta razón, que el origen del cáncer es multifactorial[2].

Por otro lado, las metástasis (afectaciones de órganos secundarios o incidencias de un segundo cáncer) tienen su origen en las células cancerosas que viajan por el torrente sanguíneo y la linfa a distintas partes del cuerpo, lo que les permite crear nuevos tumores que reemplazan el tejido normal.

El cáncer de mama es un tejido maligno (tumor maligno) compuesto de un grupo de células con alteraciones en su ADN que es iniciado en las células de la mama. Es una enfermedad casi exclusiva de las mujeres, sin embargo pueden existir casos de este tipo de cáncer en los hombres también[Tabla 1].

La mayoría de los casos de cáncer mamario se inician en las células que delimitan los ductos interiores en la mama (cáncer ductal), mientras que un número menor de incidencias tienen su origen en las células que delimitan los lóbulos (glándulas encargadas de producir leche), y dada su etiología reciben el nombre de cáncer lobular(Imagen 2). Sólo un pequeño número de casos son los que inician en otros tejidos componentes de la mama.

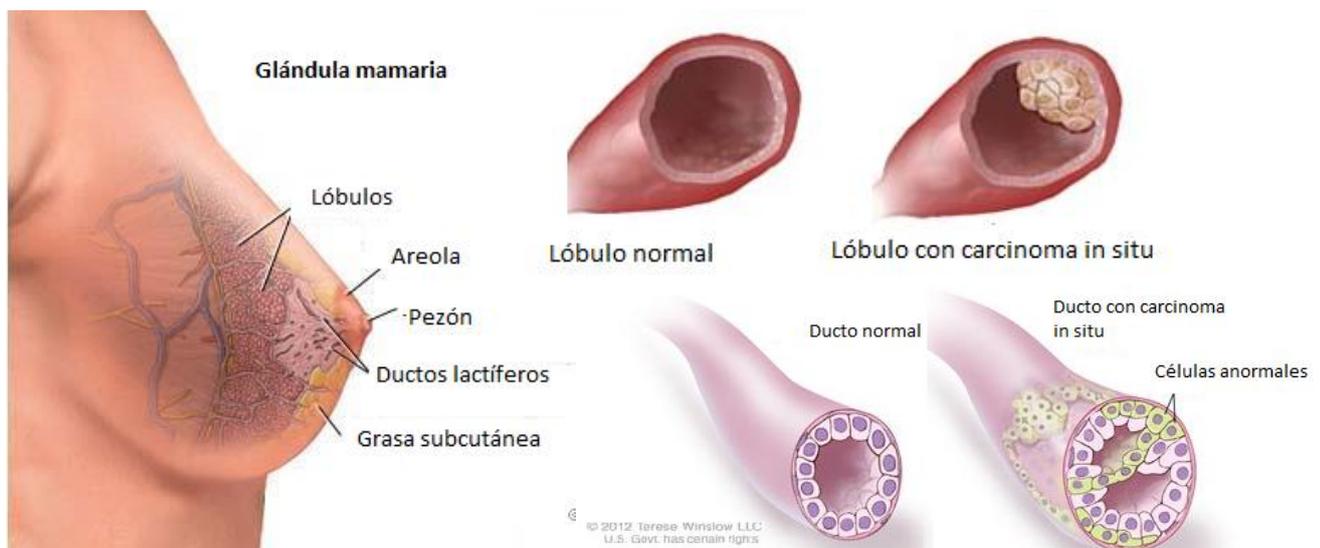


Imagen 2. Estructura de la glándula mamaria y los dos principales tipos de cáncer que se presenta en ésta.

La mayoría de los vasos linfáticos en la mama están conectados a los nódulos linfáticos ubicados bajo el brazo (nódulos linfáticos axilares). Otros vasos se conectan a nodos posicionados dentro del pecho (nódulos linfáticos mamarios internos) y los restantes se conectan a los nodos supraclaviculares o infraclaviculares (Imagen 3). La importancia de saber sobre el sistema linfático de la mama yace en entender los riesgos de diseminación de las células cancerosas a través de este sistema.

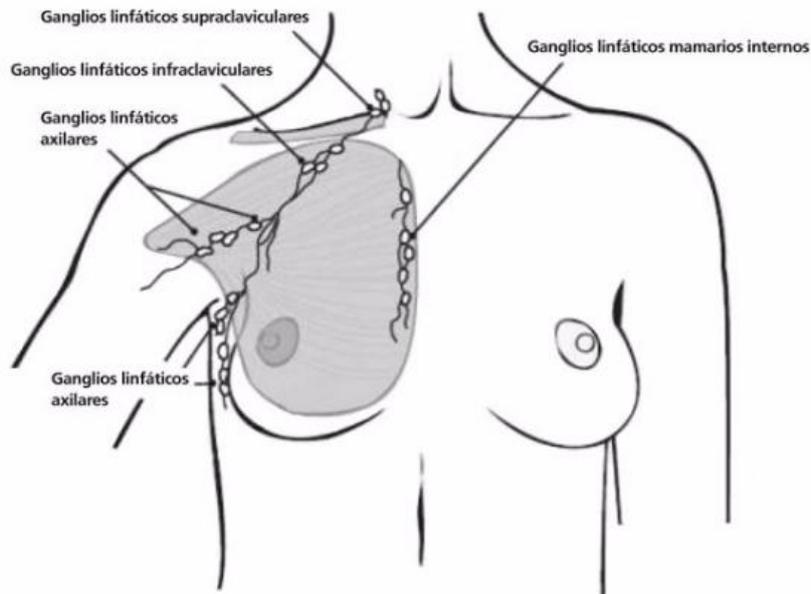


Imagen 3. Ganglios linfáticos de la mama.

Tipos de cáncer mamario más comunes

Carcinoma: Cáncer que inicia en la capa (formada por células epiteliales) que delimita los órganos como la mama. La mayoría de casos de cáncer de mama son de este tipo, ya sean carcinomas ductales o lobulares.

Adenocarcinomas: Es un tipo de carcinoma que comienza en el tejido glandular, en el caso de la mama tanto los ductos como los lóbulos son tejidos glandulares.

Carcinoma in situ: Es una etapa temprana del cáncer, cuando es confinada solamente a la capa de células donde se inició. Referidos al cáncer de mama, in situ indica que el cáncer permanece confinado en los ductos (carcinoma ductal in situ), en el que las células no han invadido tejidos más profundos en el seno.

Carcinoma Invasivo: Es cáncer que ya se ha expandido más allá de la capa de células donde inició. La mayoría de cánceres de mama son carcinomas invasivos, ya sean carcinomas ductales invasivos o carcinomas lobulares invasivos.

Principales factores de riesgo que no es posible cambiar

Género: El hecho de ser mujer es el principal riesgo para desarrollar cáncer de mama. Pese a que los hombres también pueden padecer esta enfermedad, la relación es de un hombre por cada cien mujeres[3].

Edad: El riesgo de padecer cáncer de mama se incrementa con la edad. Cerca de uno de cada ocho cánceres invasivos de mama son hallados en mujeres menores de cuarenta y cinco años, mientras que dos de tres casos son diagnosticados en mujeres con edades de cincuenta y cinco años o más.

Antecedentes familiares: El riesgo es mayor en mujeres con parientes sanguíneos que padezcan esta enfermedad. Tener un familiar de primer orden (madre, hija o hermana) con cáncer de mama, duplica el riesgo de desarrollarlo.

Raza y etnia: Las mujeres blancas están un poco más propensas a desarrollar cáncer de mama que mujeres afroamericanas; sin embargo, es más probable que las mujeres afroamericanas mueran de esta enfermedad. Mujeres hispanas, asiáticas, y nativo americanas tienen menor riesgo de desarrollar y morir a consecuencia de cáncer mamario.

Densidad del tejido mamario: Las mujeres con mamas más densas tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Además, debido a esta condición las mamografías son menos precisas, con lo que el diagnóstico puede ser menos oportuno.

Periodo menstrual: Mujeres con más ciclos menstruales, debido a que iniciaron la regla a edad temprana o que tuvieron un proceso menopáusico tardío, tiene un poco más de riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Irradiación previa al pecho: En mujeres que de niñas o adultas tuvieron sesiones de radioterapia al área del pecho para tratar otro cáncer, tienen un incremento significativo en la probabilidad de desarrollar esta enfermedad.

Factores de riesgo asociados al estilo de vida

El hecho de no tener hijos o tener el primero después de los treinta años, incrementa ligeramente en la mujer la probabilidad de padecer cáncer de mama. Por el contrario, tener muchos hijos, y hacerlo desde una edad temprana reduce el riesgo.

Respecto a la hormonoterapia, existen estudios donde se muestra que la incidencia de casos de cáncer mamario es mayor en pacientes con consumo de estrógeno por más de diez años, una vez pasada la menopausia. Un hecho importante que se ha encontrado en los últimos años, es que la probabilidad de padecer este tipo de cáncer es menor en mujeres que prolongan el periodo de lactancia hasta el año y medio o dos años.

Por último, se ha visto una mayor ocurrencia de cáncer de mama en mujeres con sobrepeso y obesidad, en edad después de la menopausia.

1.2 Estadísticas del cáncer de mama

En estadísticas, este tipo de cáncer representa el 11.34% de todos los tipos que existen. Este tipo de neoplasias además ha presentado un incremento de incidencias a nivel mundial de 1.5% anual; este valor se eleva hasta un 5% en países en vías de desarrollo. La **tabla [1]** siguiente muestra el número de diagnósticos en México por *100 mil habitantes de cada grupo de edad y sexo*. **[4]**

Principales tumores malignos	Grupo de edad (años)							
	20 a 29	30 a 39	40 a 49	50 a 59	60 a 64	65 a 74	75 a 79	80 y más
Hombres								
Bronquios y pulmón	0.52	1.25	4.63	15.47	32.98	60.28	81.94	68.50
Estómago	0.57	3.27	5.49	16.13	25.19	38.49	47.09	35.78
Hígado y de las vías biliares intrahepáticas	0.32	0.70	1.88	5.99	13.41	22.50	25.57	27.98
Colon	1.05	3.63	7.90	21.02	35.01	37.33	42.26	29.51
Mama	0.12	0.34	0.99	1.99	2.64	3.15	5.35	4.43
Próstata	0.24	0.23	1.44	16.20	59.26	113.50	163.88	175.53
Mujeres								
Bronquios y pulmón	0.50	1.20	3.49	9.13	14.27	27.36	29.44	22.28
Estómago	0.68	2.88	6.95	11.52	17.38	20.79	28.09	23.11
Hígado y de las vías biliares intrahepáticas	0.37	0.52	2.25	6.59	15.92	20.30	30.64	24.29
Colon	1.12	3.44	8.41	16.47	24.21	27.63	27.94	27.12
Mama	4.13	34.53	100.87	156.26	157.95	135.24	115.50	74.75
Cervicouterino	3.75	20.14	39.79	51.09	47.81	52.56	43.26	37.49

Tabla 1. Estadísticas de cáncer en México.

Referido a la estadística institucional, en el Centro Médico Nacional General de División “Manuel Ávila Camacho”, el cáncer de mama representa el 44% del total de los tratamientos de radioterapia, en pacientes cuyas edades oscilan entre los 39 y 81 años.

1.3 Diagnóstico y estadificación

Diagnóstico

Para un diagnóstico oportuno que permita la extensión de la vida a la paciente, la American Cancer Society recomienda el siguiente patrón de estudios de acuerdo a la edad:

Mujeres entre 20 y 39 años: se recomienda un examen clínico de seno de manera regular cada 3 años.

Mujeres con 40 años o más: Se recomienda un examen clínico de seno anualmente.

No obstante la recomendación de acuerdo a la edad, la Sociedad Americana de Cáncer agrega que si se trata de una mujer con alto riesgo de padecer cáncer de mama, es necesario practicarle una resonancia magnética y una mamografía cada año; es decir, ambos estudios deben realizarse de manera anual en: a) Pacientes que de acuerdo a su historia familiar tenga 20% o más de probabilidades de desarrollar cáncer de mama. b) Pacientes que tengan mutaciones genéticas en los genes BRCA1 o BRCA2. c) Pacientes

que hayan sido sometidas a procedimientos de radioterapia en la zona del pecho entre los 10 y 30 años de edad.

La confirmación del diagnóstico viene con la comprobación histológica, es decir, con la práctica de una biopsia que permita el análisis del tejido mamario. Referido a la estadificación, conocer la etapa clínica que tiene un paciente provee de información referente al pronóstico y a la forma en que debe tratarse. Para la evaluación patológica del cáncer de mama es obligado que incluya características tales como el tipo histológico, permeación vascular y linfática, de grado, volumen del tumor, metástasis ganglionar, etc.

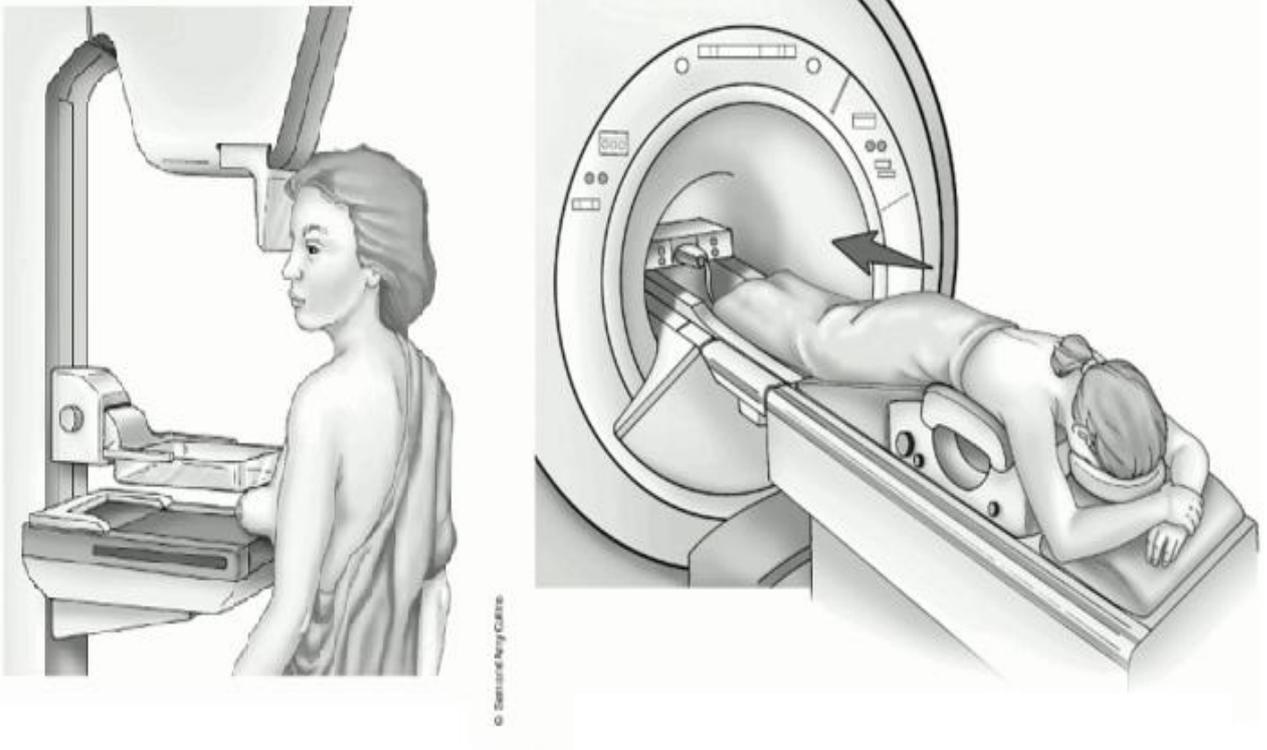


Imagen 4. (Izquierda) Técnica del mastógrafo. (Derecha) Resonancia magnética de seno.

Estadificación del cáncer de mama

De acuerdo a características como el volumen y daño a nódulos linfáticos, el cáncer de mama puede encontrarse en los siguientes estadios:

Estadio	Características
I	IA -El tumor no es mayor a 2 cm. No se ha propagado fuera del seno. IB - Se presentan pequeños grupos de células cancerosas en los nódulos, no mayores a 2 mm.
II	IIA - No hay tumores presentes en la mama, o son menores a 2 cm. El cáncer ha invadido de 1 a 3 de los nódulos linfáticos axilares. IIB - El tumor tiene de 2 a 5 cm y se han invadido de 1 a 3 nódulos axilares.
III	IIIA - El tumor puede estar o no, y ser de cualquier tamaño. Existen de 4 a 9 nódulos linfáticos cercanos al esternón afectados por el cáncer. IIIB -El tumor puede tener cualquier tamaño, sin embargo el cáncer ya se ha diseminado por más de 9 nódulos axilares o la parrilla costal y la piel, con lo que se muestran úlceras superficiales. IIIC - Existen afectaciones a la parrilla costal y a la piel. Hay ulceración e hinchazón de la piel. El cáncer se ha diseminado por más de 10 nódulos axilares.
IV	El cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo, usualmente en huesos, pulmones, hígado y cerebro.

Tabla 2. Estadios del cáncer de mama.

Estadaje TNM (Tumor- Nódulos linfáticos-Metástasis)

Estadio T	Características
T0	Sin evidencia de un tumor primario.
T1	El tumor no es mayor de 2.0 cm. T1mi Presenta una microinvación no mayor a 0.1 cm. T1a El tumor se encuentra entre 0.1 y 0.5 cm T1b El tumor tiene un tamaño entre 0.5 y 1.0 cm. T1c El tamaño del tumor se encuentra entre 1.0 y 2.0 cm.
T2	El tumor tiene un tamaño de entre 2.0 y 5.0 cm
T3	El tamaño que presenta el tumor es mayor a 5.0 cm
T4	El tumor puede presentar cualquier tamaño, con extensión al esternón y a la piel. T4a Extensión del tumor hacia el esternón, sin incluir el músculo pectoral. T4b Se presenta ulceración o edema de la piel del seno. T4c Se conjuntan las características de T4a y T4b. T4d Carcinoma inflamatorio

Tabla 3. Estadios del tumor de cáncer de mama.

Estadio N	Características
NX	Los nódulos linfáticos no pueden ser evaluados.
N0	Sin presencia de metástasis en los nódulos linfáticos regionales
N1	Metástasis a nódulos linfáticos ipsilaterales axilares.
N2	Metástasis a nódulos linfáticos ipsilaterales axilares densos o con aparente afectación de los nódulos mamarios internos ipsilaterales. N2a Metástasis en los nódulos axilares ipsilaterales fijado a otro nódulo o a otras estructuras. N2b Metástasis clínicamente aparente a nódulos internos mamarios.
N3	Metástasis en los nódulos infraclaviculares con o sin nódulos axilares externos o mamarios internos comprometidos.

Tabla 4. Estadios de los nódulos para el cáncer de mama.

Estadio M	Características
MX	No se pudo evaluar si existe o no metástasis.
M0	No existe metástasis.
M1	Existe metástasis en otros tejidos.

Tabla 5. Estadios metastásicos del cáncer de mama.

1.4 FORMAS DE TRATAMIENTO

Decisión de la forma de tratamiento

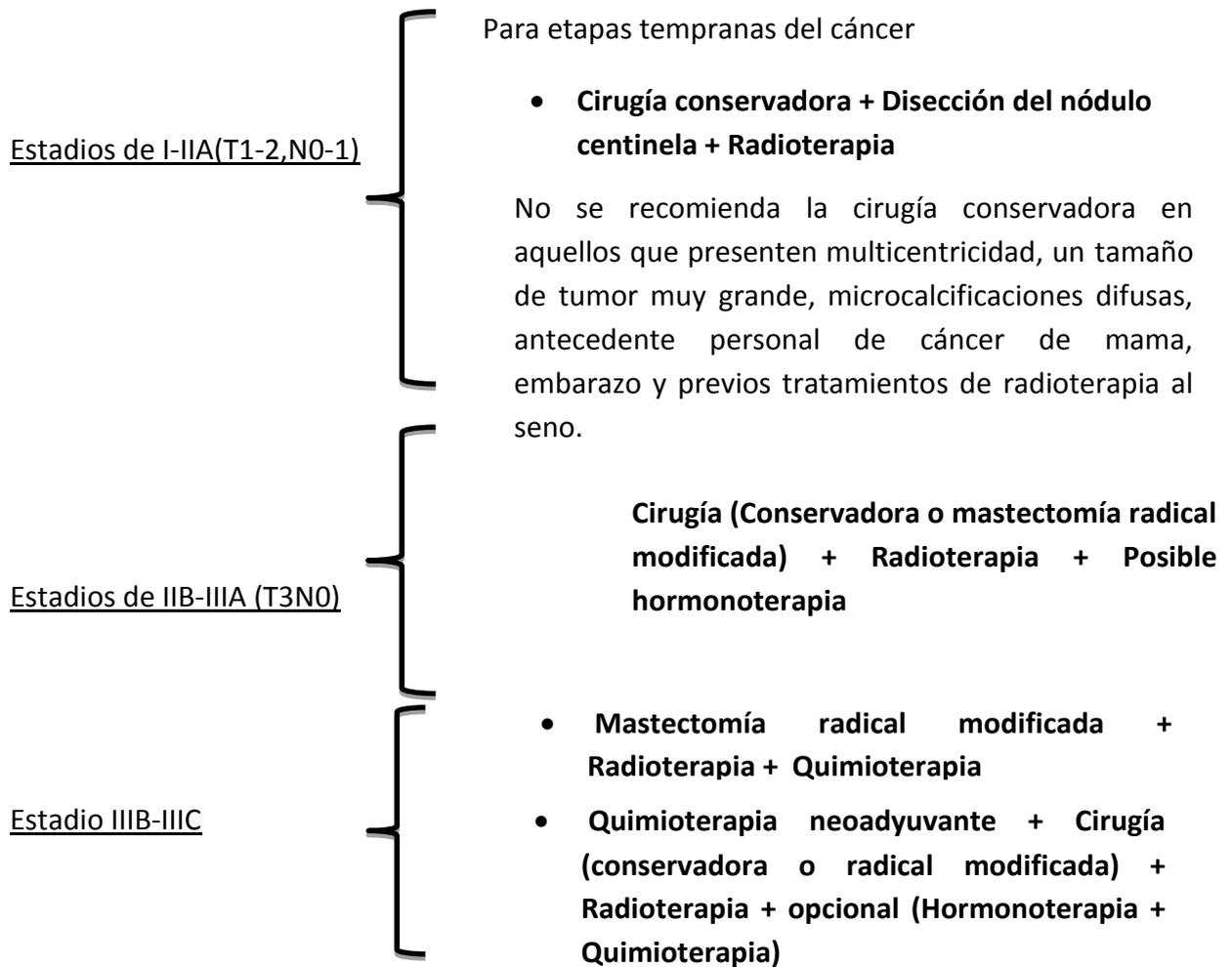
La decisión de la forma de tratamiento es tomada por el oncólogo que está llevando el seguimiento de la paciente, tomando en cuenta el estadio y su experiencia profesional; sin embargo, existe una especie de algoritmo de tratamiento del cáncer de mama en el cual, de acuerdo a las características de la neoplasia, se derivan las mejores opciones de tratamiento.

Algoritmo de tratamiento

Carcinoma ductal in situ

- **Cirugía conservadora + Radioterapia**
(La radioterapia disminuye la recurrencia local)
- **Mastectomía radical (sin disección de los nódulos axilares) + Tamoxifén adyuvante.**

(Es ideal para microcalcificaciones multicéntricas)



Para el estadio IV se recomienda quimioterapia con hormonoterapia, e incluir sesiones de radioterapia con carácter paliativo.

1.4.1 Quirúrgico

El tratamiento quirúrgico del tumor primario tiene como objetivo mejorar el control oncológico, para lo cual factores individuales del paciente deben ser considerados, como lo son edad, género, relación mama-tumor, etc.

Existen tres tipos de mastectomía: *mastectomía total*, la cual contempla la extirpación total del tejido mamario (*Imagen 5*) incluido el complejo areola-pezones (CAP). En la *mastectomía total preservadora de piel* se realiza una incisión que circunda la areola, removiendo solamente el CAP. La *mastectomía radical modificada*, con frecuencia utilizada en México a consecuencia de la detección en estadios avanzados, es aquella en la que se establece la resección total del tejido, piel mamaria y la disección de los niveles ganglionares.

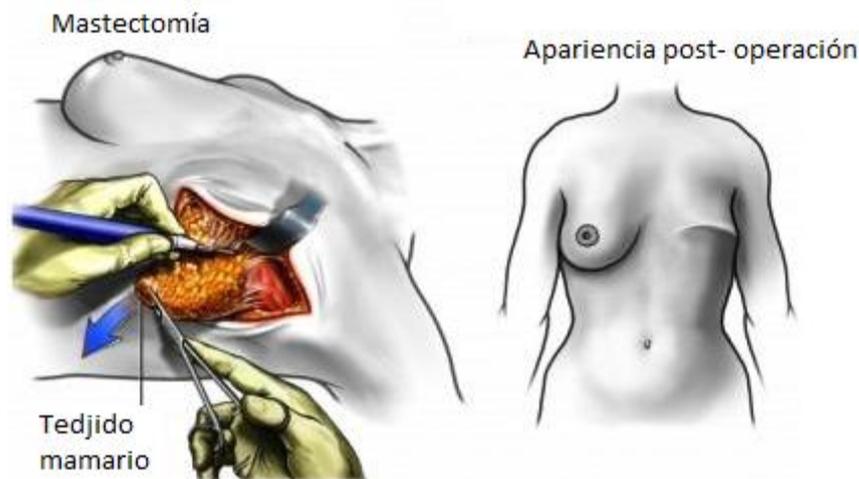


Imagen 5. Mastectomía no conservadora (radical).

1.4.2 Quimioterapia

El tratamiento de quimioterapia consiste en la ingesta oral o intravenosa de fármacos capaces de destruir las células cancerosas. Los fármacos viajan por el torrente sanguíneo para llegar al tumor. La quimioterapia se da en ciclos, en los que se da un tiempo de tratamiento seguido de un periodo de recuperación. Cuando la quimioterapia se da post cirugía en pacientes sin evidencia de cáncer después de la cirugía, se le nombra terapia adyuvante. La terapia adyuvante después de practicada la cirugía conservadora de la mama o la mastectomía, reduce el riesgo de reincidencia del cáncer. La quimioterapia neoadyuvante es aquella que se practica antes de la cirugía. En términos de supervivencia, no hay diferencia entre dar la quimioterapia antes o después de la cirugía. La quimioterapia además, puede ser usada como principal tratamiento en mujeres cuyo cáncer de mama se ha diseminado fuera de la mama y el área bajo el brazo.

1.4.3 Radioterapia

Es una de las principales formas de tratamiento del cáncer en general, en la que las distintas técnicas de esta modalidad comparten la característica de someter al paciente a radiación ionizante, ya sea con partículas cargadas (electrones o protones) u ondas electromagnéticas (fotones). Esta radiación, al interactuar con las células, genera un daño al ADN, lo que se traduce en un daño genético a la célula, impidiendo el crecimiento y reproducción de las células cancerosas.

1.4.3.1 Braquiterapia

También conocida como radiación interna, es una forma de tratamiento de radioterapia, que a diferencia de la de haz externo, consiste en poner un dispositivo radiactivo dentro del tejido mamario, al lado del tumor cancerígeno. Se ocupa casi siempre en pacientes que han tenido previa cirugía conservadora de la mama, como una manera de agregar radiación a la zona del tumor. La prescripción de esta

modalidad de tratamiento se encuentra limitada por factores como el tamaño del tumor, ubicación, etc. Existen dos modalidades de braquiterapia: *intersticial* (Imagen 6), en la cual se ocupan catéteres insertados en la mama alrededor del área tumoral para posteriormente hacer pasar por ahí pellets radiactivos, que entregarán cierta dosis de radiación al tejido, e *intracavitaria*, en la que un dispositivo es puesto dentro del espacio dejado por la cirugía conservadora de la mama y dejado allí hasta que el tratamiento termine.



Imagen 6. Tratamiento de cáncer de mama con braquiterapia.

1.4.3.2 Radiación con haz externo

Es la forma más común de radioterapia para tratar a mujeres con cáncer de mama. La radiación es focalizada en el área de la lesión cancerígena por una máquina situada fuera del cuerpo del paciente (60-Co, acelerador lineal o hadronterapia).

La práctica de esta modalidad depende de si se ha realizado mastectomía o cirugía conservadora de la mama y si hay o no nodos linfáticos involucrados. Si la mastectomía se ha practicado y no hay nodos linfáticos afectados por el cáncer, la radiación se centra en la cavidad torácica. En el caso en que la cirugía conservadora se haya hecho, entonces se hace una irradiación completa a la mama, y una dosis extra de radiación al área donde se extirpó el tumor con el fin de disminuir la probabilidad de una reincidencia. Si el cáncer se encuentra en los nodos linfáticos bajo el brazo, la irradiación se da a esta área, además de incluir los nodos supraclaviculares y los mamaros internos. La técnica de tratamiento con haz externo que se practica en el IMSS Puebla es la siguiente:

Terapia 3D conformacional (convencional)

Esta modalidad de tratamiento con aceleradores de partículas clínicos permite hacer una delimitación volumétrica del área tumoral (*conformación*) que permite la entrega de la radiación de una manera más focalizada, lo que se traduce en una reducción de la dosis que recibe el tejido sano; en otras palabras, se confina la geometría de cada haz a la forma del tumor, de tal forma que la radiación que se entrega a los órganos de riesgo (OAR) es menor. La técnica de **campo en campo** (*Field in Field*) es una subtécnica de la terapia 3D conformacional, con la diferencia de que ésta hace una modulación de la intensidad del haz, debida al cambio de la geometría del multi-hojas; es decir, en la

técnica de campo en campo, para cada geometría de cada haz, se hacen subcampos en los que se varía la geometría del multi hojas (Imagen 7), el cual actúa como un filtro de partículas, cambiando de esta manera la intensidad del haz de fotones.

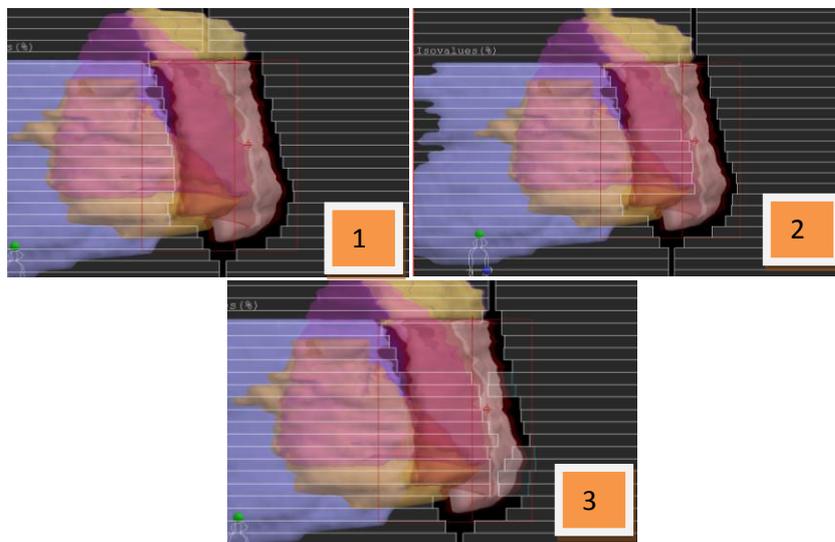


Imagen 7. Segmentación de un campo con el multi hojas. 1. Campo conformando el CTV, 2. Sub segmento 2 del campo y 3. Sub segmento del campo más pequeño.

La dosis de prescripción más común por parte del radio-oncólogo para pacientes con cáncer de mama es de 45 ó 50 Gy distribuidos en 25 fracciones de tratamiento.

Referido a la configuración de los campos, existen dos modalidades, las cuales son elección del médico bajo el criterio del estadio. La primera modalidad de tratamiento es con *campos tangenciales* (Imagen 8); es en esta técnica que se irradian los nódulos linfáticos axilares externos y los mamaros internos del seno tratado (Imagen 3), por lo cual los dos campos de esta modalidad reciben los nombres de campo tangencial interno y externo, respectivamente. La otra modalidad incluye los dos campos anteriores más uno focalizado a los ganglios supraclaviculares (Imagen 9); el campo extra añadido se llama campo supraclavicular, y esta técnica se denomina *ciclo mamarío completo*.

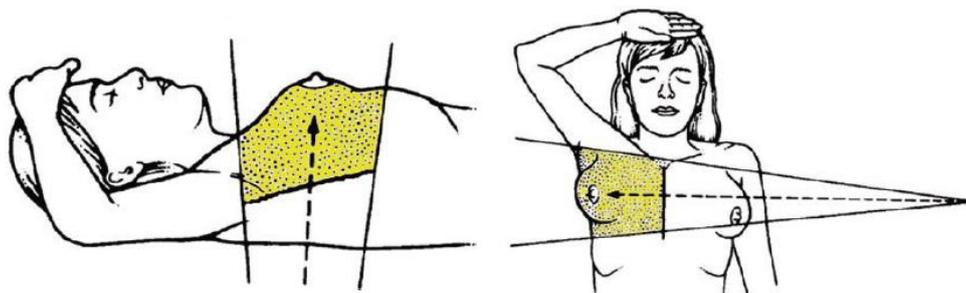


Imagen 8. Posicionamiento del paciente para tratamientos de radioterapia con haz externo. Se muestra la configuración de los campos tangenciales.

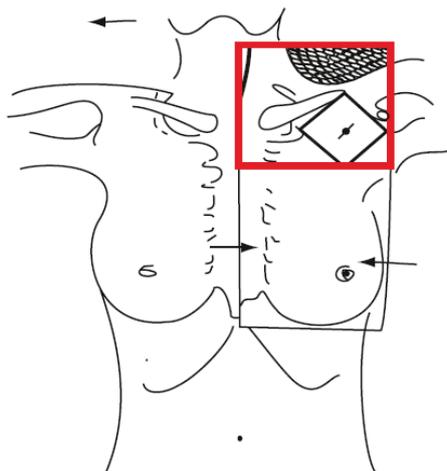


Imagen 9. Focalización del campo supraclavicular hacia los nodulos linfáticos supraclaviculares.

De acuerdo al reporte 50 del International Commission on Radiation Units & Measurements [5], el diagrama de flujo para el tratamiento con radioterapia de haz externo es el siguiente:

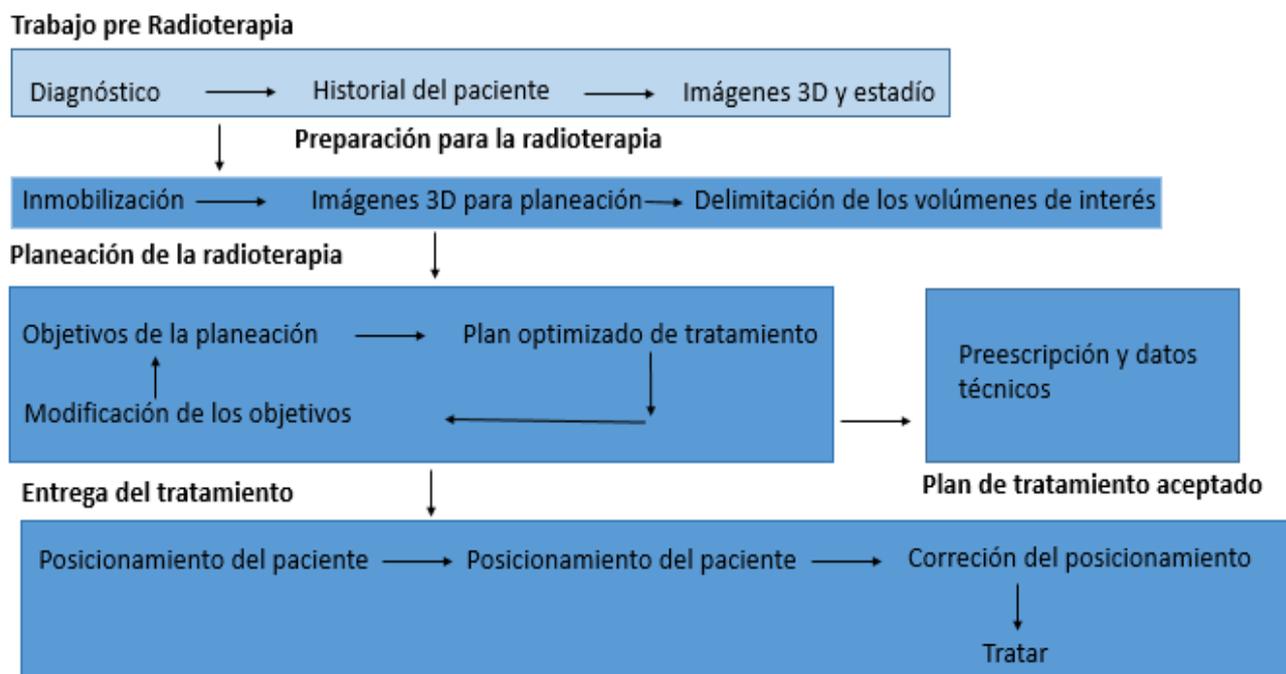


Imagen 10. Diagrama de flujo para tratamiento de radioterapia con haz externo.

Contorno de los volúmenes para el tratamiento de cáncer de mama con radioterapia de haz externo

De acuerdo a la recomendación [6] del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), los límites para el contorno del seno son:

- A) En dirección cranial es el segundo espacio entre costillas (dirección cranial a caudal).
- B) Caudal: el límite es el corte de la tomografía computarizada en el que ya no se distinga el seno.
- C) El límite anterior es la piel.
- D) El límite posterior son los músculos pectorales, los músculos de la parrilla costal y las costillas.
- E) El borde lateral se encuentra limitado por la línea media axilar excluyendo el músculo latissimus dorsi.

Cabe señalar que los límites del volumen seno+pared torácica son prácticamente los mismos, pues solamente difieren en la parte posterior, ya que este volumen (seno+pared torácica) sí incluye a los músculos pectorales, los músculos de la parrilla costal y las costillas. Es de importancia decir que para el contorno del lecho tumoral en pacientes que se han sometido a cirugía (conservadora o radical) es recomendable guiarse por grapas o cables de señalización que deja el oncólogo quirúrgico, para de esta manera, hacer más sencilla la localización del lecho tumoral en las imágenes obtenidas por tomografía computarizada (CT).

Por último, el RTOG recomienda el contorno del corazón y pulmón ipsilateral (*Imagen 11*) con la finalidad de evaluar en el sistema de planeación la dosis recibida por estos órganos de riesgo (OAR), y con base a las dosis de tolerancia publicadas por la American Society for Radiation Oncology [7], decidir si el tratamiento es o no aprobado para su entrega al paciente.

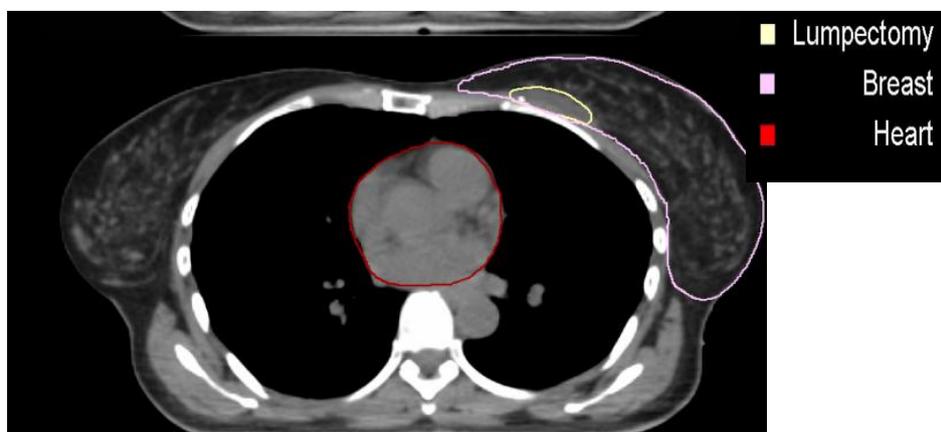


Imagen 11. Contorno del seno a tratar, el lecho tumoral y el OAR (corazón).

No obstante las recomendaciones anteriores, en la mayoría de casos en México no se dejan marcadores en lecho tumoral (grapas o cables) que faciliten la delimitación del mismo, con lo que esta tarea se deja a la interpretación del médico radio oncólogo, que a su vez, en muchas ocasiones omite el contorno de los OAR.

CAPÍTULO 2. DOSIMETRÍA

2.1 Definición de dosimetría

La dosimetría, como su nombre lo indica, es la medición o cuantificación de la dosis que recibe un objeto (paciente o maniquí dosimétrico). Recordando que la dosis es la deposición de energía en materia, podemos observar que cumple con la relación para su unidad:

$$\text{Dosis absorbida} = [\text{Gy}] = \frac{\text{Joules}}{\text{Kg}}$$

Hacer dosimetría en los procedimientos de radioterapia tiene como objetivo garantizar la correcta administración de los planes de tratamiento, es decir, hacer verificaciones de la dosis prescrita y calculada en el sistema de planeación con la dosis que en la práctica del tratamiento recibe el paciente o maniquí.

Los detectores (dosímetros) son aquellos dispositivos que se utilizan para realizar la determinación de la dosis. Existen distintos tipos de detectores, que se ocupan de acuerdo a la energía y partícula con que se está irradiando. Adelante se describen detalladamente la composición, uso y restricciones de los detectores tipo diodo.

Dosimetría en vivo

La dosimetría EN VIVO tal cual su nombre lo dice, permite obtener de manera simultánea al tratamiento la medición de la dosis recibida por un detector (en este caso uno de tipo diodo) posicionado en un maniquí o en un paciente. Esto ofrece significativas ventajas sobre otro tipo de dosimetría, por ejemplo la termoluminiscente, puesto que reduce el tiempo que toma hacer las correspondientes determinaciones de dosis. Es importante además mencionar, que a pesar de que este tipo de detectores son susceptibles sobre todo a variaciones de temperatura, las mediciones que se realizan con ellos tienen una alta precisión, además que es característico de los detectores de este tipo tener una buena resolución.

2.2 Dosímetros tipo diodo

Los dosímetros del sistema InViDos® (In Vivo Dosimetry) ocupados en el Centro Médico Nacional, General de División “Manuel Ávila Camacho”, están basados en los detectores tipo diodo.

Los dosímetros tipo diodo pertenecen al grupo de detectores integradores activos, es decir, que la señal que éstos ofrecen resulta de la integración de todos los efectos de múltiples interacciones individuales; por otro lado se dice que los diodos son detectores activos, ya que requieren de un sistema electrónico al momento de la irradiación para poder obtener una señal.

Los detectores tipo diodo están elaborados generalmente con cristales semiconductores como lo son el Silicio y el Germanio, los cuales, bajo condiciones normales se comportan como aislantes eléctricos. A pesar de esta propiedad de no conducción, basta con una variación pequeña en la energía (por ejemplo: una variación en la temperatura) para que el material se convierta en conductor. La energía suministrada se transfiere a los electrones del detector, y es por este exceso de energía que los electrones son capaces de salir de la red cristalina, dejando con ello un *hueco positivo* como consecuencia del defecto de carga que resulta. Tanto los electrones como los huecos positivos creados son partícipes del fenómeno de conversión del material de aislante a conductor eléctrico.

Como consecuencia de la reconfiguración de la estructura electrónica, el hueco cambia de posición en la red cristalina, produciendo a su paso un desplazamiento de carga neto. Los desperfectos en la red pueden provocar pérdidas en el proceso de conductividad debido a la recombinación de pares electrón-hueco.

Semiconductores (diodos) tipo N

Para los diodos de este tipo, el material se impurifica con átomos de valencia 5, como es el caso del Fósforo y Antimonio (*Imagen 12*). Una vez introducidas las impurezas, el quinto electrón no halla lugar para posicionarse, con lo que es obligado a “vagar” por el material. El conjunto de los electrones que vagan por el material se denomina electrones minoritarios.

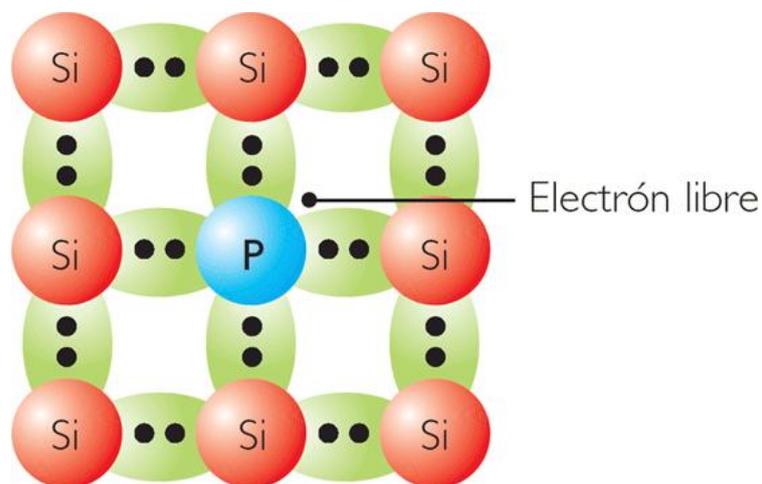


Imagen 12. Estructura de un semiconductor tipo N.

Detectores tipo P

Para el caso de los detectores de este tipo, el material es impurificado con átomos de valencia 3, por ejemplo con Boro o Indio (*Imagen 13*). Por la valencia 3 de estos átomos, en la red cristalina queda un hueco resultado de la falta de un electrón. El

huevo migra libremente por la red, actuando como un portador de carga positivo. Para este tipo de diodos se dice que los huecos son los portadores de carga mayoritarios.

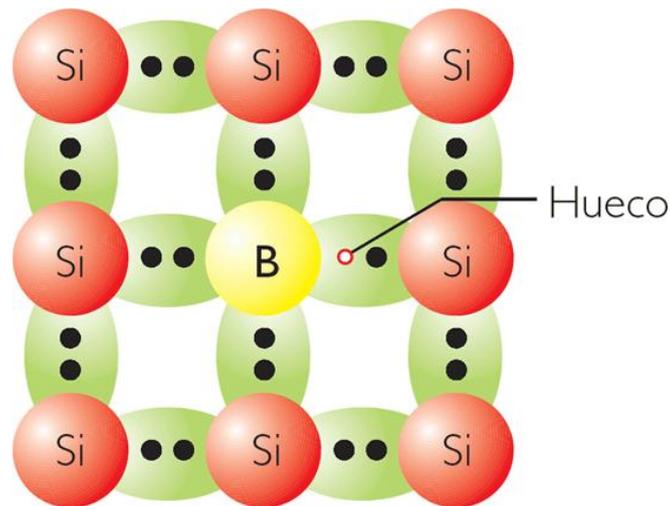


Imagen 13. Estructura de un semiconductor tipo P.

Unión p-n

Una unión p-n o diodo, es la unión interna que existe entre una región de tipo P y una del tipo N en un sólo cristal. Para ello el cristal se dopa en dos partes: para el caso de un diodo tipo P, primeramente se agregan impurezas de valencia 3 al cristal, para posteriormente dopar con elementos de valencia 5 (en mayor concentración que las impurezas aceptoras) la superficie del material tipo P. En el cambio de material del tipo P al tipo N, se crea un espesor de *deplexión libre de carga*, por encima del cual se crea una diferencia de potencial que oscila entre los 0.7 voltios, en el caso del diodo de silicio. A consecuencia de este potencial, se genera un campo eléctrico E sobre el espesor de deplexión, y es gracias a este campo formado que para cuestiones dosimétricas, no le es aplicado voltaje de polarización al diodo, es decir, el diodo se ocupa en modo de corto circuito (Imagen 14).

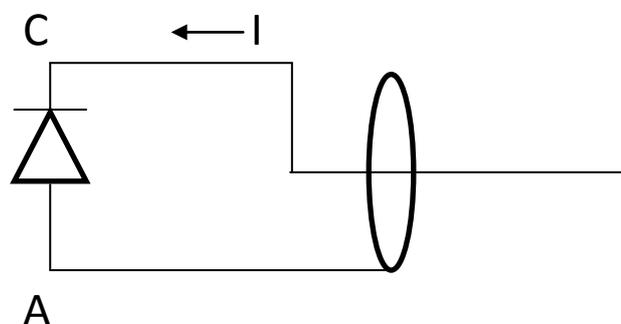


Imagen 14. Operación de un diodo en modo depolarización inversa.

Una vez que el diodo es irradiado, debido a la ionización se crea un par electrón-hueco en el espesor de depleción; y es entonces debido a la polaridad de los materiales tipo P y N, que los electrones y huecos son atraídos hacia la zona P y N respectivamente.

A consecuencia del excesivo dopaje del lado N en un detector del tipo P, se genera un gran número de centros de recombinación (imperfecciones), lo que hace que la probabilidad de recombinación de los huecos sea alta. De esta forma, vemos que los electrones, que en este caso son los portadores de carga minoritarios, son los que contribuyen en la señal respuesta a la ionización.

Durante el proceso de ionización (irradiación del detector), se rompe el equilibrio de cargas entre la zona P y N, de tal forma que cuando ambas zonas se conectan, una corriente se detecta al paso de la irradiación, la cual, al tratarse de un modo de corto circuito, es proporcional a la cantidad de pares electrón-hueco producidos (ionización), es decir, la corriente medida es proporcional a la dosis.

2.3 Algoritmo de cálculo ocupado por el sistema de planificación XiO®

El sistema de planificación de radioterapia ocupado por el acelerador Elekta® en el Centro Médico Nacional, General de División “Manuel Ávila Camacho” para planes de terapias 3D conformacionales es el Software XiO®.

XiO® ocupa el método de planeación directa basado en simulación Monte Carlo para el transporte de radiación, basándose en las distribuciones de probabilidad que gobiernan las interacciones individuales tanto de los electrones como de los fotones, con el fin de simular su paso a través de materia[8].

El análisis y cálculo dosimétrico de este sistema se hace utilizando simulación Monte Carlo, específicamente el algoritmo de superposición.

Los sistemas de planificación más precisos son aquellos cuyos algoritmos de cálculo se encuentran basados en técnicas Monte Carlo [9].

El algoritmo de superposición calcula las distribuciones de dosis a través de la convolución de la energía total liberada por unidad de masa (TERMA) con la energía depositada en los núcleos generados en el medio homogéneo con distintas densidades. De manera general, para un medio no homogéneo, la dosis ($D(r)$) en el punto r está dada por la ecuación:

$$D(r) = \int_{r'} T(r')\rho(r')H(r - r', \rho_{ave})/\rho_{ave} d^3r'$$

En la cual, $T(r')$ corresponde al TERMA de la interacción en el punto r' , $\rho(r')$ es la densidad en el punto r' . $H(r-r')$ expresa la energía depositada en el núcleo para un desplazamiento $r-r'$ en el caso de un medio con densidad ρ_{ave} (densidad promedio entre r' y r).

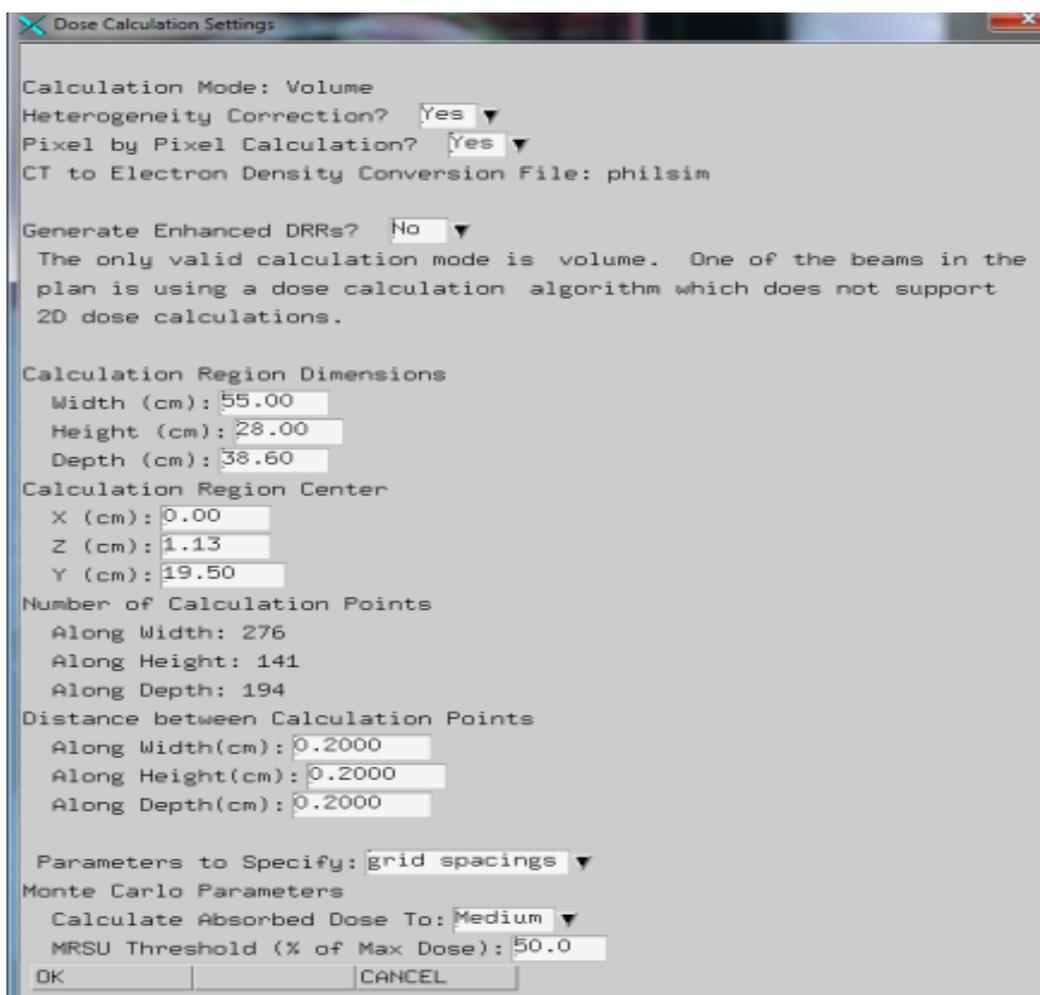


Imagen 15. Definiciones del tamaño de vóxel de cálculo en XiO.

Para hacerse una idea de la cantidad N de partículas (historias) que tiene que simular el sistema de planeación, se puede ocupar la relación siguiente:

$$N = \frac{10000A}{\mu\sigma^2l^3}$$

En donde A es el área del haz, σ es el porcentaje de error relativo, μ es el coeficiente de atenuación y l es la dimensión típica de un vóxel. Las definiciones de tamaño de vóxel para la técnica de campo en capo se muestran en la *Imagen 15*.

Capítulo 3. RADIOBIOLOGÍA

La radiobiología tiene como principal objetivo el estudio de los efectos de la radiación en organismos vivos; es decir, investiga tanto las interacciones entre la radiación ionizante con los organismos, como los cambios que se pueden generar en los sistemas vivos a consecuencia de esta interacción. Es gracias a los estudios radiobiológicos que se pueden mejorar dos puntos respecto a la radioterapia:

- 1) La estrategia de tratamiento, ya que conociendo los efectos radiobiológicos es posible desarrollar nuevas propuestas de tratamiento.
- 2) La elaboración de protocolos que permitan definir mejores formas en los tratamientos clínicos.

3.1 Efectos celulares de la radiación

Una buena analogía para explicar el paso de radiación a través de tejido, es imaginar a la radiación como una bala que va depositando energía a su paso por el material, y es detenida hasta que ha cedido totalmente su energía al medio.

Es debido a la energía que la radiación entrega al tejido que se rompen los lazos de sus moléculas, lo cual conlleva a un cambio en la estructura del material. En cuanto a tejido vivo se trata, su composición principal esta basada en largas cadenas de proteína, y son los enlaces de estos tipos de cadenas que se recombinan como consecuencia de la energía depositada por la radiación.

Al fenómeno del cambio de estructura de las moléculas de tejido se le nombra mutación, y está demostrado que la frecuencia de mutaciones se incrementa al exponer tejido a radiación ionizante. También se ha encontrado que esta frecuencia de mutaciones mantiene una relación linealmente creciente con la dosis, no importando a a qué tasa de dosis se haya expuesto. Lo anterior puede ser expresado como: el número de mutaciones depende la dosis, mas no del tiempo de exposición.

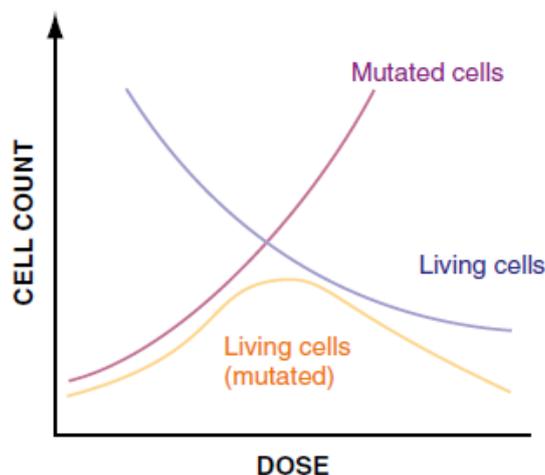


Imagen 16. Dependencia del conteo celular vs la dosis suministrada.

3.1.1 Acción directa o indirecta de la radiación

En la radiación directa, también conocida como la teoría de impacto, las moléculas del ADN son directamente afectadas por la radiación (*Imagen 17*). La ionización de las moléculas de ADN es consecuencia de la absorción de la energía incidente por interacciones Compton y fotoeléctricas.

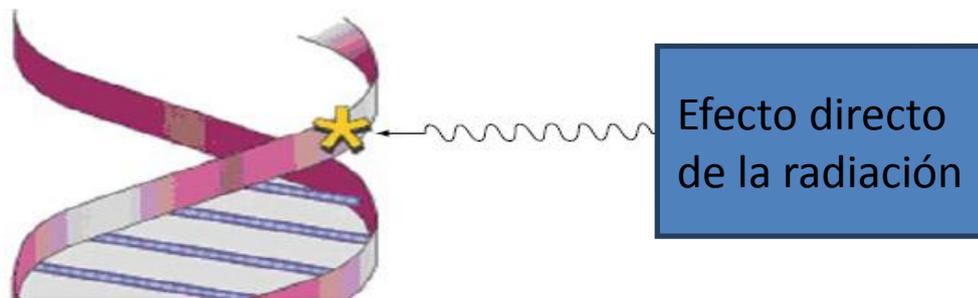


Imagen 17. Efecto directo de la radiación.

En el caso contrario se encuentra la teoría de los radicales libres o acción indirecta, en la que la energía disipada de la radiación es absorbida por los medios intracelulares, principalmente por partículas de agua, con lo que se obtienen moléculas de agua cargadas positivamente y electrones libres. El electrón libre por su parte, interactúa con una molécula de agua generando la formación de una molécula cargada negativamente. Por último, la molécula de agua cargada negativamente decae en dos iones: H y OH, que se denominan radicales (*Imagen 18*). Estos radicales (H y OH) pueden combinarse con otros radicales o con otras moléculas.

De manera general, el efecto indirecto de la radiación depende de las moléculas afectadas, pues si el daño celular se hace a moléculas no fundamentales, como es el caso de los lípidos y las proteínas, produce efectos transitorios que son inmediatamente reparados por la síntesis de aquellos componentes que han sido dañados por medio del metabolismo celular.

Es importante mencionar que solamente un cuarto del daño celular se debe a la radiación directamente ionizante, por lo que la mayoría de daño es debido a la radiación indirecta.

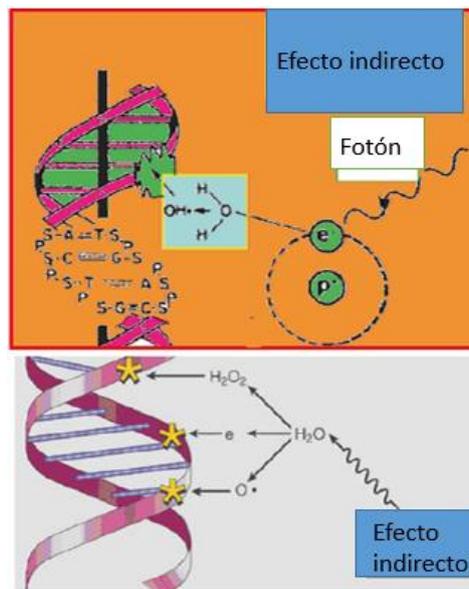


Imagen 18. Efecto indirecto de la radiación.

3.1.2 Fases del efecto de la radiación

El efecto de la radiación se compone de 3 fases:

Fase física: Es la primera fase que sucede. En ésta se llevan a cabo las interacciones entre partículas cargadas y los átomos que constituyen el tejido. Tras ocurrir estas interacciones 2 productos son obtenidos: un átomo ionizado y un electrón eyectado con cierta energía cinética (electrón rápido). El tiempo de duración de esta fase es de alrededor de $10^{-18}s$, que es el tiempo aproximado que tarda el electrón rápido en atravesar una molécula de ADN.

Fase química: Esta fase abarca el lapso en el que tanto los átomos como las moléculas dañadas, hacen reacción con otros componentes de la célula. Como consecuencia de la ionización se forman radicales libres, que a su vez provocan una sucesión de reacciones que, de manera eventual, conllevan al equilibrio electrónico. El tiempo que dura esta fase es de alrededor de $1ms$.

Fase biológica: Esta fase inicia en el momento en que las reacciones enzimáticas sobre el daño químico residual suceden. Para esta fase la mayoría de los daños son reparados, sin embargo existen daños que no pueden repararse y que conducen a la muerte celular.

3.1.3 Tipos de muerte celular

Existen diversos factores que determinan el tipo de muerte celular, entre los cuales se encuentran el estadio celular y el estadio de activación celular para células inmunes. La muerte celular puede darse de las siguientes formas:

Necrosis: En este caso la célula dañada es degenerada debido a una serie de reacciones locales que inducen respuestas inflamatorias. Un agente inductor producto de las reacciones, conocido como agente inductor de la necrosis, genera una alteración de las membranas plasmática y mitocondrial, afectando la homeostasis intracelular. Es como consecuencia de la pérdida de la homeostasis, que el núcleo inicia la transcripción del ADN con información para la síntesis de proteínas protectoras, lo que conduce eventualmente a la muerte celular.

Autofagia: Debido a los cambios intracelulares, la célula requiere generar nuevas macromoléculas, por lo que se incrementa el número de vesículas; sin embargo, esto produce que la célula ingiera su propio citoplasma, llevándola a su muerte.

Apoptosis: Este tipo de muerte se debe al desequilibrio del balance entre las proteínas pro-apoptóticas y anti-apoptóticas, y con ello la célula toma la decisión de morir.

Catástrofe mitótica: Se produce cuando los cambios celulares inducen la activación de proteínas inhibidoras del ciclo celular, por lo que la célula pierde de manera continua la capacidad de dividirse. Las células a las que les ocurre esto permanecen presentes y activas (en cuanto a metabolismo se refiere) hasta que mueren.

3.2 Curvas y modelos radiobiológicos

Debido a la necesidad de cuantificar los efectos de la radiación en tejido vivo, se han hecho numerosos estudios sobre ello, y se ha encontrado que la variación de la respuesta de tejido en función de la dosis suministrada presenta una forma sigmoideal, como se muestra en seguida:

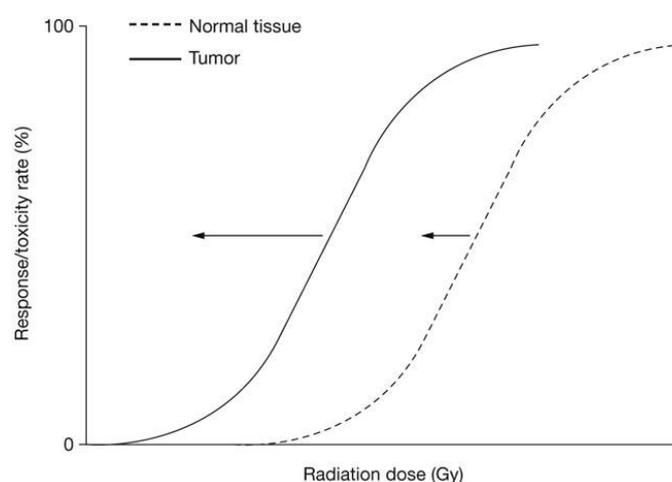


Imagen 19. Curva dosis- respuesta del tumor y tejido normal.

Si se considera ahora el efecto que pueden tener las drogas ocupadas en la quimioterapia, existe un desplazamiento de la curva relacionado al incremento de la respuesta en el tejido tumoral (Imagen 20). No obstante esta mejora de la respuesta por parte del volumen tumoral, las drogas citotóxicas de la quimioterapia también afectan al tejido normal, lo que hace que la respuesta del tejido sano a cierta dosis sea mayor. Es por esto último que es difícil evaluar el beneficio de la quimioterapia en casos de tratamientos combinados con radioterapia.

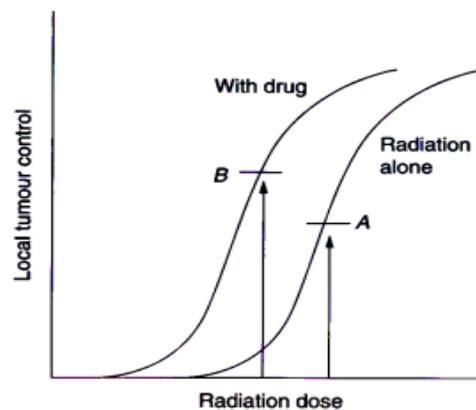


Imagen 20. Desplazamiento de la Curva dosis- respuesta.

3.2.1 Modelo cuadrático lineal

El modelo cuadrático lineal propuesto en 1972 por Douglas y Fowler, toma en consideración que la muerte celular tiene dos factores que la determinan: un factor directamente proporcional al cuadrado de la dosis y una componente directamente proporcional a la dosis.

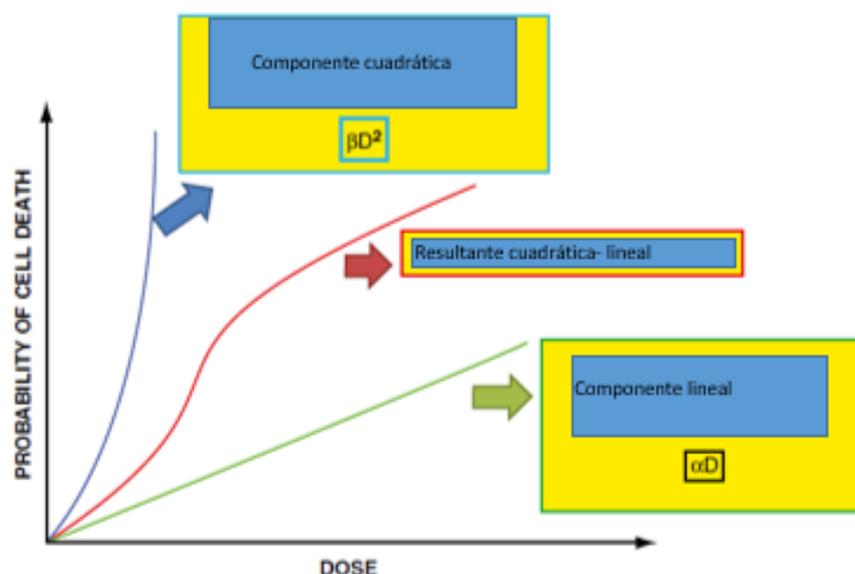


Imagen 21. Componentes del modelo cuadrático lineal.

En la curva mostrada en la *Imagen 21*, α es la constante de proporcionalidad lineal con la dosis, y representa la radiosensibilidad intrínseca celular, además corresponde al logaritmo natural de la proporción de células que murieron o morirán por la imposibilidad de ser reparadas debido al daño que genera 1 Gy de radiación ionizante. Por otro lado β , que es la constante de proporcionalidad con el cuadrado de la dosis, hace referencia a los mecanismos de reparación celular, y es el logaritmo natural de la proporción de células que pueden ser reparadas tras el daño provocado por 1 Gy de radiación ionizante.

3.2.2 Probabilidad de control tumoral y de complicaciones del tejido sano

El estudio dosimétrico de los planes y formas de entrega del tratamiento permiten hacer una evaluación de la calidad del plan, ya que es con éste y con el estudio de la radiobiología celular que se puede hacer un balance costo-beneficio de los tratamientos de radioterapia en pacientes con cáncer de mama.

La mayoría de los modelos radiobiológicos se encuentran modelados matemáticamente en función de variables como: dosis total, días de tratamiento y tiempo de reparación celular característico de cada tejido. Es con ésta modelación celular que es posible hallar dos valores de probabilidad de suma importancia: la probabilidad de control tumoral (TCP) y la probabilidad de complicaciones en tejido normal o sano (NTCP).

La TCP tal como su nombre lo indica, nos permite evaluar el esquema de tratamiento, es decir, si con el número planeado de fracciones, número de días que tomará el tratamiento, la dosis que recibirá el volumen tumoral y demás factores, se logra un tratamiento óptimo para lograr el control de la reproducción de las células cancerosas que conforman al volumen tumoral.

Para el cálculo de la TCP es necesario definir otros valores, como lo son: la dosis biológica equivalente (BED), la cual se calcula por la fórmula:

$$BED = n * d \left[1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}} \right]$$

En esta ecuación n es el número de fracciones del tratamiento, d es la dosis por fracción y el valor $\frac{\alpha}{\beta}$ es la valor para control tumoral de acuerdo al tejido, el cual es reportado por Chapman con un valor de 4.9 Gy para el caso de cáncer de mama [10].

Una vez habiendo definido el valor de BED, se puede obtener la TCP [11] por medio de la fracción (para un número N_0 de células iniciales):

$$TCP = e^{-N_0 e^{-\alpha BED}}$$

Por otra parte tenemos que el daño ocasionado al tejido sano por efecto de la radiación se puede cuantificar por medio del cálculo de la NTCP, que está basado en el modelo cuadrático lineal [12], el cual afirma que el número de células que sobreviven

a una irradiación fraccionada y tomando en cuenta una recuperación total de daño no letal entre fracciones, está dado por:

$$SF = e^{-(\alpha D + \frac{\beta D^2}{N})}$$

En el cual D hace referencia a la dosis total entregada, N el número de fracciones de tratamiento, α y β son valores relacionados a la radiosensibilidad del tejido. Es de este valor **SF** que se puede obtener el efecto biológico **E**, el cual está dado por la relación:

$$E = \ln(SF) = (\alpha D + \frac{\beta D^2}{N})$$

Sin embargo esta expresión se modifica si se toma en cuenta una corrección (h) [10] que considere la reparación incompleta de daño no letal entre fracciones, lo cual da un valor para **E** de:

$$E = D(\alpha + \beta \frac{D}{N} [1 + h])$$

Otro modelo para el cálculo de las complicaciones del tejido sano es el *relative seriality model* [13] el cual tiene como base el modelo de supervivencia de Poisson. Este modelo establece la siguiente relación sobre la probabilidad $P(D, v)$ de la muerte celular para un volumen fraccionado v , al cual se le suministra una dosis D:

$$P(D, v) = 2^{-\exp[\gamma(1 - \frac{D}{D_{50}}) + \ln(v)]}$$

En la que γ es el escalón de la curva de dosis respuesta al 50%, y D_{50} representa la dosis que causan un efecto específico en 50% de la población. Finalmente, del cálculo anterior, es posible obtener la NTCP como:

$$NTCP = (1 - P(D, v)^s)^{\frac{1}{s}}$$

En el que s describe la arquitectura del órgano, es decir, da cuenta de si se trata de un órgano paralelo o serial, considerando su capacidad de seguir funcionando tras un daño (dependiendo del volumen irradiado).

Modelo basado en la estadística de Poisson para el cálculo de TCPs

Este modelo predice que la probabilidad de muerte de todas las células clonogénicas está relacionada con el número de células clonogénicas N y la fracción de células ($P_s(D)$) que sobreviven a una dosis D de la forma:

$$TCP = e^{(-NP_s(D))}$$

Y de asumir que por el modelo cuadrático lineal $P_s(D)$ cumple que :

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

Podemos sustituir $P_s(D)$ en el valor de TCP y reescribirla en términos de dos parámetros: Uno que describe la dosis D_{50} y otro que describe la pendiente normalizada al punto de 50% de probabilidad de control tumoral γ_{50} . Es con lo anterior que se cumple:

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

Con lo que, para los datos obtenidos de un histograma dosis-volumen (D_i, v_i), la TCP puede ser calculada con la siguiente relación:

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

3.2.2.1 Modelo Lyman

El modelo Lyman por su parte establece que la probabilidad de complicaciones en tejido sano está dada por:

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-\frac{x^2}{2}} dx$$

donde $t = \frac{EUD - TD_{50}}{m \Gamma D_{50}}$, y a su vez $EUD = \left(\sum_i D_i^n \frac{v_i}{v_{total}}\right)^{\frac{1}{n}}$.

En donde TD_{50} representa el 50% de tolerancia a cinco años sin complicaciones, EUD la dosis uniforme equivalente, D_i es la dosis del i -ésimo, V_i es el volumen del i -ésimo elemento, v_{total} es el volumen total, m corresponde al parámetro que describe la curva dosis-respuesta y n da cuenta de la propiedades biológicas del órgano a tratar.

Capítulo 4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Calibración de los diodos

La precisión de las mediciones dosimétricas está íntimamente ligada a las calibraciones y correcciones que se elijan para cada detector; es por ello que el sistema para dosimetría en vivo **InViDos®** con el que cuenta el IMSS Puebla, requiere de calibraciones antes de emplear los detectores para una determinación de dosis. Existen dos principales calibraciones: La sensibilidad del detector y la corrección por temperatura. La primera es de gran importancia hacerla, ya que es característico en los detectores semiconductores cambiar su sensibilidad al ser expuestos a radiación. Por otro lado, una correcta calibración por temperatura permite obtener mediciones más precisas, puesto que como se mencionó en el capítulo anterior, la señal de un semiconductor depende de la temperatura. A continuación se muestran algunas tablas con diversas características del electrómetro y los detectores del sistema InViDos.

Fuente de poder

Ítem	Característica
Fuente primaria	100-120 V AC (+/- 10%)
Frecuencia	50/ 60 Hz
Consumo de energía	20 W
Fusibles	500 mA

Tabla 6. Características de la fuente del electrómetro.

Conexiones

Ítem	Característica
Entrada del detector	37-Pin hembra con sub-conector D
Conector RS232	25-Pin hembra con sub-conector D
Entrada de la fuente primaria	Conector 42R

Tabla 7. Tipo de conexiones del electrómetro.

Especificaciones del electrómetro

Ítem	Característica
Rango de entrada	0.5 nC a 1000 nC
Precisión	1%
Resolución	1 pC
Ganancia variable	55 pasos

Tabla 8. Especificaciones del electrómetro.

Requerimientos ambientales para su correcto funcionamiento

Ítem	Característica
Temperatura	0°C a 40 °C
Humedad relativa	30 % a 70 %
Tiempo de calentamiento	20 min

Tabla 9. Requerimientos ambientales.

Conexión de los detectores

Ítem	Característica
Longitud del cable	10 o 20 m
Conexión con el electrómetro	Conector hembra de 37 pins
Conexión del detector con el soporte	12 conectores BNC

Tabla 10. Características de la conexión de los detectores.

Respecto a las características de medición, en seguida se muestra una tabla con éstas:

Ítem	Característica
Rango	La máxima dosis cambia con la variación de la sensibilidad del detector. 0 a 20 Gy para una sensibilidad de 50 nC/Gy. Un detector comúnmente tiene una sensibilidad de 25 nC/Gy.
Resolución en el display	La resolución depende del rango máximo definido por el usuario, este valor suele ser de 0.001 Gy.

Tabla 11. Rango de medición.

Por último en cuanto a características de los detectores se refiere, se muestra la tabla siguiente en la cual se resumen las características físicas más importantes de cada detector usado (de uso exclusivo para fotones).

Detector	Descripción
EDP-10 3G	Posee un <i>build-up</i> equivalente a 10 mm de agua. Está diseñado para ser utilizado principalmente con haces de fotones de 4 a 8 MV. Sus dimensiones son 12 x 6.4 x 22.5 mm. El material de encapsulamiento es ABS, acero y epoxy. El tamaño de su chip es de 2.5 x 2.5 x 0.5 mm. El diámetro de su área activa es de 2.0 mm y tiene un grosor de 0.06mm.
EDP-15 3G	Posee un <i>build-up</i> equivalente a 15 mm de agua. Está diseñado para ser utilizado principalmente con haces de fotones 6 a 12 MV. Sus dimensiones son 12 x 6.4 x 22.5 mm. El material de encapsulamiento es ABS, acero y epoxy. El tamaño de su chip es de 2.5 x 2.5 x 0.06. El diámetro de su área activa es de 2.0 mm y tiene un grosor de 0.06mm.
EDD-5 3G	Posee un <i>build-up</i> equivalente a 5 mm de agua. Está diseñado para ser utilizado fuera del campo, es decir, es un detector para órganos de riesgo. Sus dimensiones son 5x 13 mm. El material de encapsulamiento es PVC, silicón y epoxy. El tamaño de su chip es de 2.5 x 2.5 x 0.5 mm. El diámetro de su área activa es de 2.0 mm y tiene un grosor de 0.06mm.

Tabla 12. Características de los diodos usados.

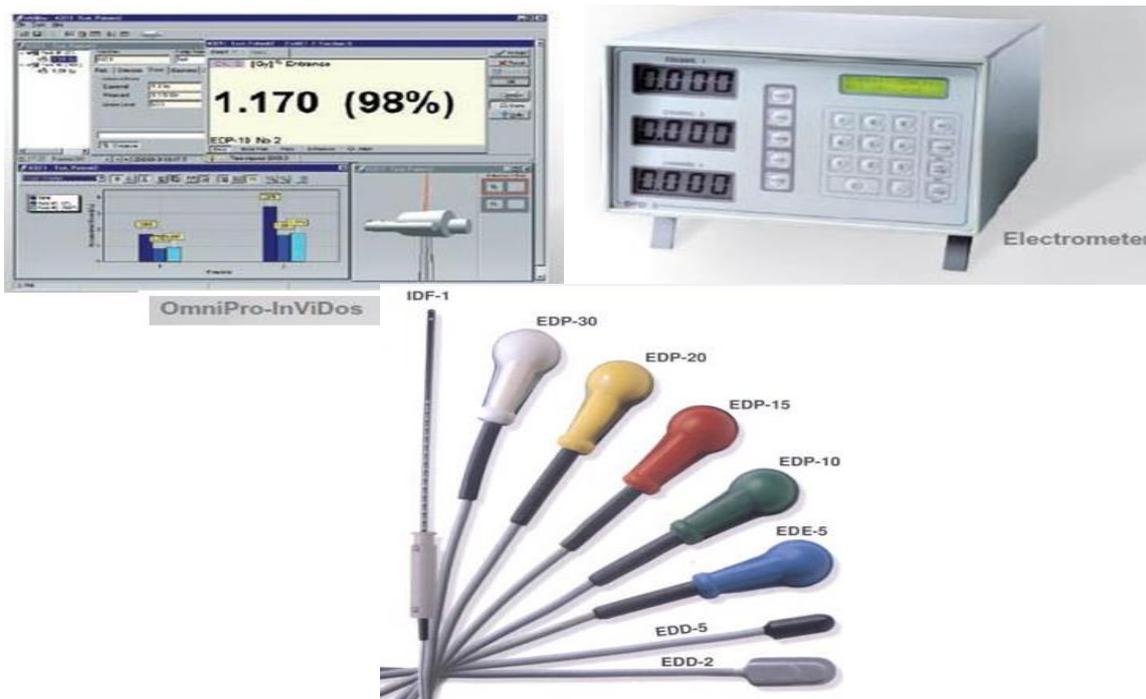


Imagen 22. Diodos Utilizados, electrómetro EPDX-1233 y sistema InViDos.

Realización de la calibración de los detectores del sistema InViDos

Para hacer la calibración de los diodos, primeramente se instalaron todos los diodos en una torreta (base). Esta torreta se conectó al electrómetro (EPDX-1233) y a su vez el electrómetro se conectó a una computadora donde se tiene instalado el sistema de dosimetría en vivo. Una vez hechas las conexiones pertinentes, se encendió el electrómetro y se dejaron pasar 60 minutos antes de iniciar la calibración. Durante este tiempo de espera se realizaron las mediciones siguientes:

1.- Medición de la dosis a 1.5 cm de profundidad sobre el eje de radiación con una cámara de ionización CC13 (serial 11554) y un electrómetro Dose 1 (serial 7596), con un voltaje de polarización de 300 V, para un campo de 10 x 10 cm, con una tolerancia de fotones de 6MV de energía, a una distancia fuente-superficie (SSD) de 100 cm y una prescripción de 99 unidades monitor.

2.- Medición de la dosis a 2.5 cm de profundidad sobre el eje de radiación con una cámara de ionización CC13 (serial 11554) y un electrómetro Dose 1(serial 7596), con un voltaje de polarización de 300 V, para un campo de 10 x 10 cm, con una tolerancia de fotones de 10 MV de energía, a una distancia fuente-superficie (SSD) de 100 cm y una prescripción de 97 unidades monitor.

Para la primera medición se obtuvo una dosis de 1.020 Gy y para la segunda de 1.027 Gy. Aquí es de notarse que los valores se encuentran dentro del rango de tolerancia y de los valores de incertidumbre de la cámara y el electrómetro, pues se esperaba que la dosis en el punto de medición fuera de 1.00 Gy.

Tras haber hecho las mediciones con la cámara CC13 y haber dejado calentar el electrómetro por 60 minutos, se prosiguió con la calibración de los detectores tipo diodo.

Primeramente se colocó el diodo EDP-10 3G sobre una base llena de agua tibia (simulando la temperatura corporal). Después se colocó una placa de agua sólida (*Imagen 24*) de 0.5 cm de espesor sobre éste y se llevó a una SSD de 100 cm. Se irradió el diodo en la misma geometría y tolerancia que en la medición 1, es decir 99 unidades monitor en un campo de 10 x 10 cm, con fotones de 6 MV. Se repitió esta medición 5 veces, y en cada una de éstas el software (InViDos) guardó la lectura y comparó con la dosis de 1 Gy prescrita. Por último se hizo la medición de la corriente de fuga y con ello quedó realizada la calibración del detector.

Como una manera de valoración de la calibración, se irradió una vez más el diodo EDP-10 con la misma geometría y prescripción y se obtuvo una dosis de 0.989 Gy (*Tabla 13*), que se encuentra muy cerca del 1.00 Gy prescrito. (Este procedimiento se realizó para los seis detectores modelo EDP-10 con los que cuenta el hospital)

Para el detector EDD-5 se realizó el mismo procedimiento que para el caso del EDP-10, salvo por el cambio de la placa de agua sólida sobre el detector por una de 1.00 cm de grosor. El valor de la dosis una vez realizada la calibración bajo la misma geometría y prescripción fue de 0.976 Gy (*Tabla 13*). (Este procedimiento se realizó para los 4 detectores modelo EDD-5 con los que cuenta el hospital)

Finalmente, el detector EDP-15 se calibró similarmente a los otros diodos, salvo por la placa de agua sólida que en este caso fue de 1.00 cm y la energía de los fotones de 10 MV. Para este detector se obtuvo una dosis después de la calibración de 0.990 Gy (*Tabla 13*), para una prescripción de 1.00 Gy. (Este procedimiento se realizó para los 4 detectores modelo EDP-15 con los que cuenta el hospital).



Imagen 23. Torreta con los diodos del sistema InViDos.

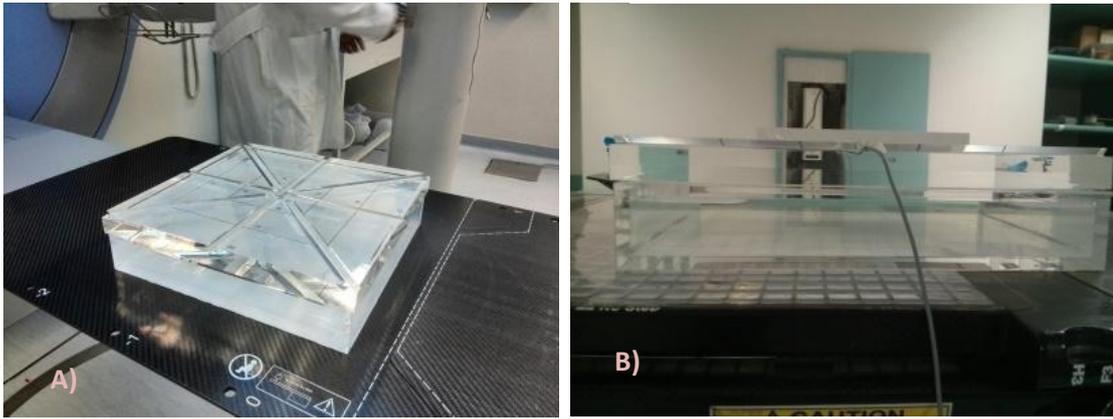


Imagen 24.A) Base con agua tibia B) Diodo posicionado sobre la base con agua tibia y una placa de agua sólida encima.



Imagen 25.Alineación del maniquí dentro del campo proyectado por el gantry.

Detector	Tamaño de campo [cm ²]	Posicionamiento (profundidad) [cm]	Energía de fotones [MV]	Prescripción [Gy]	Dosis medida [Gy]
EDP-10	10	1.5cm, bajo una placa de agua sólida de 0.5 cm	6	1	0.99
EDD-5	10	1.5 cm, bajo una placa de agua sólida de 1.0 cm	6	1	0.98
EDP-15	10	2.5 cm, bajo una placa de agua sólida de 1.0 cm	10	1	0.99

Tabla 13. Resultados después de la calibración de los diodos.

4.2 Características del grupo estudiado

Características del espacio muestral

La población fuente fueron pacientes del área de radioterapia del Hospital de Especialidades de Puebla “Manuel Ávila Camacho” del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Dentro de la población fuente se estudiaron pacientes del servicio de radioterapia del IMSS Puebla que requieran ser tratados con la técnica de radioterapia de haz externo, debido a cáncer de mama. En el estudio se incluyeron pacientes femeninos, de entre 30 y 85 años de edad que iban a recibir sesiones de radioterapia como forma de tratamiento de cáncer de mama con el acelerador Elekta® Synergy® y que firmaron una carta de consentimiento informado. Fueron excluidas del estudio aquellas pacientes que no aceptaron pertenecer al mismo.

Datos del grupo de pacientes seleccionados

A continuación (*tabla 14*) se muestran los estadios y diagnósticos, así como datos individuales de cada paciente:

Paciente	Edad (años)	Diagnóstico	Prescripción
1	48	Ca mama izquierda T2N0M0	Campos tangenciales, 45Gy/25 Fx
2	46	Ca mama izquierda IIIA---T2N2M0	Ciclo mamario completo 50Gy/25Fx
3	36	Ca mama izquierda IIB	Ciclo mamario completo 45Gy/25Fx
4		Ca mama izquierda T2N0M0	Campos tangenciales 45Gy/25Fx
5	59	Ca mama izquierda T3N0M0	Ciclo mamario completo 45Gy/25Fx
6	82	Ca mama derecha IIIB	Ciclo mamario completo 50Gy/Fx

Tabla 14. Datos individuales de los pacientes

Datos de los planes de tratamiento

Para cada una de las pacientes fue elaborado un plan de tratamiento por el físico médico del centro hospitalario, de acuerdo a la prescripción del médico. Los histogramas de dosis volumen (DVH) para los siguientes volúmenes: CTV, SCV, mama contralateral (CB), pulmón ipsilateral y corazón, son mostrados a continuación (*Imagen 26-31*).

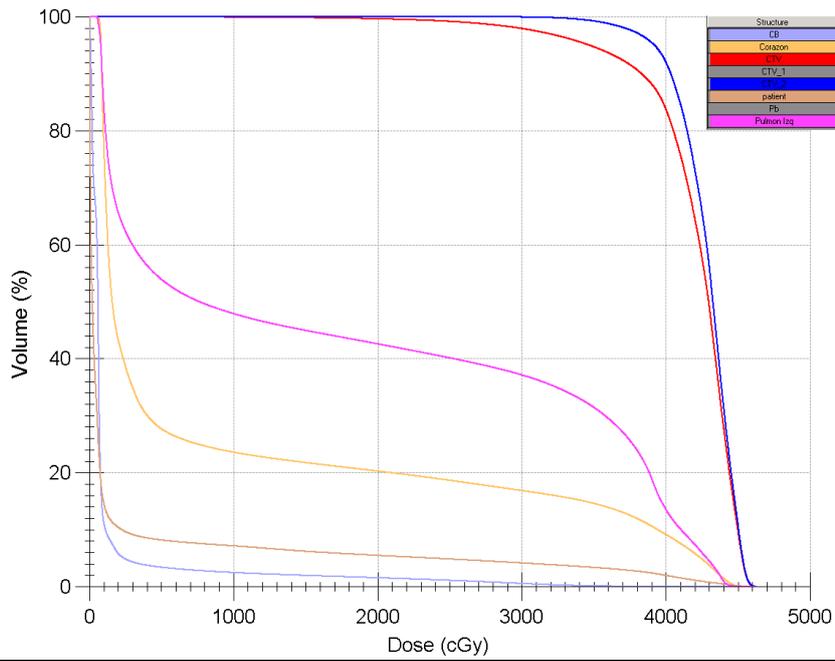


Imagen 26. DVH del plan de tratamiento de la paciente 1. Morado **CB**, Naranja **CORAZÓN**, Rojo **CTV**, Azul **CTV 2** v Rosa **PULMÓN IZQUIERDO**.

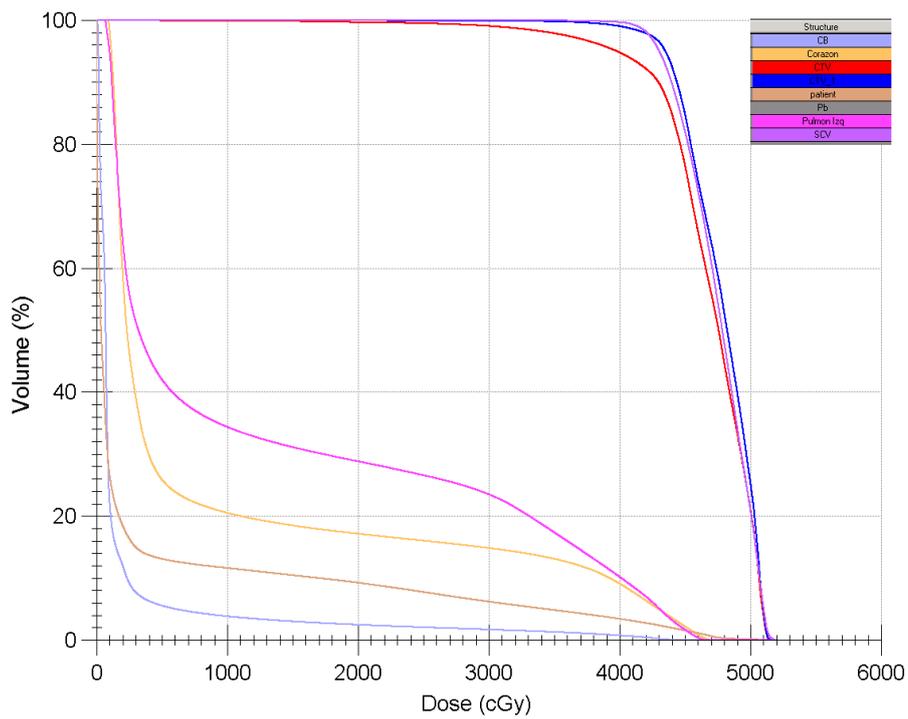


Imagen 27. DVH del plan de tratamiento de la paciente 2. Morado **CB**, Naranja **CORAZÓN**, Rojo **CTV**, Azul **CTV_1**, Rosa **PULMÓN IZQUIERDO** y Morado Fuerte **SCV**.

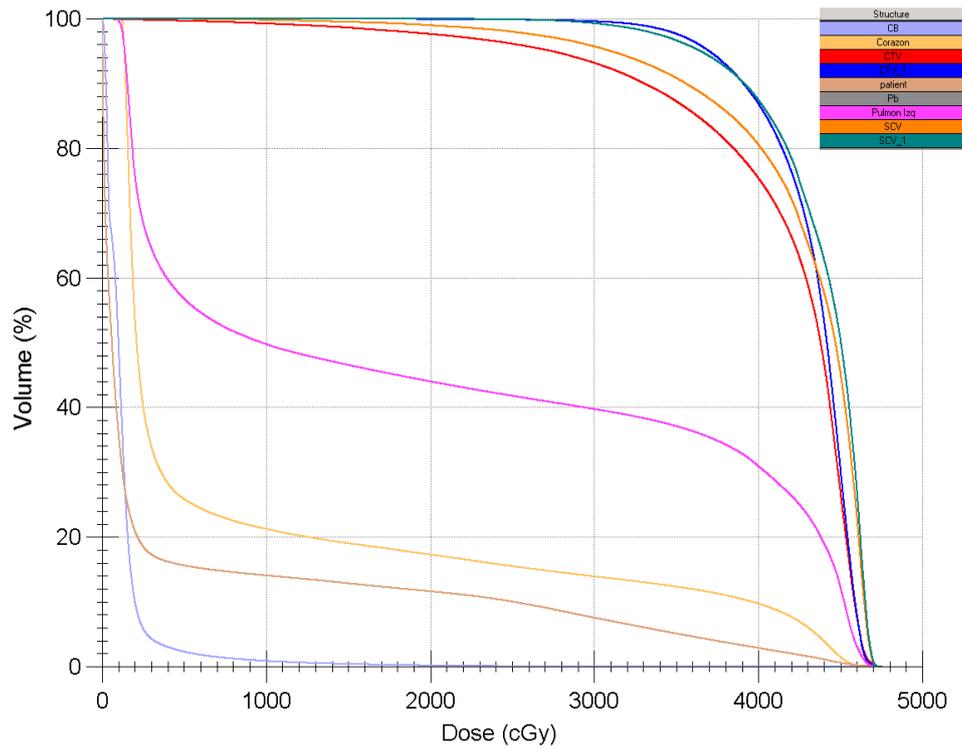


Imagen 28. DVH del plan de tratamiento de la paciente 3. Morado **CB**, Naranja **CORAZÓN**, Rojo **CTV**, Azul **CTV_1**, Rosa **PULMÓN IZQUIERDO**, Naranja Fuerte **SCV** y Verde **SCV_1**.

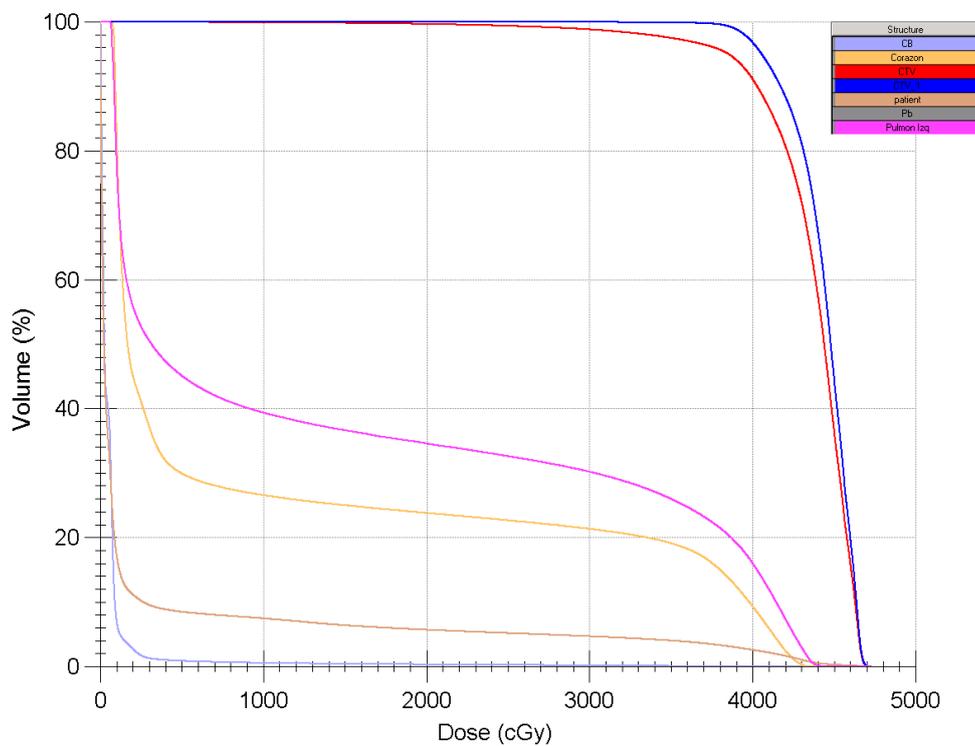


Imagen 29. DVH del plan de tratamiento de la paciente 4. Morado **CB**, Naranja **CORAZÓN**, Rojo **CTV**, Azul **CTV_2** y Rosa **PULMÓN IZQUIERDO**.

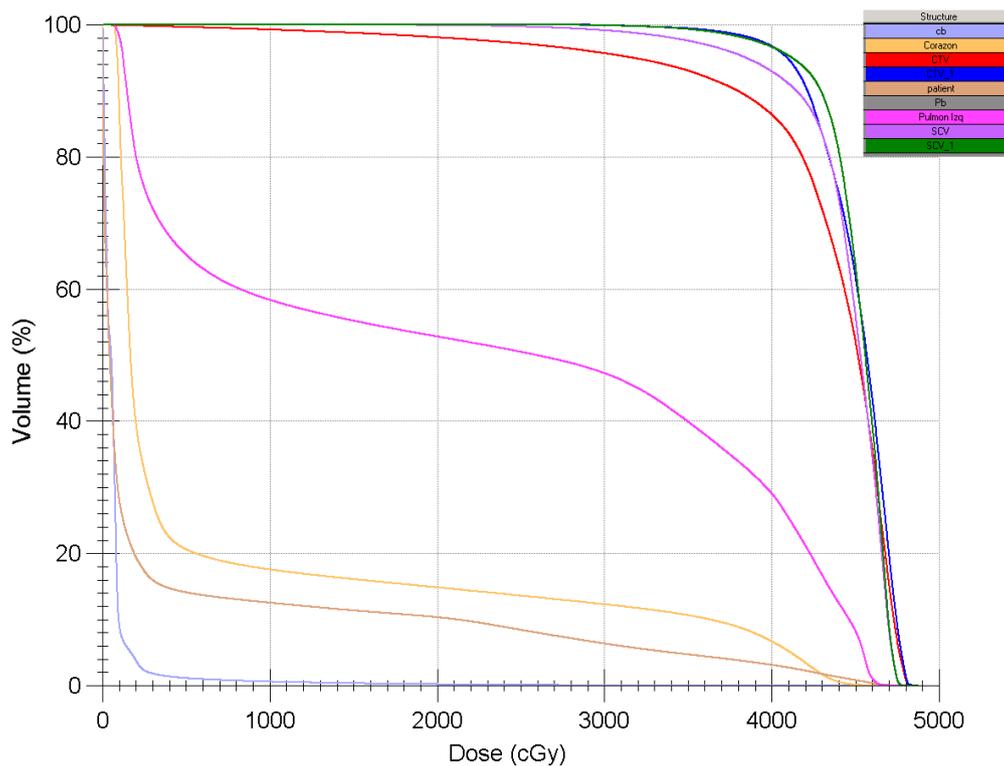


Imagen 30. DVH del plan de tratamiento de la paciente 5. Morado **CB**, Naranja **CORAZÓN**, Rojo **CTV**, Azul **CTV_1**, Rosa **PULMÓN IZQUIERDO**, Morado Fuerte **SCV** v Verde **SCV_1**.

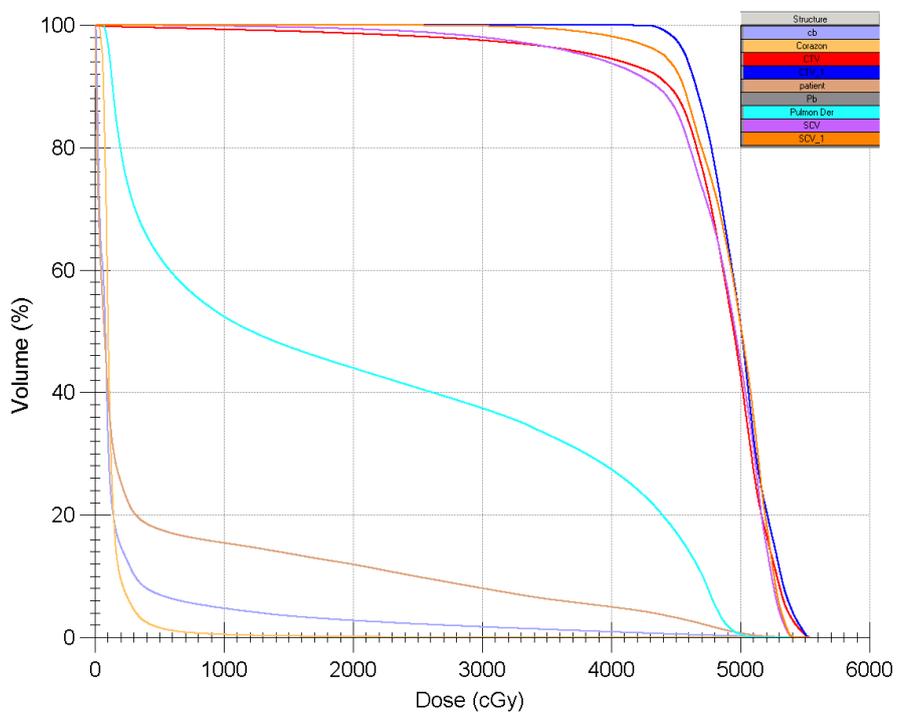


Imagen 31. DVH del plan de tratamiento de la paciente 6. Morado **CB**, Naranja **CORAZÓN**, Rojo **CTV**, Azul **CTV_1**, Rosa **PULMÓN IZQUIERDO**, Morado Fuerte **SCV** y Naranja Fuerte **SCV_1**.

Y en forma de análisis cualitativo de la distribución de la dosis en los planes tratamiento, se muestran las líneas de isodosis al 95% de la dosis prescrita al CTV y el SCV (si es que existe prescripción para éste) para cada paciente:

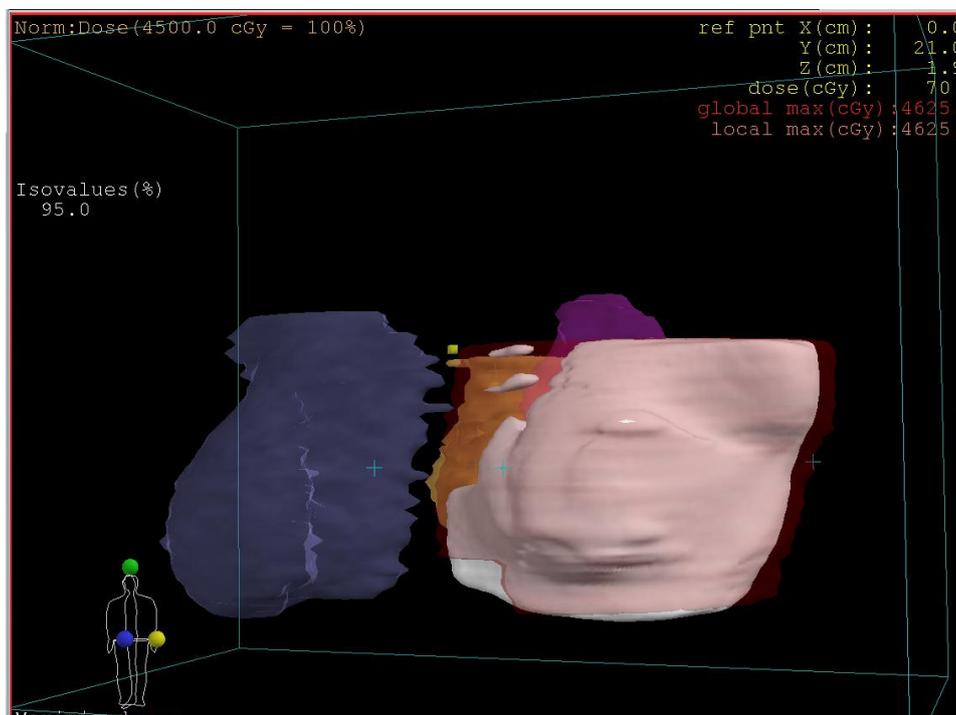


Imagen 32. Cobertura (color blanco) del 95% de la dosis prescrita para el CTV de la paciente 1.

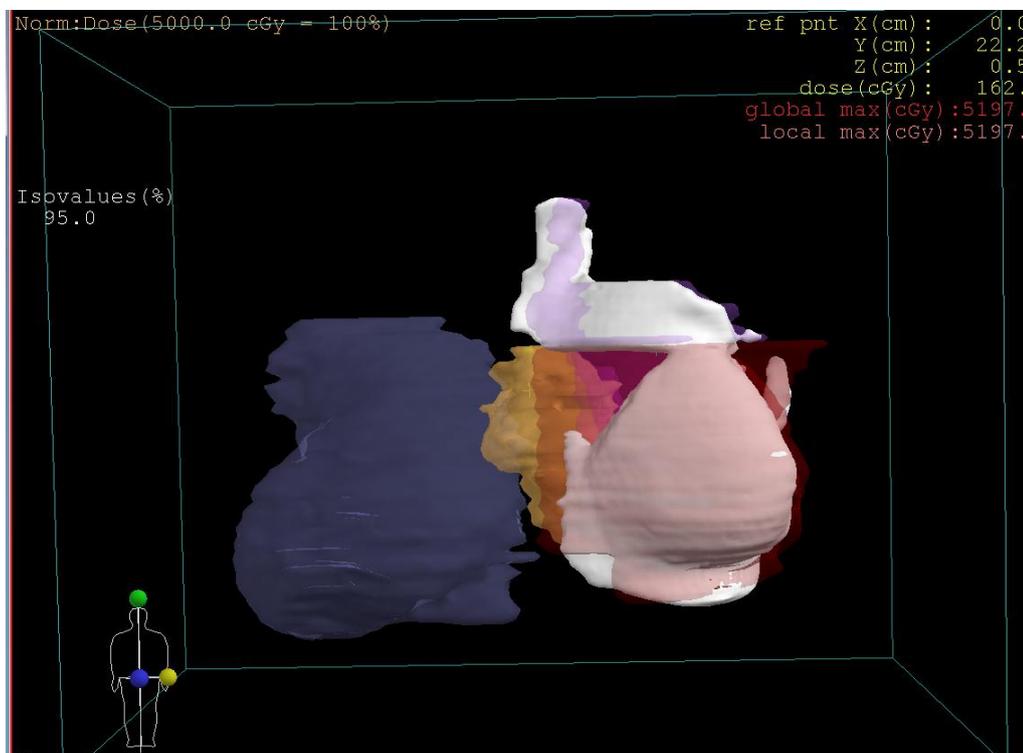


Imagen 33. Cobertura (color blanco) del 95% de la dosis prescrita para el CTV y el SCV de la paciente 2.

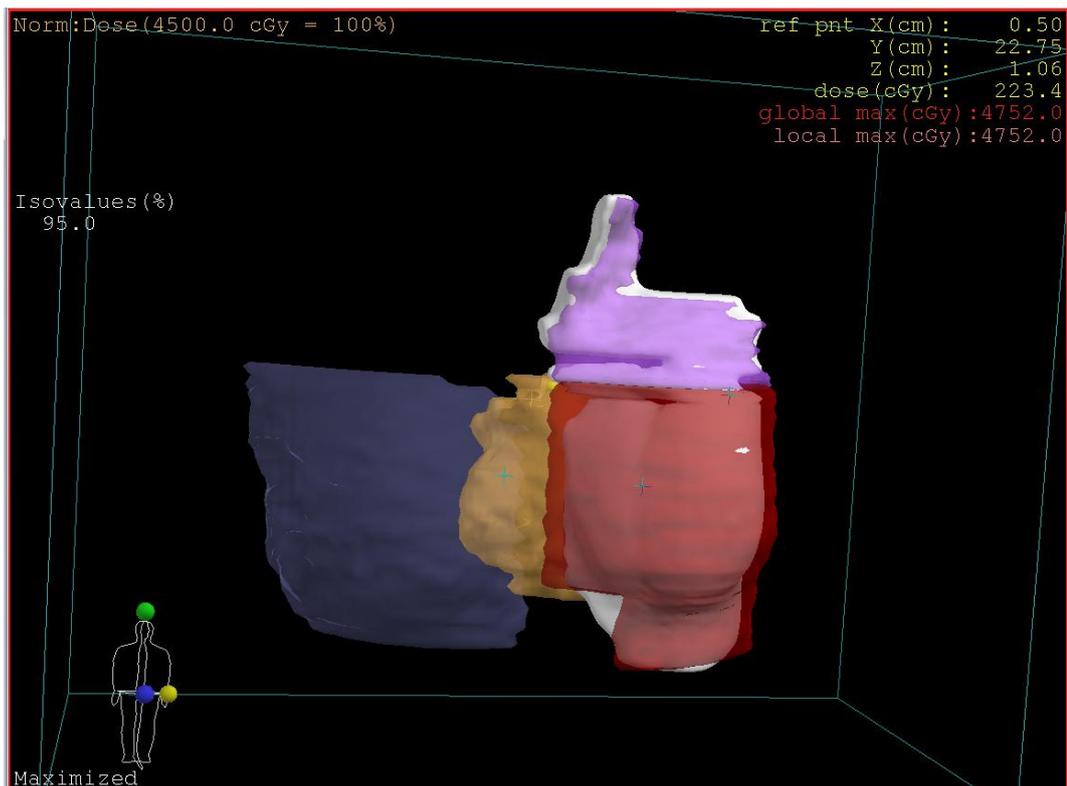


Imagen 34. Cobertura (color blanco) del 95% de la dosis prescrita para el CTV y el SCV de la paciente 3.

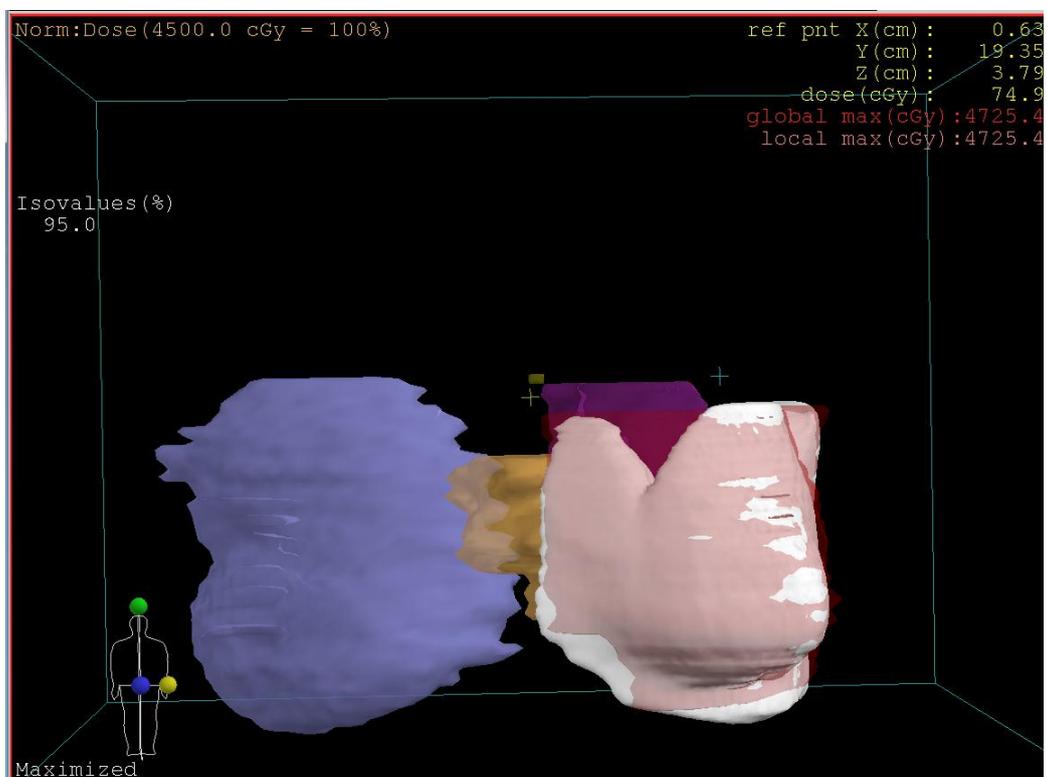


Imagen 35. Cobertura (color blanco) del 95% de la dosis prescrita para el CTV de la paciente 4.

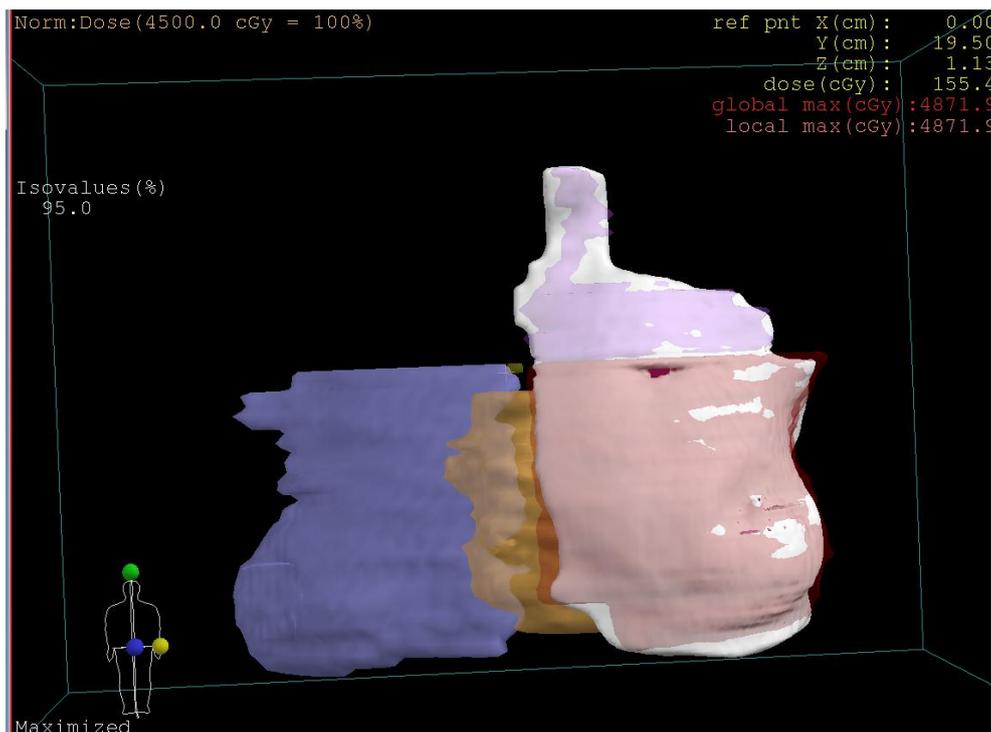


Imagen 36. Cobertura (color blanco) del 95% de la dosis prescrita para el CTV y el SCV de la paciente 5.

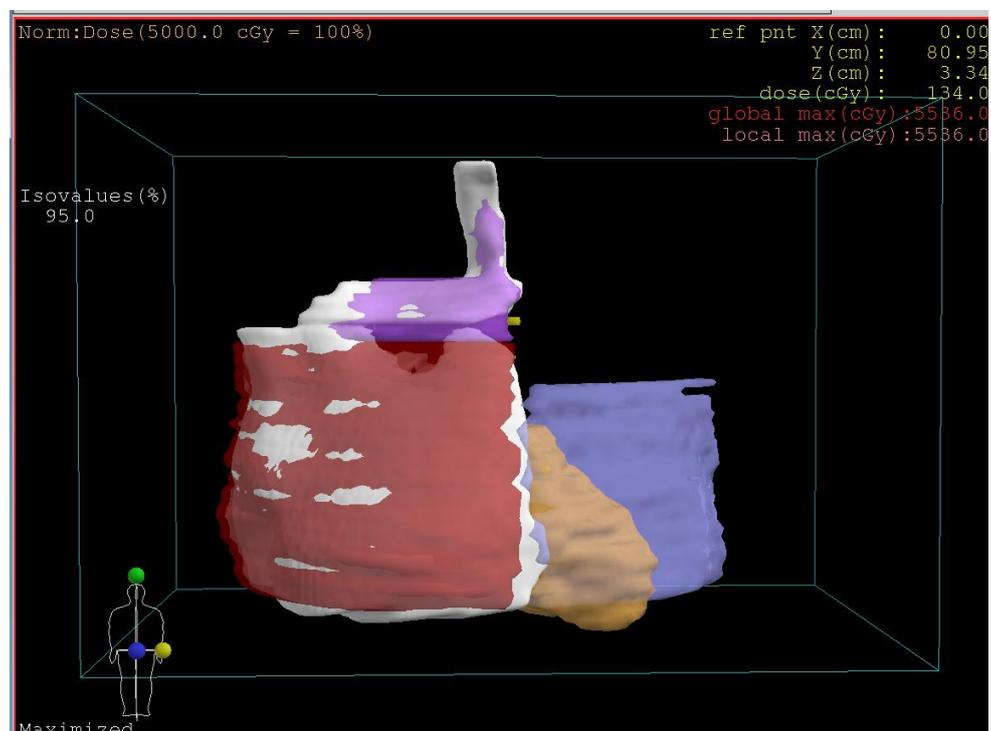


Imagen 37. Cobertura (color blanco) del 95% de la dosis prescrita para el CTV y el SCV de la paciente 6.

En resumen, los planes de tratamiento para cada paciente tenían las siguientes características:

Paciente 1		Campo	Ángulo del Gantry [°]	Partícula y energía	Número de segmentos (subcampos)
		Tangencial interno	312	Fotones 6MV	4
		Tangencial externo	138.4	Fotones 6MV	3
		Estructura	Volumen [cm³]		
		CTV	1541.535		
		CB	1355.01		Dosis máxima CB= 4088.3Gy
Paciente 2		Campo	Ángulo del Gantry [°]	Partícula y energía	Número de segmentos (subcampos)
		Tangencial interno	307	Fotones 10MV	3
		Tangencial externo	130	Fotones 10MV	3
		Estructura	Volumen [cm³]		
		CTV	1576.12		
		CB	1419.055		Dosis máxima CB= 4598.0 Gy
Paciente 3		Campo	Ángulo del Gantry [°]	Partícula y energía	Número de segmentos (subcampos)
		Tangencial interno	305	Fotones 10MV	1
		Tangencial externo	125	Fotones 10MV	1
		Estructura	Volumen [cm³]		
		CTV	767.04		
		CB	596.83		Dosis máxima CB= 3063.1 Gy
Paciente 4		Campo	Ángulo del Gantry [°]	Partícula y energía	Número de segmentos (subcampos)
		Tangencial interno	312	Fotones 6MV	3
		Tangencial externo	138.4	Fotones 6MV	3
		Estructura	Volumen [cm³]		
		CTV	1265.3		
		CB	952.56		Dosis máxima

					CB= 4088.3 Gy
Paciente 5		Campo	Ángulo del Gantry [°]	Partícula y energía	Número de segmentos (subcampos)
		Tangencial interno	137.6	Fotones 6MV	9
		Tangencial externo	311	Fotones 6MV	2
		Estructura	Volumen [cm³]		
		CTV	721.73		
		CB	403.99		Dosis máxima CB= 4088.3 Gy
Paciente 6		Campo	Ángulo del Gantry [°]	Partícula y energía	Número de segmentos (subcampos)
		Tangencial interno	46	Fotones 6MV	4
		Tangencial externo	226	Fotones 6MV	3
		Estructura	Volumen [cm³]		
		CTV	1255		
		CB	202.69		Dosis máxima CB= 4088.3 Gy

Tabla 15. Datos de los planes de tratamiento de cada paciente.

4.3 Problemas en los contornos

De la delimitación de los volúmenes tumorales se encontró el error de que, no obstante a la recomendación [6], el CTV tenía bordes que sobrepasaban el contorno de la piel del paciente, es decir, el médico al hacer el contorno del CTV tomó parte del aire que alrededor del paciente. El principal problema consecuencia de este mal contorno, consiste en que el sistema de planificación XiO® no puede hacer cálculos de dosis para vóxeles que se encuentran fuera de la frontera del paciente, lo cual conlleva a que parte del volumen CTV mal contorneado, tenga vóxeles con dosis nula. Es debido a lo anterior, que para los volúmenes CTV y SCV de cada paciente, se generaron nuevas estructuras con las mismas formas que el CTV y el SCV, las cuales se nombraron CTV_1 y SCV_1, con la característica de que en ninguno de los cortes tomográficos las estructuras nuevas sobresalieran de la piel del paciente. La siguiente tabla muestra la variación del volumen de las nuevas estructuras generadas.

Paciente	Estructura	Volumen [cm ³] (contorno médico)	Nueva estructura [cm ³]
1	CTV	1541.35	1251.255
2	SCV	166.545	166.545
	CTV	1576.12	1306.725
3	SCV	158.435	124.745
	CTV	767.04	538.86
4	CTV	1265.30	986.00
5	SCV	119.77	94.4
	CTV	721.73	474.395
6	SCV	133.595	103.215
	CTV	1255.48	793.61

Tabla 16. Modificación del volumen para las nuevas estructuras SCV_1 y CTV_1.

Otro problema de este tipo fue la ausencia del contorno de la totalidad de los órganos de riesgo (OAR), ya que en la mayoría de los casos sólo se encontraba delimitado el pulmón ipsilateral al tratamiento, faltando el corazón y mama contralateral, por lo que se requirió completar dichos contornos. La forma de los subcontornos de las delimitaciones tumorales elaboradas por el médico se pueden ver en las *Imágenes 38 y 39*.

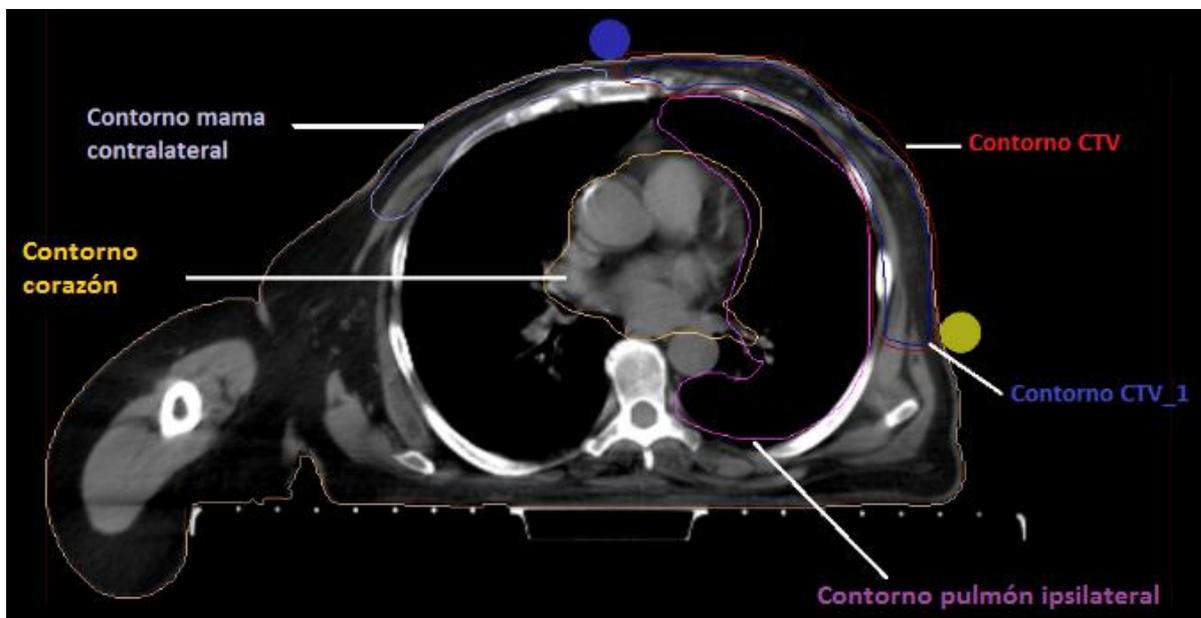


Imagen 38. Contornos del CTV, CTV_1, pulmón ipsilateral, corazón y mama contralateral.

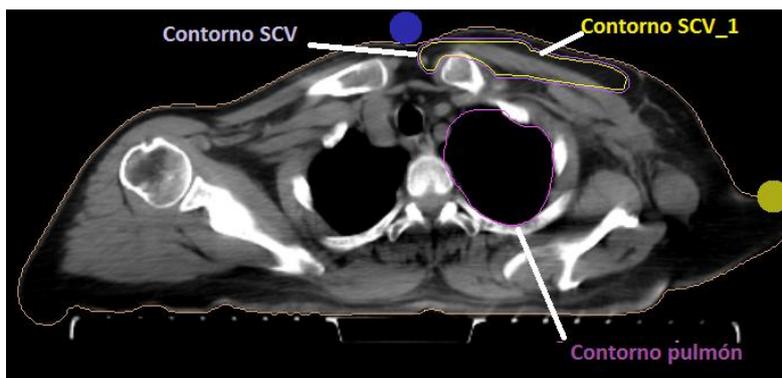


Imagen 39. Contorno del SCV_1 con base al contorno médico del SCV.

4.4 Mediciones dosimétricas

Para las mediciones dosimétricas se hicieron las conexiones y se esperó durante el periodo de estabilización del electrómetro, de acuerdo a las recomendaciones del manual del sistema InViDos [MAN1]. El posicionamiento de los diodos se estandarizó de la manera siguiente:

1. **Detector dentro de campo para campo tangencial interno y externo**(Imagen 38): Una vez puesta la angulación del cabezal, habiendo cerrado el multi hojas del acelerador conforme al plan y guiándose por la proyección del haz sobre el seno a tratar, se posicionó el diodo (EDP-10) una distancia de 5 cm en dirección caudal a partir del cruce de hilos (proyección del campo).
2. **Detector fuera de campo (CB) para campo tangencial interno y externo**(Imagen 39): El diodo (EDD-5) se colocó en el inicio medial de la mama contralateral a la altura del diodo dentro de campo, y permaneció ahí durante los distintos campos que conformaban el tratamiento.

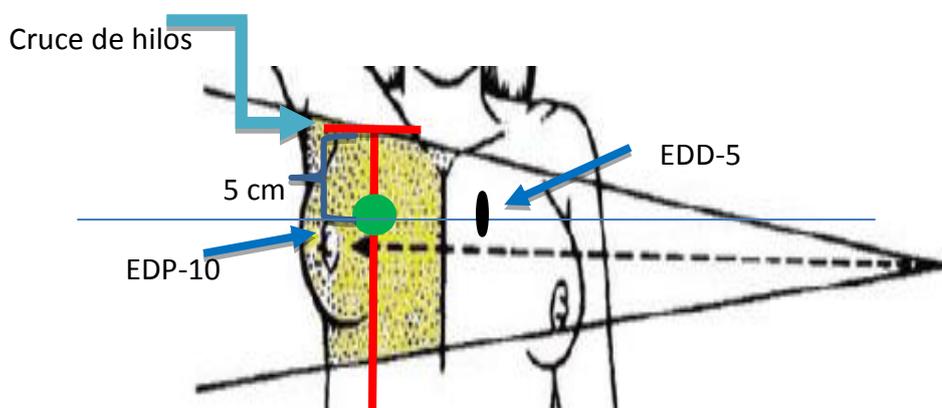


Imagen 40. Posicionamiento de los diodos dentro y fuera del campo tangencial interno.

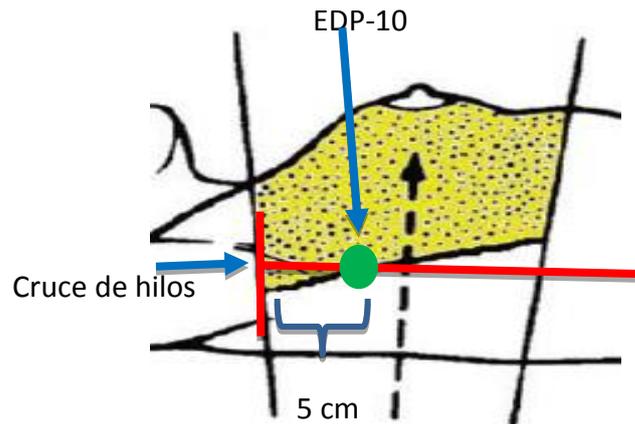


Imagen 41. Posicionamiento del diodo EDP-10 dentro del campo tangencial externo.

4.5 BioSuite

Desarrollado por los doctores Uzan y Nahum en el 2012, BioSuite es un Software creado en el Departamento de Física del Centro de Cáncer de Clatterbridge, en Reino Unido.

BioSuite tiene como objetivo evaluar los efectos de la radiación en distintos tejidos que se encuentren dentro de un histograma de dosis – volumen resultado de un plan de tratamiento con radioterapia de haz externo.

Los modelos de cálculo radiobiológico con los que BioSuite ha sido provisto son los siguientes:

- Modelo cuadrático lineal (LQ Poisson) tomando en cuenta repoblación acelerada.
- Modelo cuadrático lineal (LQ Poisson) tomando en cuenta reparación de daños subletales.
- Modelo LKB para el cálculo de NTCPs.
- Serialidad Relativa para el cálculo de NTCPs.
- Máximo de Dosis Simple para los órganos de riesgo.

Como bien se mencionó en el capítulo 3, las respuestas de los tejidos a la radiación son determinados por valores característicos para cada volumen y tipo de complicación o efecto, por lo que este software trae predefinidos algunos valores resultado de investigaciones in vitro y publicaciones para distintos tipos de complicaciones y de cáncer.

De acuerdo al modelo seleccionado, las curvas dosis respuesta son desplegadas por el programa, y a partir de éstas el programa puede realizar las siguientes optimizaciones:

-Optimización unidimensional: Puede hallar la dosis total prescrita para un número fijo de fracciones (cambiando la dosis suministrada por fracción) o para una dosis fija por fracción (cambiando el número de fracciones).

-Optimización del fraccionamiento y de la dosis isotóxica: En la que BioSuite, para cada número de fracciones mayor que un rango preseleccionado, calcula la dosis más alta de prescripción (el máximo TCP sin sobrepasar los límites de los NTCPs), cambiando el número de fracciones y la dosis por fracción.

Capítulo 5. RESULTADOS

5.1 Dosimetría

De la dosimetría realizada en cuatro sesiones de tratamiento y la dosis medida en el mismo punto en el sistema de planificación (TPS) para cada paciente, se obtuvieron los datos siguientes (Imágenes 40-45).

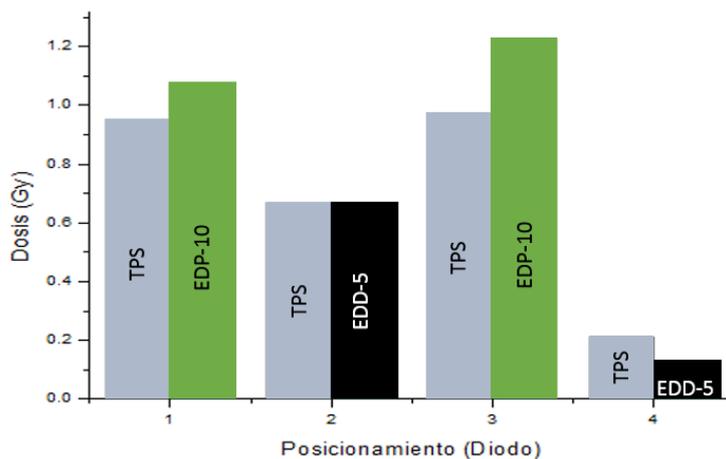


Imagen 42. Paciente 1. Dosis calculada y dosis medida promedio por fracción para las siguientes posiciones: 1. Diodo o punto de cálculo dentro del campo tangencial interno. 2. Diodo o punto de cálculo en la CB para el campo tangencial interno. 3. Diodo o punto de cálculo dentro del campo tangencial externo y 4. Diodo o punto de cálculo en el CB para el campo tangencial externo.

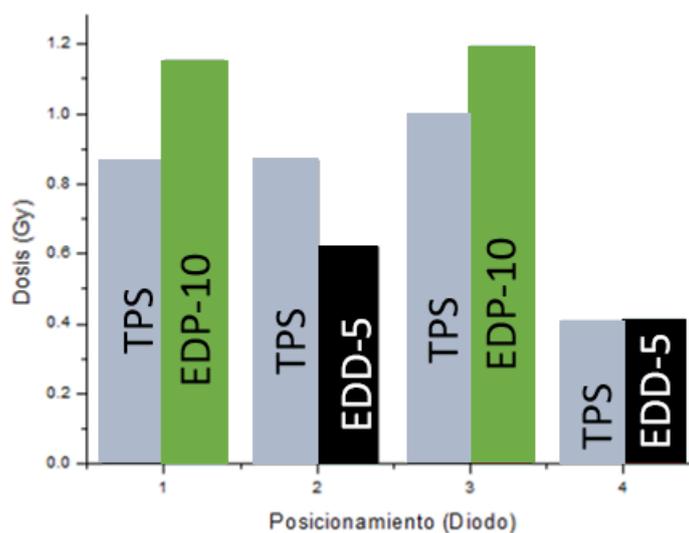


Imagen 43. Paciente 2. Dosis calculada y dosis medida promedio por fracción para las siguientes posiciones: 1. Diodo o punto de cálculo dentro del campo tangencial interno. 2. Diodo o punto de cálculo en la CB para el campo tangencial interno. 3. Diodo o punto de cálculo dentro del campo tangencial externo y 4. Diodo o punto de cálculo en el CB para el campo tangencial externo.

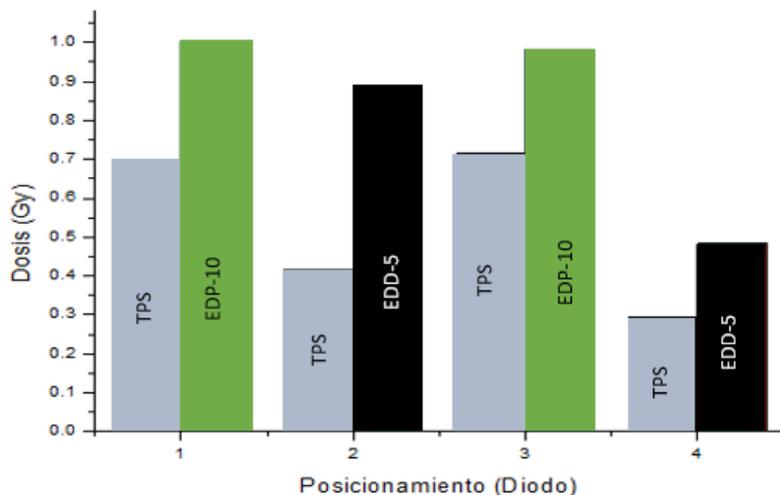


Imagen 44. Paciente 3. Dosis calculada y dosis medida promedio por fracción para las siguientes posiciones: 1. Diodo o punto de cálculo dentro del campo tangencial interno. 2. Diodo o punto de cálculo en la CB para el campo tangencial interno. 3. Diodo o punto de cálculo dentro del campo tangencial externo y 4. Diodo o punto de cálculo en el CB para el campo tangencial externo.

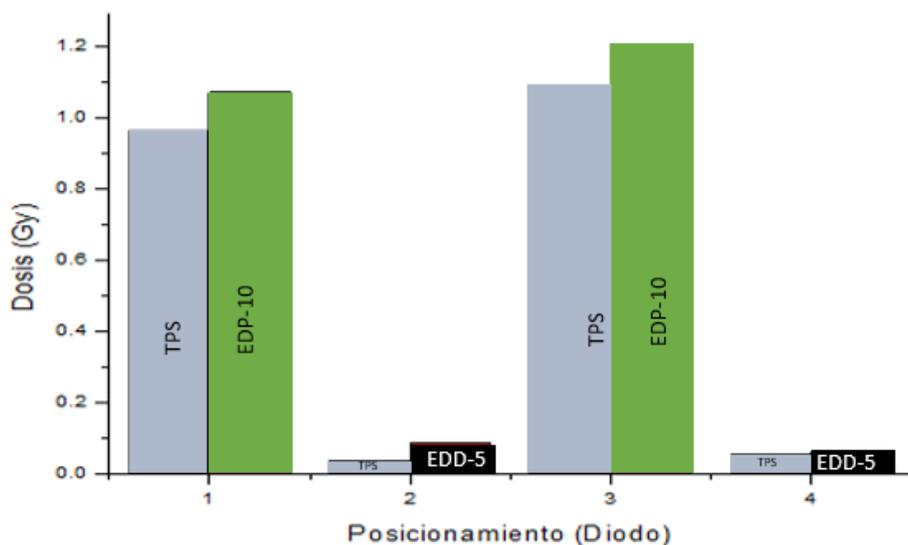


Imagen 45. Paciente 4. Dosis calculada y dosis medida promedio por fracción para las siguientes posiciones: 1. Diodo o punto de cálculo dentro del campo tangencial interno. 2. Diodo o punto de cálculo en la CB para el campo tangencial interno. 3. Diodo o punto de cálculo dentro del campo tangencial externo y 4. Diodo o punto de cálculo en el CB para el campo tangencial externo.

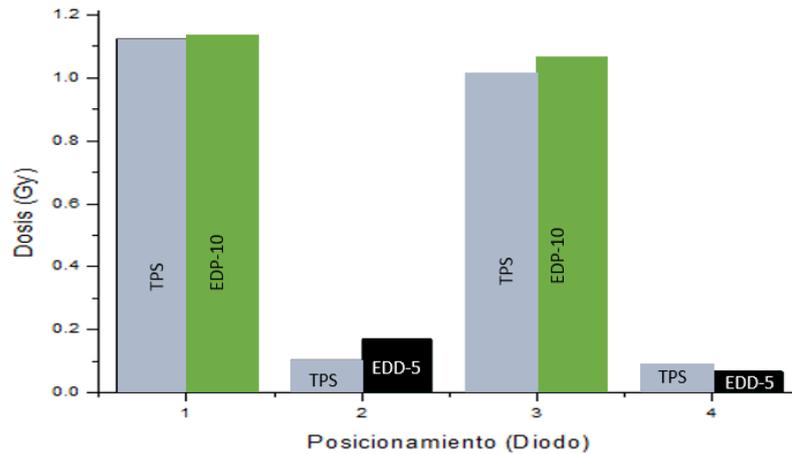


Imagen 46. Paciente 5. Dosis calculada y dosis medida promedio por fracción para las siguientes posiciones: 1. Diodo o punto de cálculo dentro del campo tangencial interno. 2. Diodo o punto de cálculo en la CB para el campo tangencial interno. 3. Diodo o punto de cálculo dentro del campo tangencial externo y 4. Diodo o punto de cálculo en el CB para el campo tangencial externo.

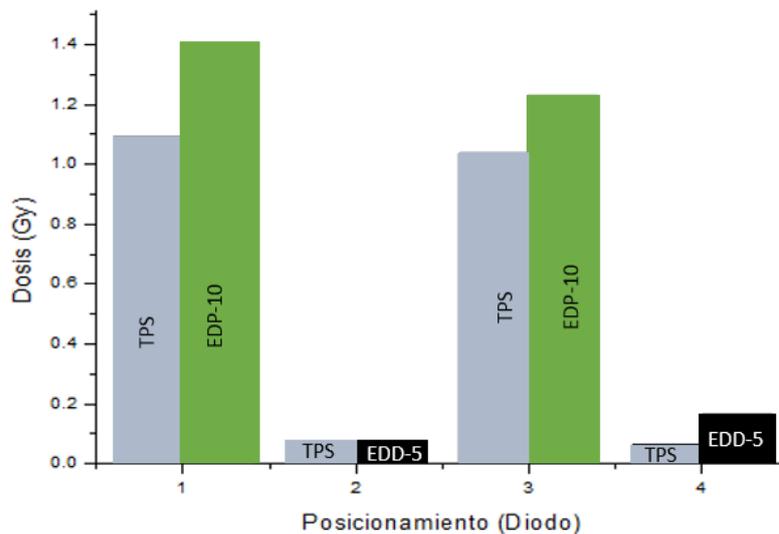
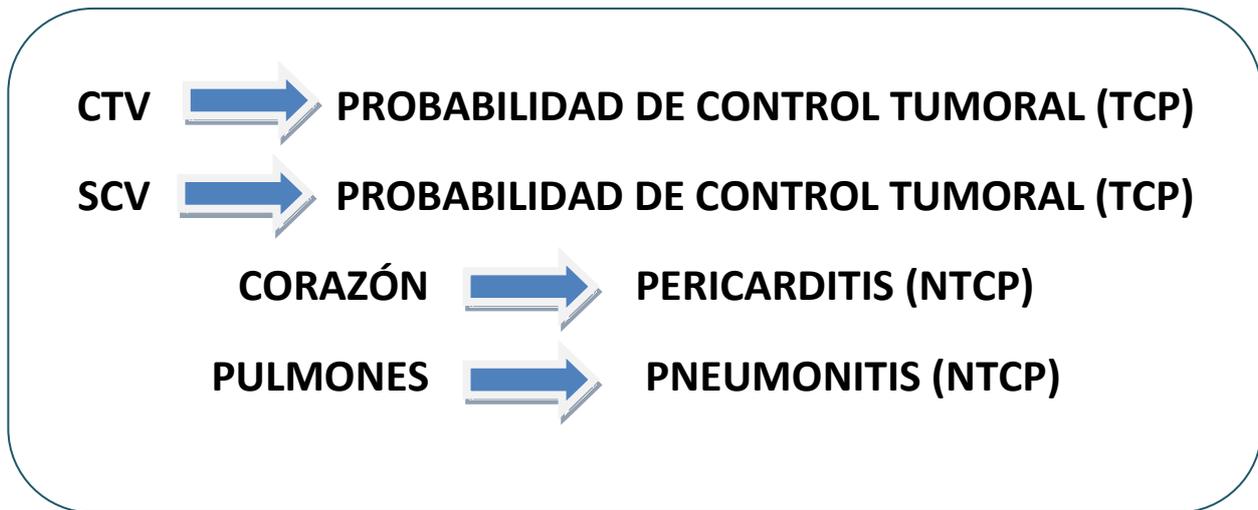


Imagen 47. Paciente 6. Dosis calculada y dosis medida promedio por fracción para las siguientes posiciones: 1. Diodo o punto de cálculo dentro del campo tangencial interno. 2. Diodo o punto de cálculo en la CB para el campo tangencial interno. 3. Diodo o punto de cálculo dentro del campo tangencial externo y 4. Diodo o punto de cálculo en el CB para el campo tangencial externo.

5.2 Análisis de resultados

Utilizando la herramienta para el análisis de DVHS BioSuite [14] y ocupando los valores publicados de $\alpha=0.288/\text{Gy}$, dispersión de $\alpha=0.130$, y $\alpha/\beta=4.9\text{Gy}$ [15] para el control tumoral, y $\alpha/\beta=3\text{Gy}$ para neumonitis y pericarditis (ya que estos parámetros son confiables por ser resultado de estudios in vitro), se obtuvieron las siguientes curvas de dosis respuesta (Imagen 46-51) para las siguientes relaciones volumen – punto final:



En estas curvas dosis- respuesta se observa que las complicaciones por neumonitis se presentan más tempranamente que el control tumoral, es decir, es más probable a bajas dosis (pocas sesiones de tratamiento) se presenten problemas pulmonares que efectos radiobiológicos sobre el volumen tumoral. En cambio, se aprecia que las complicaciones para el corazón son más probables en dosis que superan la prescripción, bajo estas condiciones del plan. Finalmente se nota que los valores de la TCP son mayores que los de la NTCP en el punto de prescripción (raya negra en las imágenes 46-51), es decir cuando el factor de multiplicación de la dosis es igual a 1.

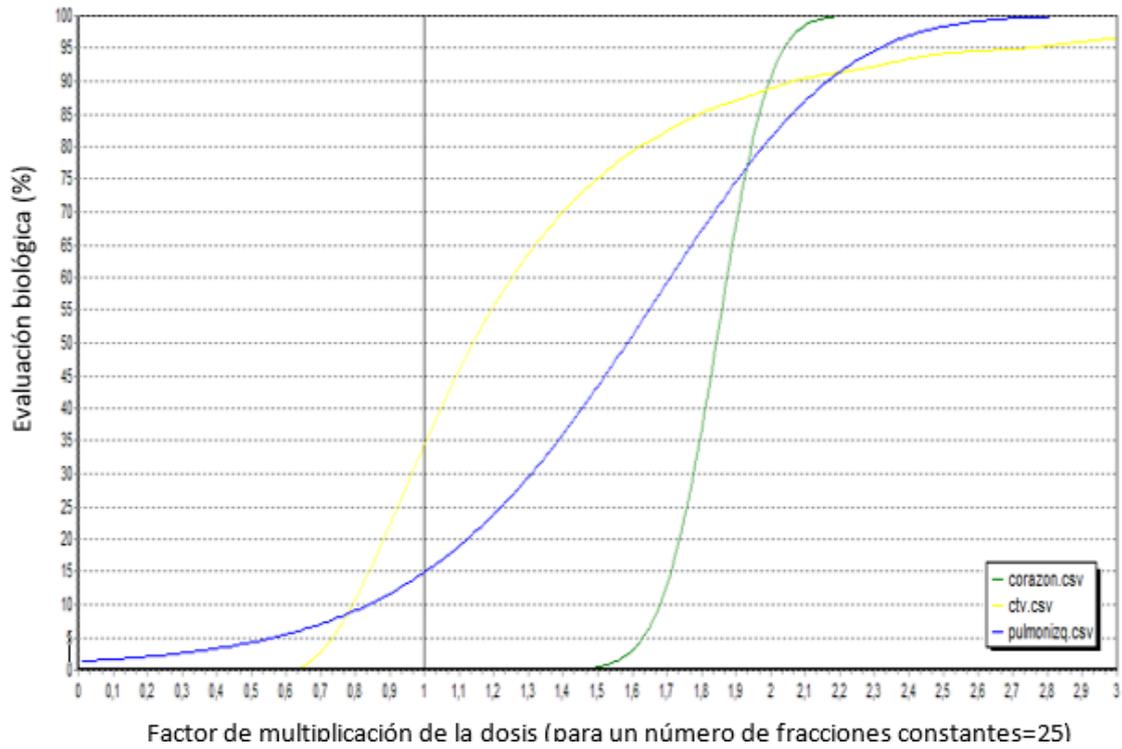


Imagen 48. Gráfica de dosis – probabilidad de respuesta para los volúmenes : CTV, corazón y pulmón de la paciente 1.

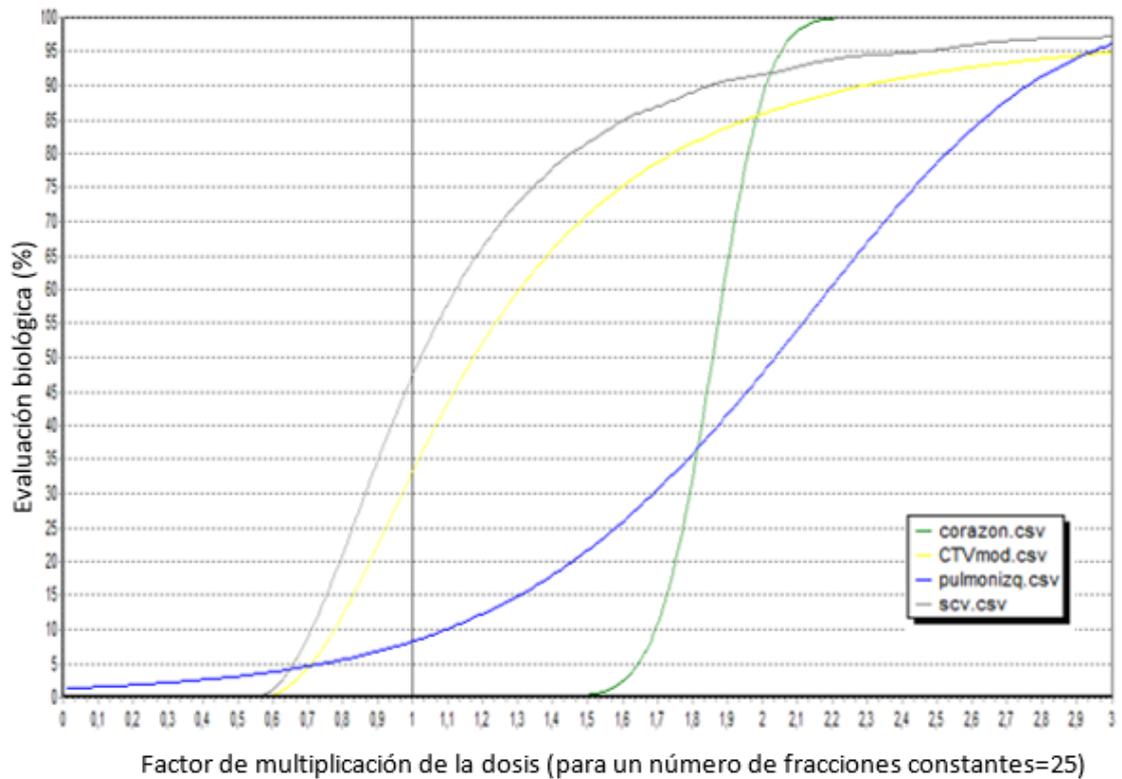


Imagen 49. Gráfica de dosis – probabilidad de respuesta para los volúmenes : CTV, SCV, corazón y pulmón de la paciente 2.

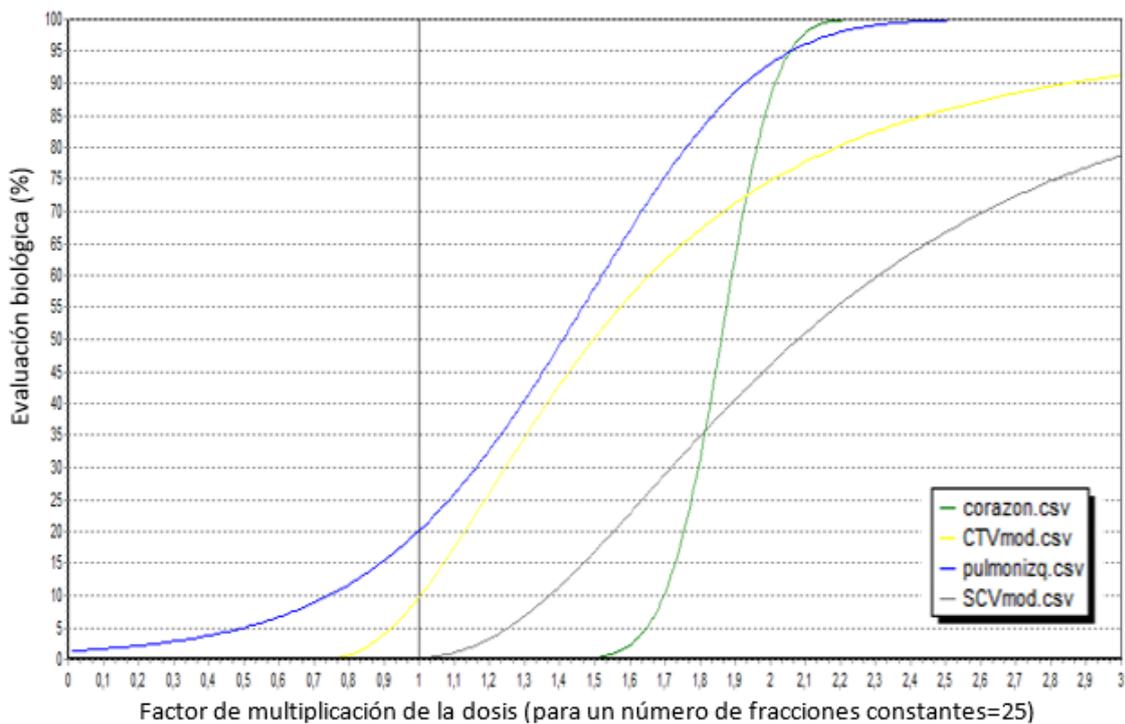


Imagen 50. Gráfica de dosis – probabilidad de respuesta para los volúmenes : CTV, SCV, corazón y pulmón de la paciente 3.

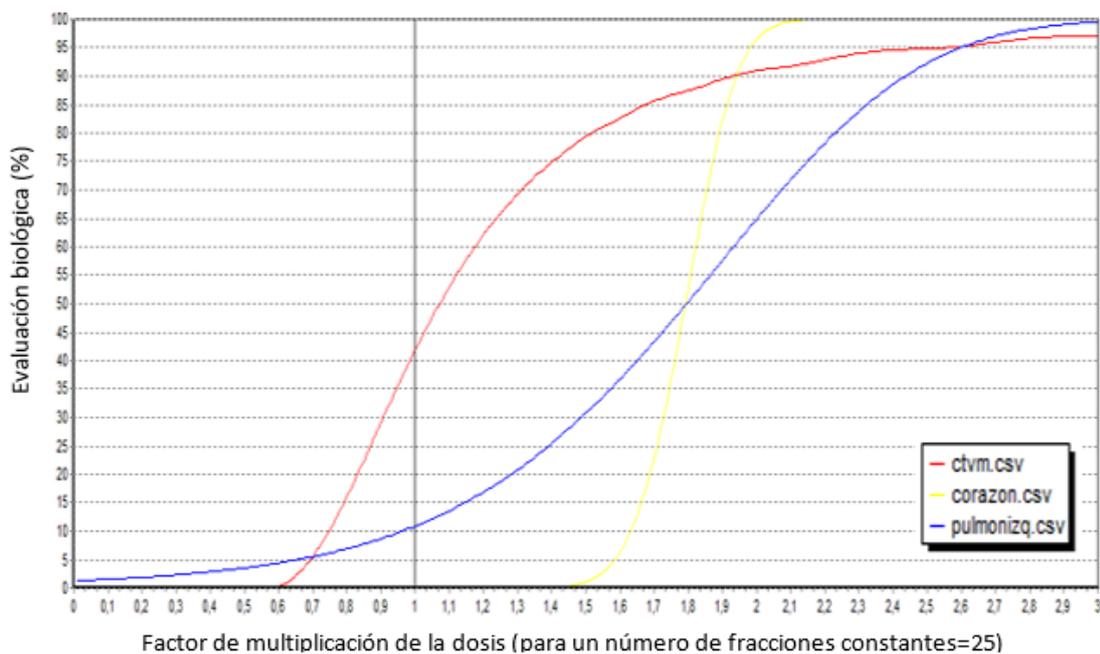


Imagen 51. Gráfica de dosis – probabilidad de respuesta para los volúmenes : CTV, corazón y pulmón de la paciente 4.

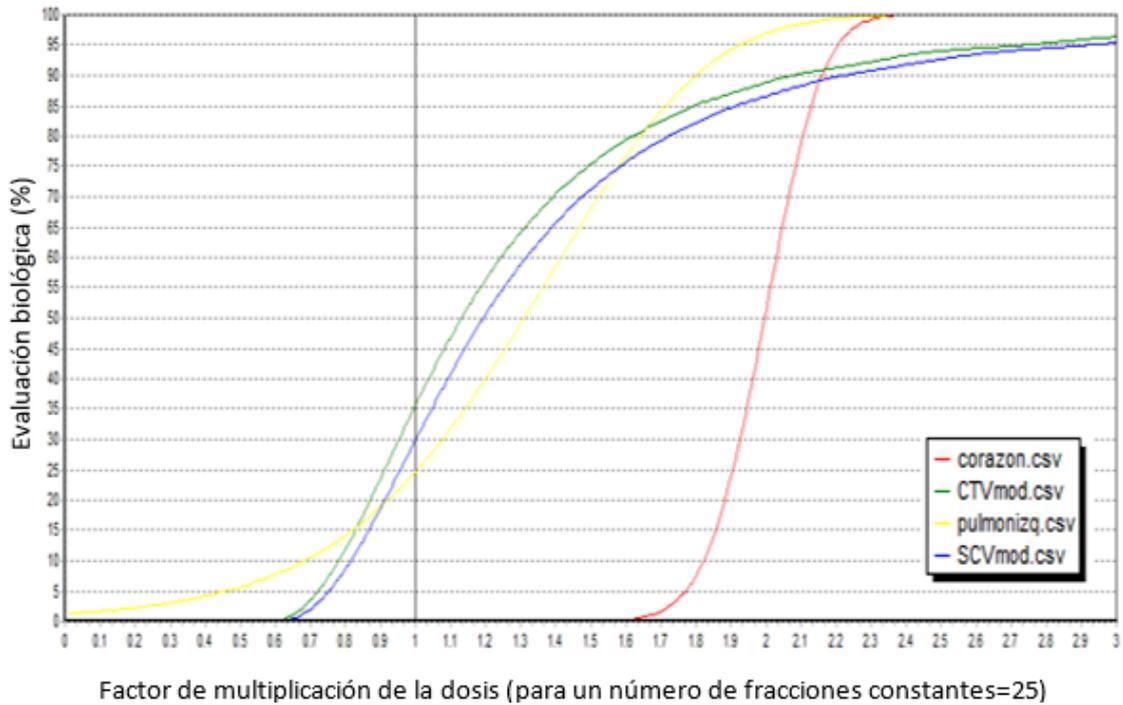


Imagen 52. Gráfica de dosis – probabilidad de respuesta para los volúmenes : CTV, SCV, corazón y pulmón de la paciente 5.

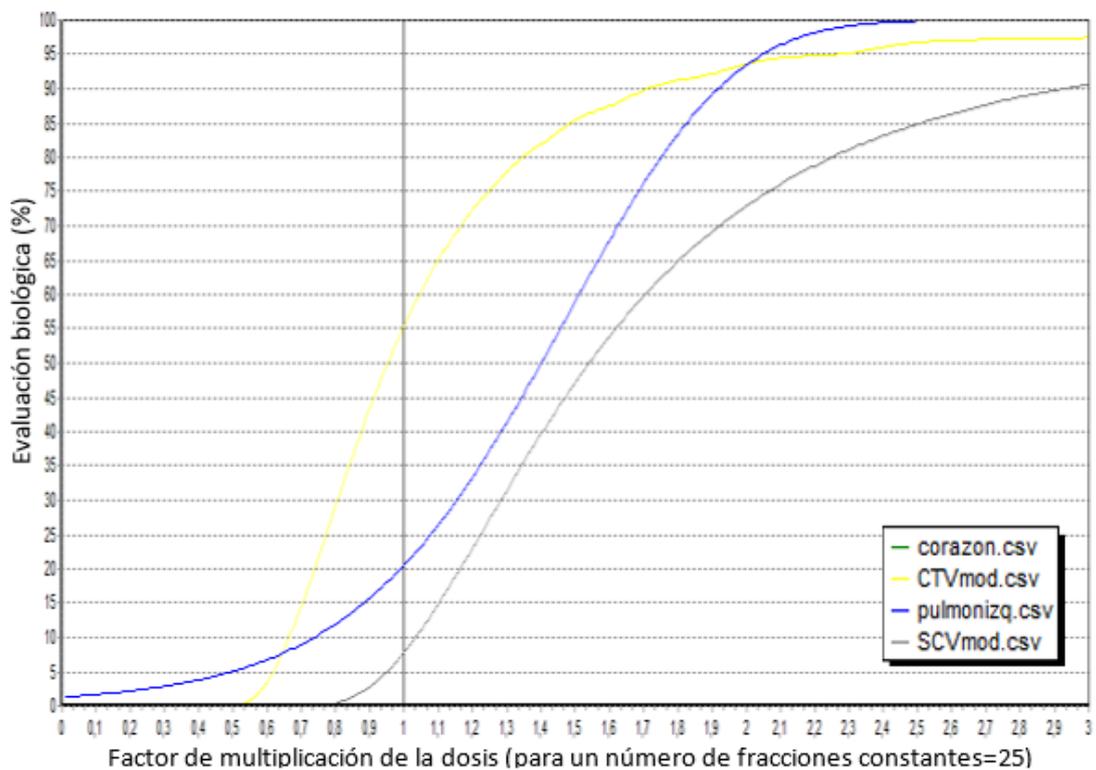


Imagen 53. Gráfica de dosis – probabilidad de respuesta para los volúmenes : CTV, SCV, corazón y pulmón de la paciente 6.

De lo anterior podemos ver la relación de la probabilidad TCP y NTCP para la dosis prescrita; ya sea de 4500cGy ó 5000 cGy .

Paciente	TCP CTV [%]	TCP SCV [%]	NTCP Pericarditis [%]	NTCP Neumonitis [%]
1	34.50	NA	0.00	14.90
2	33.20	47.40	0.00	8.26
3	9.78	0.18	0.00	20.10
4	41.90	NA	0.00	10.90
5	37.50	29.20	0.00	24.70
6	55.50	7.80	0.00	20.50

Tabla 17. Muestra las distintas probabilidades radiobiológicas de cada paciente para la dosis prescrita por el médico.

De manera análoga se calculó la NTCP para fibrosis en la mama contralateral utilizando los parámetros radiobiológicos $\alpha/\beta=3\text{Gy}$, $n=0.012$, $m=0.35$ y $\text{BEUD50}=132\text{Gy}$ [16]. Los resultados se muestran a continuación:

Paciente	NTCP fibrosis CB
1	0.00
2	0.00
3	0.00
4	0.00
5	0.00
6	0.00

Tabla 18. NTCP para fibrosis en la mama contralateral.

Capítulo 6. CONCLUSIONES

Se ha encontrado con base a los DVHs y las distribuciones de isodosis al 95% de la dosis prescrita (cobertura), que todos los planes son visualmente aceptables, ya que cumplen con todos los criterios que el médico comúnmente evalúa para la aprobación de dichos planes. Cabe decir además que la dosis, tal como se muestra en las imágenes 19-23, es entregada de mejor manera a los volúmenes tumorales modificados (SCV_1 y CTV_1) debido a que la reducción de los volúmenes (en promedio 26.47% para el CTV y 16.23% para el SCV) permite un cálculo más fino de la dosis que reciben, pues se omiten vóxeles en los que la dosis no puede ser calculada.

No obstante la aceptabilidad de los tratamientos, ocupando cálculos radiobiológicos se ha encontrado que el efecto radiobiológico en el volumen tumoral es en promedio 39.40% de probabilidad en control tumoral para el CTV delimitado, y de 21.15% para el SCV.

Una observación muy importante que debe tenerse en cuenta es que estas probabilidades son en casos ideales, pues existen variaciones que pueden alterar la entrega de la dosis por fracción, como incertezas en la reproducibilidad del posicionamiento de las pacientes sobre la mesa de tratamiento, variación de volumen tumoral y de masa corporal de la paciente, el movimiento debido a la respiración, entre otras.

La mejora de la probabilidad de control tumoral con el mismo plan de tratamiento, variando solamente el número de fracciones y ,por lo tanto, la dosis total que recibe el tumor, conlleva al incremento en las NTCP para los OAR.

A continuación se muestran las consecuencias probables de llevar a la TCP del CTV al 90%:

Paciente 1	Estructura	TCP [%]	NTCP [%]
	CTV	90.00	
	SCV	No aplica	
	Pulmón		85.40
	Corazón		97.30
	Dosis total	93.15 Gy	
Paciente 2	Estructura	TCP [%]	NTCP [%]
	CTV	90.00	
	SCV	94.50	
	Pulmón		66.30
	Corazón		100.00
	Dosis total	114.5 Gy	

Paciente 3	Estructura	TCP [%]	NTCP [%]
	CTV	90.00	
	SCV	75.80	
	Pulmón		100.00
	Corazón		100.00
	Dosis total	128.5 Gy	
Paciente 4	Estructura	TCP [%]	NTCP [%]
	CTV	90.00	z
	SCV	No aplica	
	Pulmón		59.80
	Corazón		88.20
	Dosis total	86.85 Gy	
Paciente 5	Estructura	TCP [%]	NTCP [%]
	CTV	90.00	
	SCV	87.80	
	Pulmón		98.20
	Corazón		71.60
	Dosis total	93.15 Gy	
Paciente 6	Estructura	TCP [%]	NTCP [%]
	CTV	90.00	
	SCV	60.30	
	Pulmón		77.00
	Corazón		0.00
	Dosis total	85.50 Gy	

Tabla 19. Costo del incremento de la TCP en los órganos de riesgo.

En cuanto a la dosimetría se ha encontrado que los valores de la dosis medida con el sistema InViDos® están dentro del rango de dosis de acuerdo a lo reportado por el sistema de planeación, teniendo como principales factores de variación de la dosis el build-up del dosímetro y la modificación de la dosis medida con respecto a la angulación del gantry, que de acuerdo al manual puede generar un cambio del 35% de la dosis.

Para la dosis que recibe la mama contralateral en relación con el ángulo del gantry (*Imagen 54*) se encontró un coeficiente de correlación de pearson de 0.397 y un coeficiente de determinación de 15.87%, lo cual indica una baja relación lineal entre ambas variables. La escasa linealidad entre la dosis que recibe la CB y el ángulo del gantry es debido a que existen otros factores tales como la talla de la paciente, el volumen de la mama tratada (si existe o no mastectomía radical) y el tamaño de campo, definido por el tamaño del CTV.

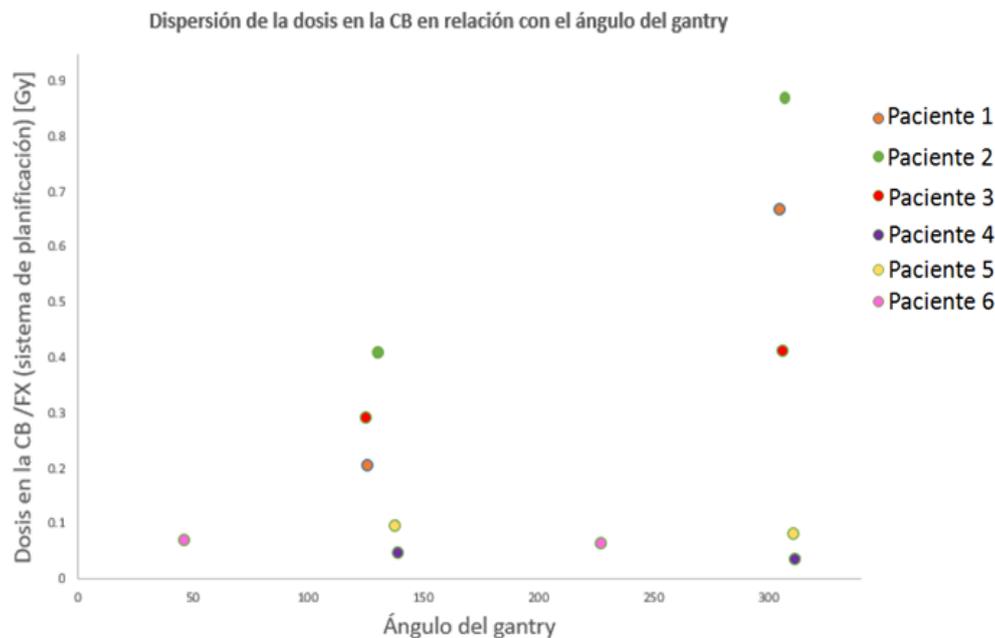


Imagen 54. Dispersión en la relación ángulo del gantry- dosis en la CB.

Además se encontró que la planeación para las terapias 3D conformacionales se encuentra limitada por los contornos que el médico realiza de los volúmenes tumorales y de los órganos de riesgo, los cuales no cumplen con las recomendaciones de la International Commission on Radiation Units and Measurements. Lo anterior tiene como implicación radiobiológica la incertidumbre sobre la dosis que reciben los volúmenes tumorales y los órganos de riesgo, traduciéndose en una incertidumbre también en los valores de las probabilidades de control tumoral (TCP) y de complicaciones en tejido sano (NTCP). Por otra parte, se encontró que el tipo de planeación está limitada por volúmenes tumorales grandes, pues se obtuvo un promedio de 1187.79 cm^3 para el CTV, lo que obliga al uso de campos más amplios que irradian mayor parte del tejido sano, incrementado de esta manera la NTCP.

Una buena propuesta alternativa a la forma de tratamiento, en específico para pacientes con cirugía conservadora y con volúmenes grandes de seno, es el cambio de posicionamiento de las pacientes de supino a prono, pues se ha reportado[17] que la dosis a los órganos de riesgo se reduce, lo que podría permitir elevar la dosis de prescripción al CTV, y por tanto, también incrementar la TCP. Además sería conveniente el uso de imágenes obtenidas por resonancia magnética en fusión con las de tomografía computarizada, ya que esto ayudaría a disminuir la incertidumbre de los volúmenes que se utilizan para el diseño del tratamiento.

Asimismo, se observa que durante la prescripción se hace una sub estimación de la dosis necesaria para obtener un buen control tumoral y que no basta con el criterio visual (DVHs y conformación de las líneas de isodosis) para la aprobación de un plan de tratamiento, puesto que no se toma en consideración la evolución de las propiedades

radiobiológicas en el transcurso del mismo. Igualmente, deberían tomarse en cuenta los valores de las probabilidades de control tumoral y de complicaciones en tejido sano.

Por último, los cálculos de la probabilidad de control tumoral para este estudio son una estimación parcial, pues faltaría cuantificar el efecto radiobiológico de la quimioterapia concomitante al tratamiento de radioterapia tal como se menciona en el Capítulo 3.

Bibliografía

- [1] Hoover, Bloom, Patel. Review of breast conservation therapy : Then and now. ISRN Oncology. 2011.
- [2] American Cancer Society. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2012-2014. Atlanta, 2014.
- [3] American Cancer Society. Detailed Guideline: Breast cancer, 2014.
- [4] Secretaría de Salud y Asistencia. Base de datos hospitalarios 2010 e INEGI censo 2011., 2012.
- [5] ICRU Report 50, Prescribing, recording and reporting photom beam therapy, Maryland, USA, 1993.
- [6] White, Tai, Douglas et al. Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus definitions, RTOG.
- [7] Marks LB. Use of normal tissue complication probability models in the clinic Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010
- [8] Khan FM. And Potish RA. Treatment Planning in Radiation Oncology. 1st ed. Maryland: Williams and Wilkins; 1998. 645 p.
- [9] Keall JP. Hoban PW. Superposition dose calculation incorporating Monte Carlo generated electron tracks kernels. Med Phys. 1996.
- [10] Plataniotis GA . Biological effective dose-response relationship for breast cancer treated by conservative surgery and posoperative radiotherapy. Int J. Radiat Biol Phys 2009;75:512-517.
- [11] Källman P, Agren A, Brahme A. A tumor normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. Int J Radiat Biol 1992;62:249-62.
- [12] Fowler JF . The linear quadratic formula and progress in fractionated therapy. Br J Radiol 1989; 62: 679-94.
- [13] Thames HD. An 'incomplete-repair' model for survival after fractioned and continuous irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982.
- [14] Uzan J. Eswarvee C. Malik Z. et al . Biosuite, new software for radiobiological customization of dose and fraction size in EBRT. Radiat & Oncol , 2009.
- [15chapman] Uzan J. Eswarvee C. Malik Z. et al . Biosuite, new software for radiobiological customization of dose and fraction size in EBRT. Radiat & Oncol , 2009.

[16] Mukesh M. Harris E. Collete S. et al. Normal tissue complication probability (NTCP) parameters for breast fibrosis: Pooled results from two randomised trials. Radiat & Oncol , 2013.

[Man1] Manual de dosimetría InViDos (Elekta®).

[17] Krengli M. Masini L. Caltavuturo T, et al. Prone versus supine position for adjuvant breast radiotherapy: a prospective study in patients with pendulous breasts. Radiat & Oncol 2013 8:232.

ANEXOS

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Comparación de la división celular entre células normales y con daño en el ADN	1
Imagen 2. Estructura de la glándula mamaria y los dos principales tipos de cáncer que se presenta en éstas	2
Imagen 3. Ganglios linfáticos de la mama	3
Imagen 4. (Izquierda) Técnica del mastógrafo. (Derecha) Resonancia magnética de seno	6
Imagen 5. Mastectomía no conservadora (radical)	10
Imagen 6. Tratamiento de braquiterapia	11
Imagen 7. Segmentación de un campo con el multi hojas	12
Imagen 8. Posicionamiento del paciente para tratamientos de radioterapia con haz externo. Se muestran la configuración de los campos tangenciales	12
Imagen 9. Focalización del campo supraclavicular hacia los nódulos linfáticos supraclaviculares	13
Imagen 10. Diagrama de flujo para tratamiento de radioterapia con haz externo ...	13
Imagen 11. Contorno del seno a tratar, el lecho tumoral y el OAR (corazón)	14
Imagen 12. Estructura de un semiconductor tipo N	17
Imagen 13. Estructura de un semiconductor tipo P	18
Imagen 14. Operación de un diodo en modo corto circuito	18
Imagen 15. Definiciones del tamaño de vóxel	20
Imagen 16. Dependencia del conteo celular vs dosis	21
Imagen 17. Efecto directo de la radiación	22
Imagen 18. Efecto indirecto de la radiación	23

Imagen 19. Curva dosis- respuesta	24
Imagen 20. Desplazamiento de la curva dosis respuesta	25
Imagen 21. Componentes del modelo cuadrático lineal	25
Imagen 22. Diodos utilizados, electrómetro y sistema InViDos	31
Imagen 23. Arreglo para la calibración de los diodos	32
Imagen 24. A) Base con agua tibia B) Diodo posicionado sobre la base con agua tibia y una placa de agua sólida encima	33
Imagen 25. Alineación del maniquí dentro del campo proyectado por el gantry	33
Imagen 26. DVH del plan de tratamiento de la paciente 1	35
Imagen 27. DVH del plan de tratamiento de la paciente 2	35
Imagen 28. DVH del plan de tratamiento de la paciente 3	36
Imagen 29. DVH del plan de tratamiento de la paciente 4	36
Imagen 30. DVH del plan de tratamiento de la paciente 5	37
Imagen 31. DVH del plan de tratamiento de la paciente 6	37
Imagen 32. Cobertura al 95% de la dosis del plan de la paciente 1	38
Imagen 33. Cobertura al 95% de la dosis del plan de la paciente 2	38
Imagen 34. Cobertura al 95% de la dosis del plan de la paciente 3	39
Imagen 35. Cobertura al 95% de la dosis del plan de la paciente 4	39
Imagen 36. Cobertura al 95% de la dosis del plan de la paciente 5	40
Imagen 37. Cobertura al 95% de la dosis del plan de la paciente 6	40
Imagen 38. Contornos del CTV,CTV_1 y OARs	43
Imagen 39. Contorno del SCV con base al contorno del médico	44
Imagen 40. Posicionamiento de los diodos para el campo tangencial interno .	44
Imagen 41. Posicionamiento del detector dentro del campo tangencial externo	45
Imagen 42. Resultados de la dosimetría y sistema de planeación paciente 1 ..	47

Imagen 43. Resultados de la dosimetría y sistema de planeación paciente 2 ..	47
Imagen 44. Resultados de la dosimetría y sistema de planeación paciente 3 ..	48
Imagen 45. Resultados de la dosimetría y sistema de planeación paciente 4 ..	48
Imagen 46. Resultados de la dosimetría y sistema de planeación paciente 5 ..	49
Imagen 47. Resultados de la dosimetría y sistema de planeación paciente 1 ..	49
Imagen 48. Gráfica de dosis – respuesta de la paciente 1	51
Imagen 49. Gráfica de dosis – respuesta de la paciente 2	51
Imagen 50. Gráfica de dosis – respuesta de la paciente 3	52
Imagen 51. Gráfica de dosis – respuesta de la paciente 4	52
Imagen 52. Gráfica de dosis – respuesta de la paciente 5	53
Imagen 53. Gráfica de dosis – respuesta de la paciente 6	53
Imagen 54. Dispersión en la relación ángulo del gantry-dosis en CB	57

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estadísticas de cáncer en México	5
Tabla 2. Estadíos del cáncer de mama	7
Tabla 3. Estadíos del tumor de cáncer de mama	7
Tabla 4. Estadíos de los nódulos para el cáncer de mama	8
Tabla 5. Estadios metastásicos del cáncer	8
Tabla 6. Características de la fuente del electrómetro	29
Tabla 7. Tipo de conexiones del electrómetro	29
Tabla 8. Especificaciones del electrómetro	29
Tabla 9. Requerimientos ambientales de funcionalidad	30
Tabla 10. Características de la conexión de los detectores	30
Tabla 11. Rango de medición del sistema InViDos [®]	30
Tabla 12. Características de los diodos usados	30
Tabla 13. Resultados después de la calibración de los diodos	33
Tabla 14. Datos individuales de los pacientes	34
Tabla 15. Datos del plan de tratamiento de cada paciente	41
Tabla 16. Modificación del volumen para las nuevas estructuras CV_1 y SCV_1	43
Tabla 17. Probabilidades radiobiológicas para cada paciente	54
Tabla 18. NTCP para fibrosis en la CB	54
Tabla 19. Costo del incremento de la TCP en los OAR	55

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
BCT	Breast conservative therapy
Ca	Cáncer
CAP	Complejo areola-pezones
CB	Contralateral breast- mama contralateral
CMC	Ciclo mamario completo
CT	Tomografía computarizada
CTV	Clinical tumor volume – volumen clínico del tumor
DVH	Histograma dosis-volumen
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
NTCP	Probabilidad de complicaciones en tejido sano
OAR	Organ at risk- Órgano de riesgo
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCV	Volumen tumoral supraclavicular
TPS	Sistema de planificación