Modelo lineal cuadrático
Equivalencia de Dosis

Cáncer de Mama – Taller Teórico-Práctico

Bogotá, Colombia 27/9/14

Dr. Daniel Venencia

Email: dvenencia@radioncologia-zunino.org

INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

ALATRO
Asociación Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica

Ningún conflicto de interés

- Evaluación del plan de tratamiento
  - Cobertura del volumen de tratamiento con la isodosis de prescripción
  - Comparación de planes
    - TUMOR: distribución de dosis e HDV
    - OAR: HDV
- Necesidad de una medida integral para cuantificar un efecto x variación:
  - Características del tumor
  - Condiciones de tratamiento (dosis, fracciones, tiempo total, etc.)

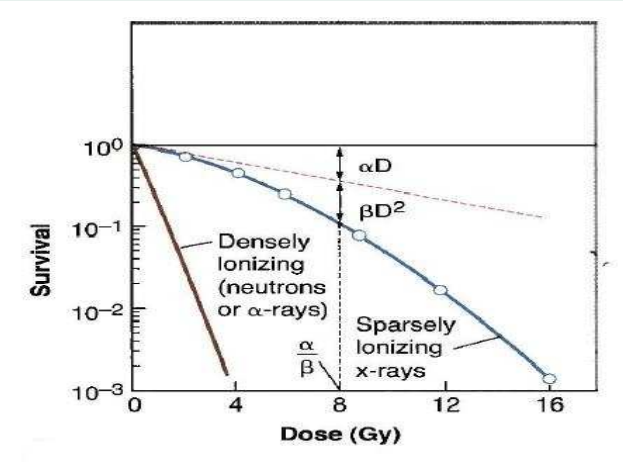
Modelos radiobiológicos

- Modelos empíricos:
  - Basado en expresiones matemáticas x ajustes de datos experimentales
    - PRO: describen adecuadamente los datos existentes
    - CONS: extrapolaciones a donde no hay datos, resultado?
- Modelos mecánicos:
  - Basado en mecanismos de respuesta radiobiológica
    - PRO: predicciones pueden ser extrapoladas donde NO hay datos
    - CONS: depende de la disponibilidad y fiabilidad de los datos relativos a los mecanismos observados en la respuesta. Estos datos son a menudo difíciles de obtener.

Modelo Lineal Cuadrático

- Sobrevida celular

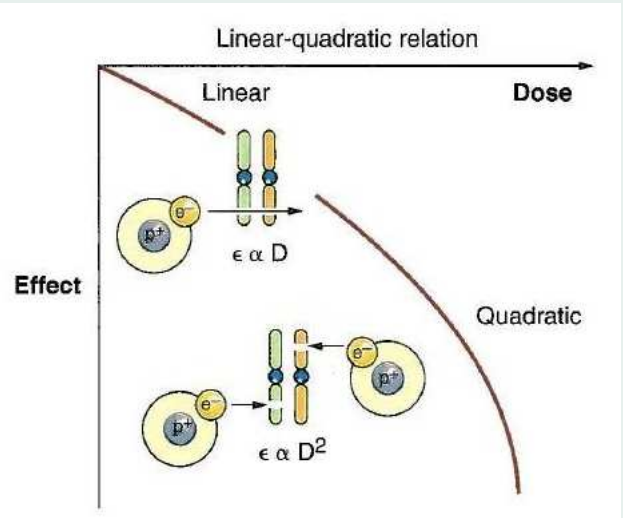
$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2}$$



Fracción de células que sobreviven a una exposición de dosis de radiación ***D.***

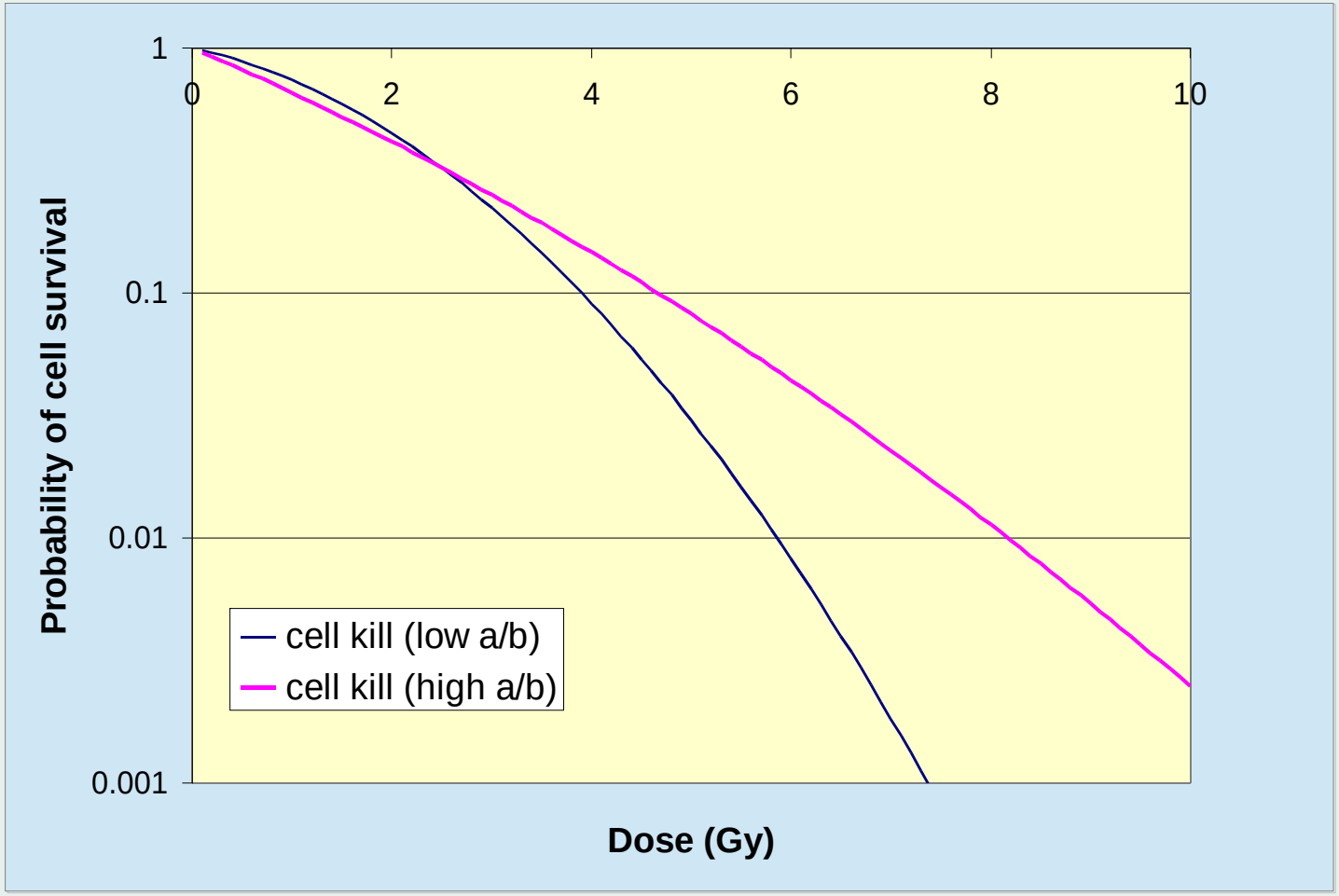
El modelo considera 2 formas de inducir daño

- Coeficiente α: simple impacto
- Coeficiente β: doble impacto



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Modelo Lineal Cuadrático

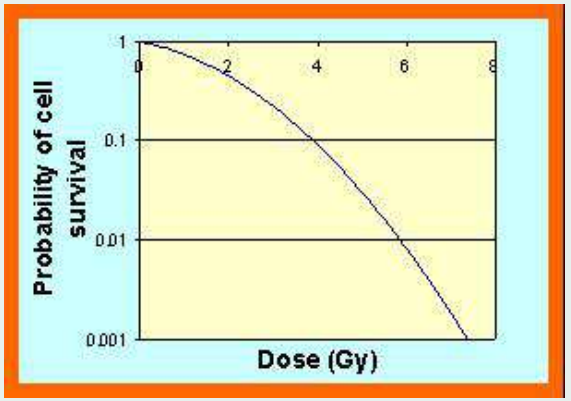


INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Modelo Lineal Cuadrático

- Sobrevida celular

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

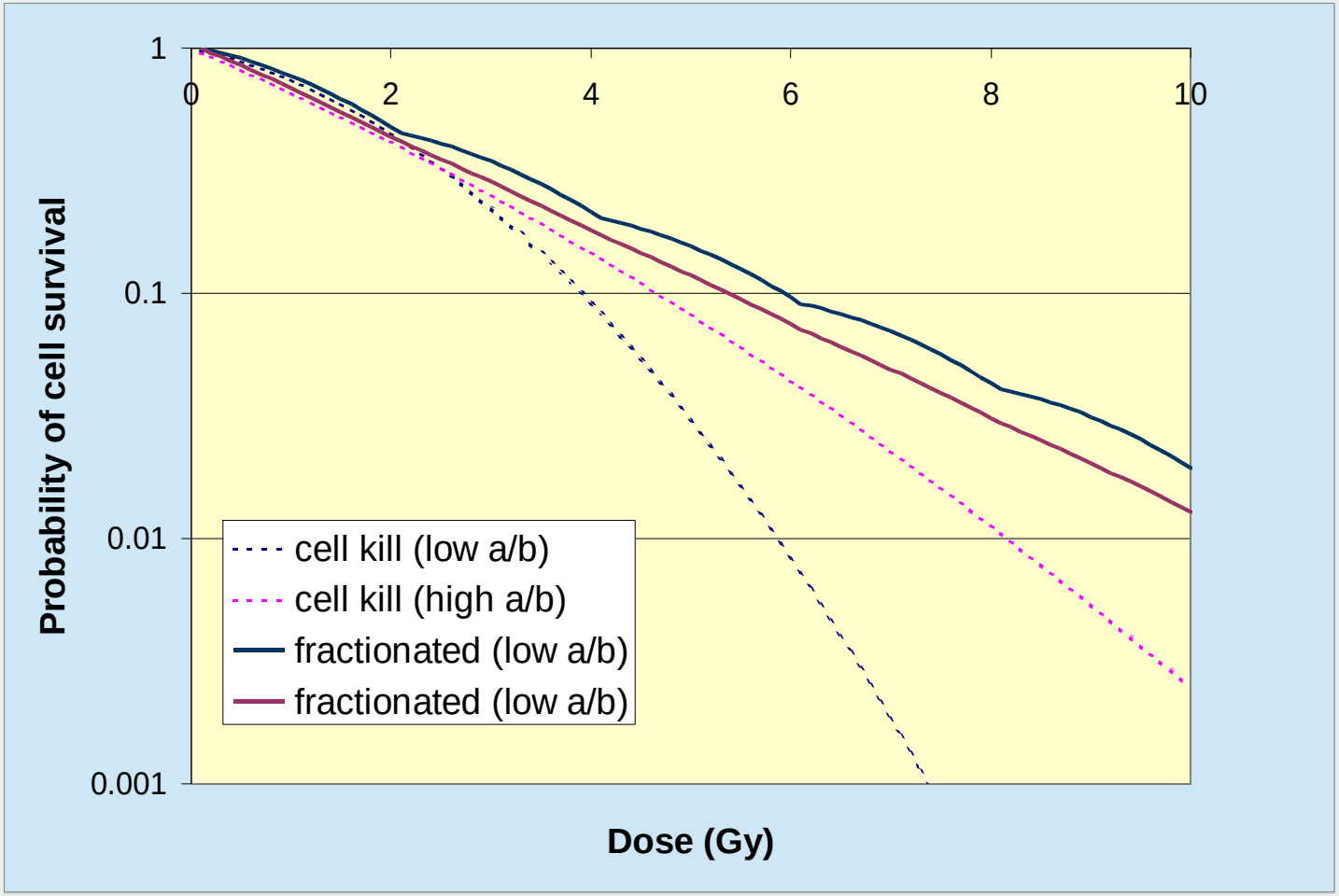


Fracción de células que sobreviven a una exposición de dosis de radiación *D*

$$S(D) = e^{-\left(n\left(\alpha d + \beta d^2\right)\right)}$$

Fracción de células que sobreviven a una exposición de ***n*** fracciones de dosis ***d*** (*D=n.d)*

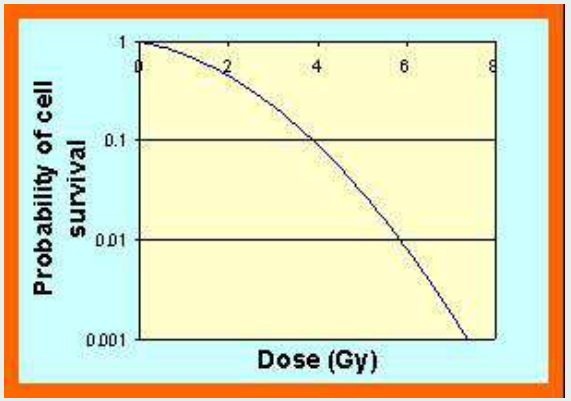
Modelo Lineal Cuadrático



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Modelo Lineal Cuadrático

$$S(D) = e^{-\left(n\left(\alpha d + \beta d^2\right)\right)}$$



Fracción de células que sobreviven a una exposición de ***n*** fracciones de dosis ***d***

$$\bar{\varepsilon}(nd) = \alpha nd + \beta nd^2 = \alpha nd\left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right)$$

Efecto biológico esta dado por este termino que da el numero promedio de lesiones letales con una dosis fraccionada de n fracciones y dosis d

BED

BED = Dosis biológica efectiva

$$BED = \frac{\bar{\varepsilon}(nd)}{\alpha} = nd\left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right)$$

BED es la dosis requerida para obtener un cierto efecto

El BED [Gy] depende de α/β termino que puede ser derivado de curvas de dosis-repuesta fraccionados.

BED es útil para comparar efecto de diferentes planes

Modelo Lineal Cuadrático

$$S(D) = e^{-\left(n\left(\alpha d + \beta d^2\right)\right)} e^{\gamma\left(T - T_k\right)}$$

Teniendo en cuenta la **repoblación tumoral** se puede agregar un termino independiente. Donde:

T = tiempo total de tratamiento

Tk = tiempo a partir del cual comienza la repoblación

γ = ln2 / Tpot donde Tpot corresponde al tiempo potencial de duplicación del tumor

BED con repoblación

BED = Dosis biológica efectiva considerando la proliferación de células entre fracciones

$$BED = nd\left(1+\frac{d}{\alpha/\beta}\right)-\left[\frac{(\ln 2)(T-T_k)}{\alpha(Tpot)}\right]$$

BEDc/repoblación es necesario conocer valores de α, Tpot y Tk

(Valores típicos en MAMA: α=0.3, Tpot=13 días y Tk=14 días)

BED para LDR

BED = Dosis biológica efectiva para tratamientos de baja tasa de dosis

$$BED = RT\left(1+\left[\frac{2R}{\mu\left(\alpha/\beta\right)}\right]\left[1-\frac{1-e^{-\mu T}}{\mu T}\right]\right)$$

Donde:

- R es la tasa de dosis
- T tiempo de la irradiación
- μ es la constante de reparación = ln2/t1/2 donde t1/2 tiempo medio de reparación del tejido

Comparación mediante BED

Dos esquemas de RT son idénticos si producen el mismo BED

$$BED = nd\left(1+\frac{d}{\alpha/\beta}\right)$$

$$BED = nd\left(1+\frac{d}{\alpha/\beta}\right)-\left[\frac{(\ln 2)(T-T_k)}{\alpha(Tpot)}\right]$$

Con repoblación

$$BED = RT\left(1+\left[\frac{2R}{\mu\left(\alpha/\beta\right)}\right]\left[1-\frac{1-e^{-\mu T}}{\mu T}\right]\right)$$

Con reparación

BED es acumulativo

Comparación mediante BED

Fraccionamiento: Standard50
n = 25
d = 2Gy
α/β = 4Gy (control tumoral)

$$BED = nd\left(1+\frac{d}{\alpha/\beta}\right)$$

$$BED = 25x2\left(1+\frac{2}{4}\right) = 75Gy$$

INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

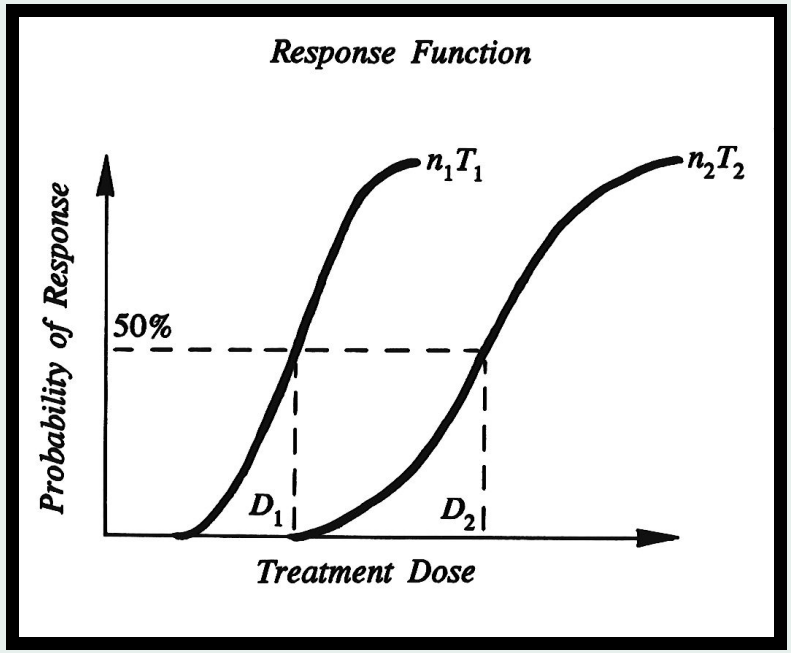
Comparación mediante BED

- Asumiendo que no hay repoblación (o son iguales)

$$BED(n1,T1) = BED(n2,T2)$$

$$BED = nd\left(1+\frac{d}{\alpha/\beta}\right) \Rightarrow$$

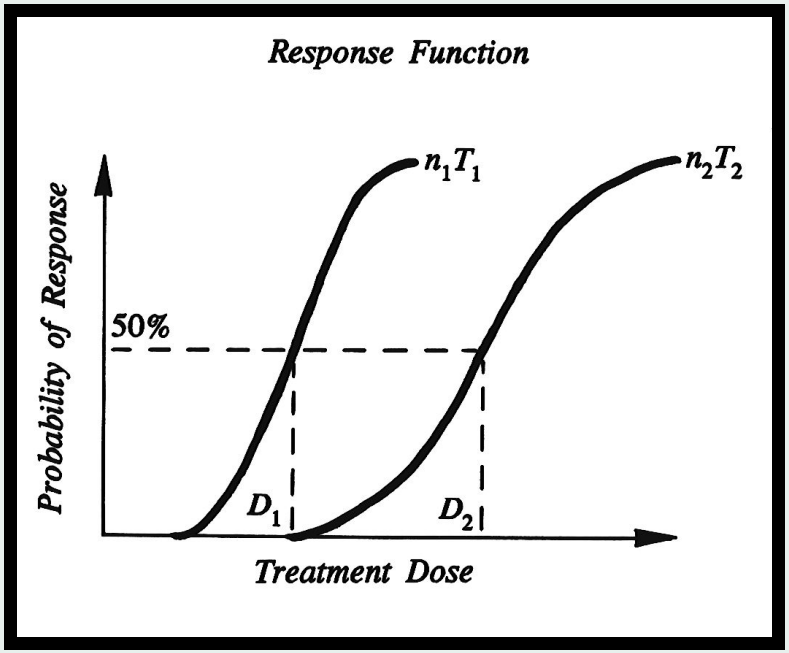
$$\frac{D_2}{D_1} = \frac{n_2 \times d_2}{n_1 \times d_1} = \frac{\alpha/\beta + d_1}{\alpha/\beta + d_2}$$



Comparación mediante BED

Ejemplo: Iso efectivas?

- α/β = 10Gy (TUMOR)
- D1 = 42.5Gy en 16 fracciones
- D2 = 45Gy en 25 fracciones

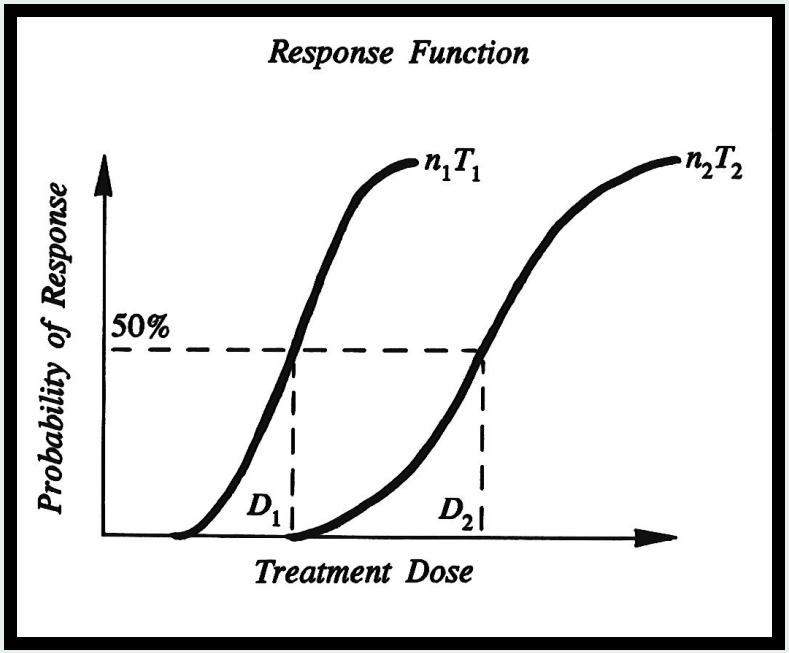


D [Gy]	n	d [Gy]	BED10 [Gy]
42.5	16	2.66	53.8
45	25	1.8	53.1

Comparación mediante BED

Ejemplo: Que esquema protege mejor al OAR?

- α/β = 3Gy (OAR)
- D1 = 42.5Gy en 16 fracciones
- D2 = 45Gy en 25 fracciones



D [Gy]	n	d [Gy]	BED3 [Gy]
42.5	16	2.66	80.13
45	25	1.8	72

Comparación mediante BED

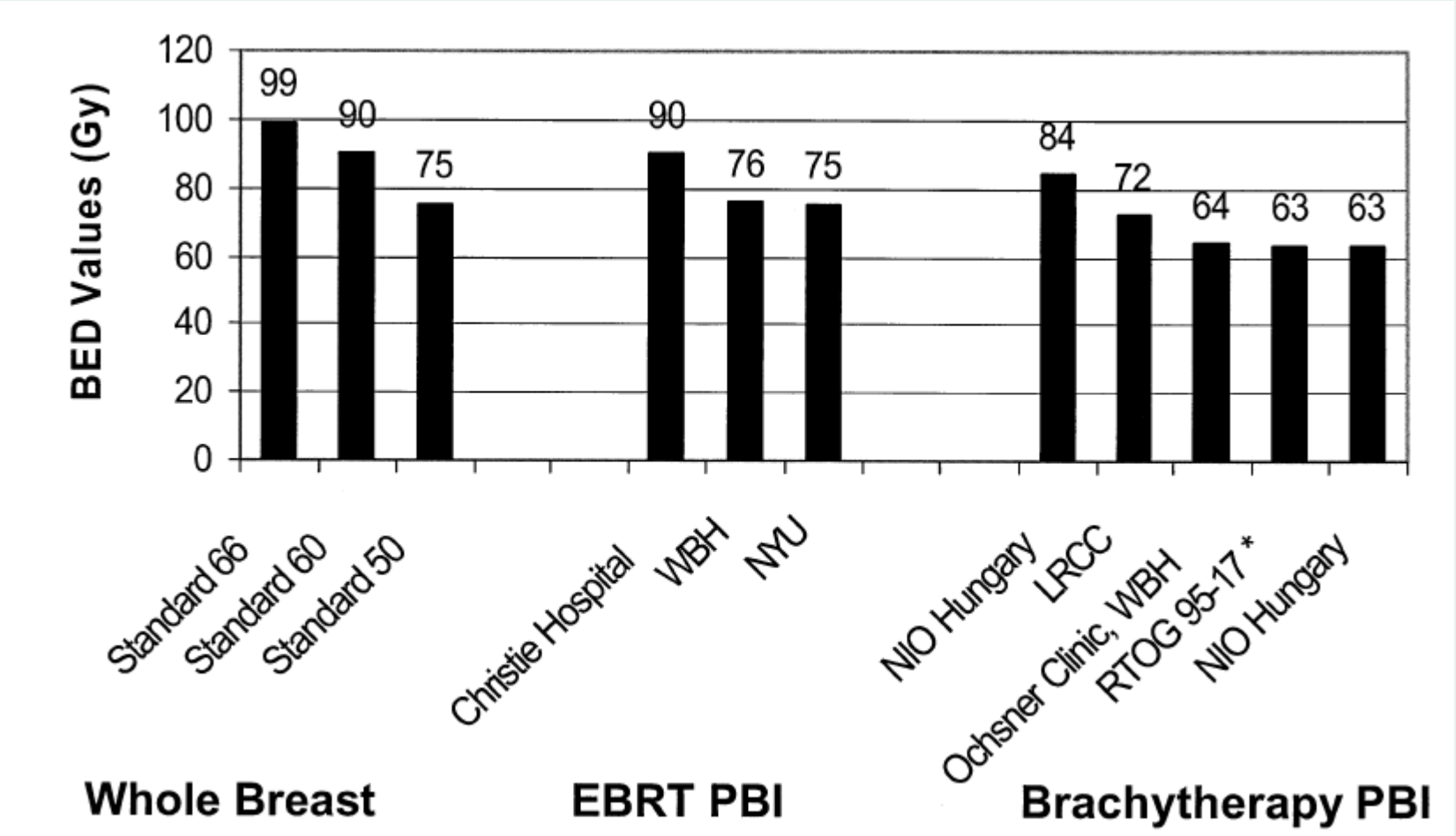
Institution (reference)	Protocol schedule	Fibrosis (α/β = 2 Gy)	Tumor control/ Telangiectasia (α/β = 4 Gy)	Erythema (α/β = 8 Gy)	Tumor control (α/β = 10 Gy)	Desquamation (α/β = 11 Gy)
$Standard_{50}$ (16–18)	2 Gy × 25	100	75	63	60	59
$Standard_{60}$ (19, 20)	2 Gy × 30	120	90	75	72	71
$Standard_{66}$ (21–23)	2 Gy × 33	132	99	83	79	78
London Regional Cancer Center (74, 75)	3.72 Gy × 10	106	72	54	51	50
Ochsner Clinic (72), William Beaumont Hospital (13, 15)	4 Gy × 8	96	64	48	45	44
National Institute of Oncology, Budapest, Hungary (79)	5.2 Gy × 7	131	84	60	55	54
	4.33 Gy × 7	96	63	47	43	42
William Beaumont Hospital (31)	3.85 Gy × 10	113	76	57	53	52
Christie Hospital (25, 80)	5 Gy × 8	140	90	65	60	58
New York University (26, 28)	6 Gy × 5	120	75	53	48	46
RTOG 95-17 (12), Mammosite Multicenter Trial (77), Virginia Commonwealth University (76), William Beaumont Hospital (15)	3.4 Gy × 10	92	63	48	46	45
European Institute of Oncology (24, 81)	21 Gy × 1†	241	131	76	65	61

INSTITUTO DE RADIOTERA
FUNDACIÓN MARIE CUR

BIOLOGIC COMPARISON OF PARTIAL BREAST IRRADIATION PROTOCOLS

BARRY S. ROSENSTEIN, et.al. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 60, No. 5, pp. 1393–1404, 2004

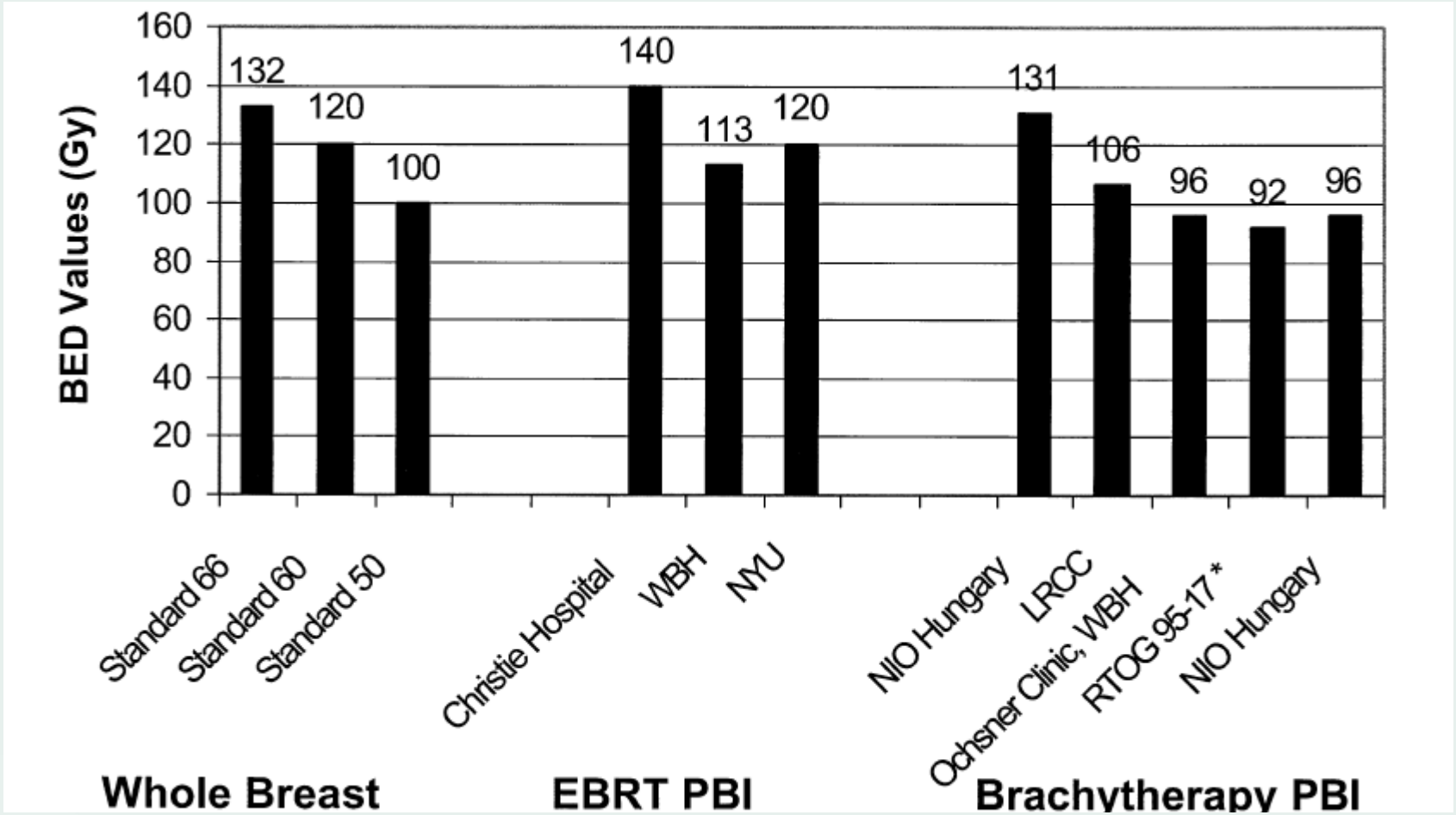
$\alpha/\beta = 4Gy$ (control tumoral)



BIOLOGIC COMPARISON OF PARTIAL BREAST IRRADIATION PROTOCOLS

BARRY S. ROSENSTEIN, et.al. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 60, No. 5, pp. 1393–1404, 2004

$\alpha/\beta = 2Gy$ (fibrosis)



INSTITUTO DE RADIOTERA
FUNDACIÓN MARIE CUR

BIOLOGIC COMPARISON OF PARTIAL BREAST IRRADIATION PROTOCOLS

BARRY S. ROSENSTEIN, et.al. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 60, No. 5, pp. 1393–1404, 2004

Modelo Lineal Cuadrático - TCP

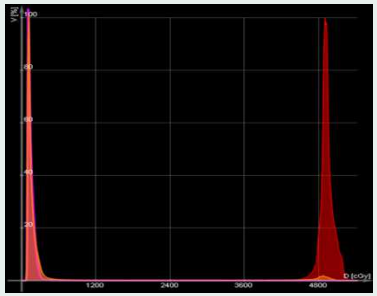
$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta d D + \gamma (T - T_k)}$$

sobrevida con repoblación

- Supongamos que una dosis D produce una probabilidad de sobrevida celular S(D).
- Sea No el numero inicial de células clonogénicas
- Luego la probabilidad de cada célula clonogénicas de no iniciar el recrecimiento tumoral será (1-S) de allí para todos el tumor tendremos

$$TCP = (1 - S)N_0 \xrightarrow{S,\ pequeños}$$

$$TCP = e^{-SN_0} = e^{-N_0 e^{-\alpha D - \beta d D + \gamma (T - T_k)}}$$

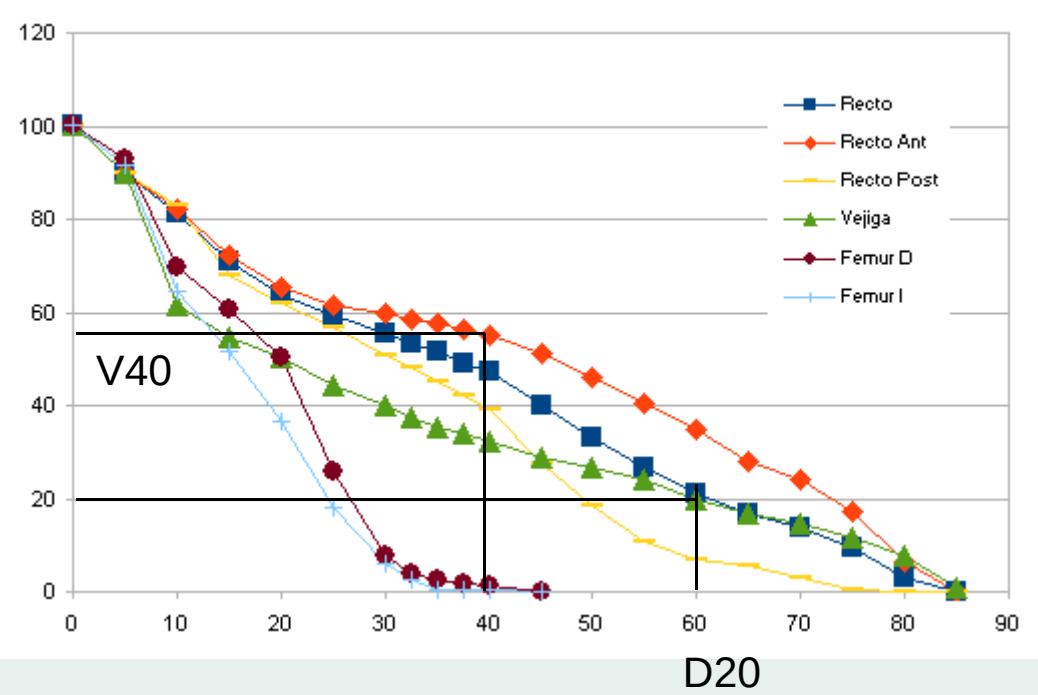


A partir de un HDV

$$TCP = \prod_{j=1}^{HDV} TCP_j$$

HDV de Órganos de riesgo

- **Dmax** para OAR series
- **V#,** volumen que recibe una dosis#
- **D@,** dosis que recibe un volumen @.

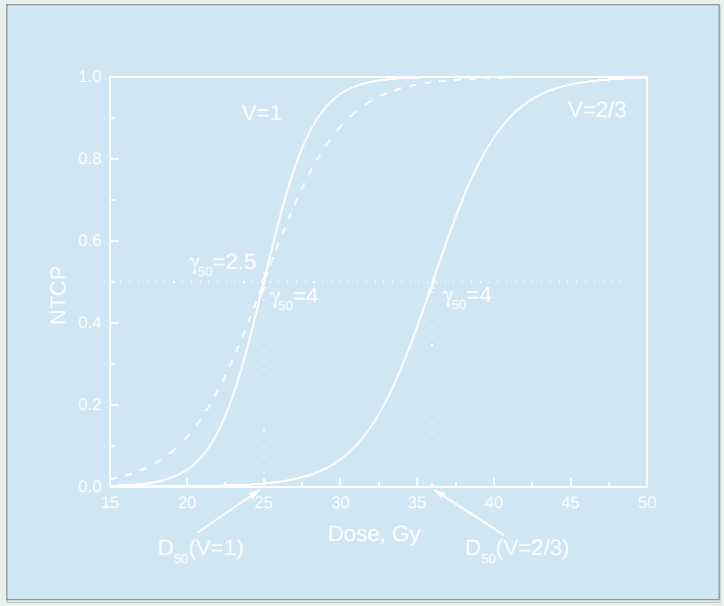


Para el calculo del NTCP mediante un HDV es necesario reducir este a un valor de **dosis equivalente uniforme**

HDV de Órganos de riesgo - **NTCP**

- [Cohen, 1982], dosis de tolerancia para un volumen V
  - Dvo dosis de tolerancia del Volumen de referencia
  - Vo es el volumen de referencia
  - n es un parámetro que describe la importancia de la dependencia con el volumen (n aprox. 1 para órganos paralelos y n->0 para series)

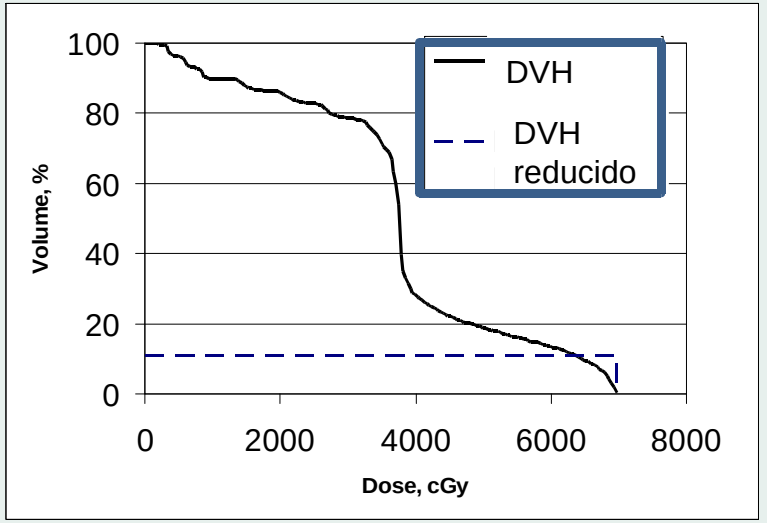
$$D_V = \left(\frac{V}{V_0} \right)^{-n} D_{V_0}$$



HDV de Órganos de riesgo

- [Kutcher & Burman, 1982], Veff es el volumen tal que una dosis igual a la Dmax distribuida uniformemente produce el mismo efecto que el HDV
  - vi es la fracción de volumen que recibe una dosis Di (HDV diferencial)
  - Suma sobre todos los elementos del volumen del HDV
  - Dmax es la dosis máxima del HDV
  - n es el parámetro de Lyman (dependencia de la dosis de tolerancia con el volumen)

$$V_{eff} = \sum v_i \left(\frac{D_i}{D_{\max}} \right)^{1/n}$$



El método reduce el HDV a un HDV uniforme de dosis Dmax para el volumen Veff

HDV de Órganos de riesgo

- [Kutcher & Burman, 1982], Veff tal que una dosis igual a la Dmax distribuida uniformemente produce el mismo efecto
  - vi es un volumen parcial que recibe una dosis Di (HDV diferencial)
  - Suma sobre todos los elementos del volumen del HDV

$$V_{eff} = \sum v_i \left(\frac{D_i}{D_{\max}} \right)^{1/n}$$

- [Mohan, 1992], Deff es la dosis uniforme entregada a todo el volumen , que resulta en el mismo efecto biológico que la del HDV

$$D_{eff} = \left(\sum_{i=1} v_i D_i^{1/n} \right)^n$$

- [Niemierko, 1999], EUD

$$EUD = \left(\sum_{i=1} v_i D_i^{a} \right)^{1/a}$$

Dosis uniforme equivalente - EUD

$$EUD = \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1} D_i^{\,a} \right)^{1/a} = \left(\sum_{i=1}^{N} \frac{v_i d_i^{\,a}}{V_{total}} \right)^{1/a}$$

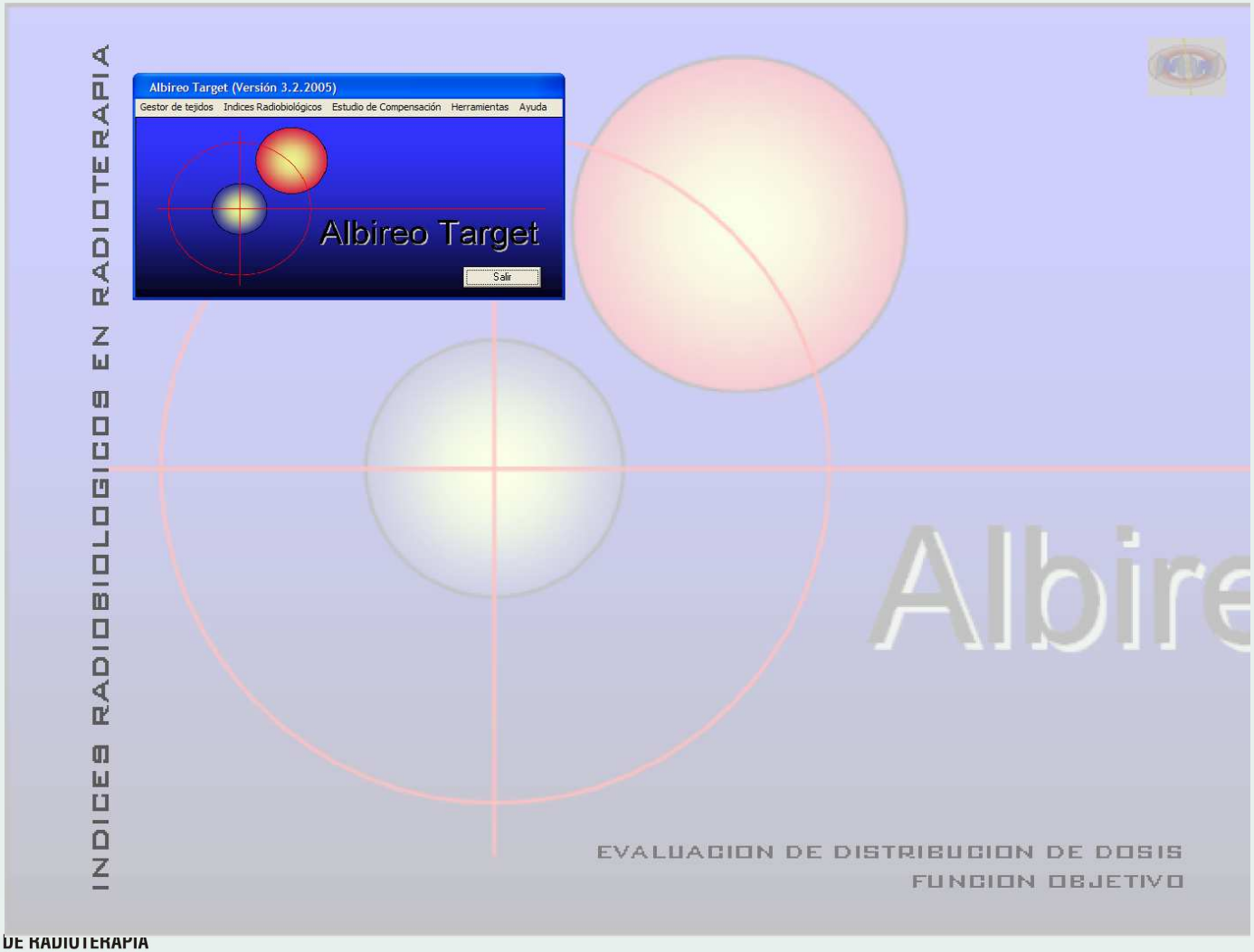
Donde:

- N es el #de voxels de la estructura anatómica de interés
- Di es la dosis del i-th voxel
- **a** es un parámetro característico del tumor u OAR (a=1/n donde n es el parámetro de Lyman)
- **a** es negativo para tumores y positivo para OAR

Efectos del parámetro "a" en EUD	
a = ∞	EUD = Dmax
a = -∞	EUD = Dmin
a = 1	EUD = Dmedia aritmetica
a = 0	EUD = Dmedia geometrica

Niemierko, 1999

Albireo, http://www.albireotarget.com/



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Muchas gracias