

Versión 4.0.1.2008

☀ Cygnus X1

Versión ampliada de Albireo 1.0[®]
(Marzo-2004)

Albireo



TABLA DE CONTENIDO

PRETEXTO	4
Importante Recordar:	5
¿PARA QUE SIRVE ALBIREO TARGET?	6
INTRODUCCIÓN	7
GESTIÓN DE TEJIDOS	9
CÁLCULO DE ÍNDICES Y EQUIVALENCIAS BIOLÓGICAS EN RADIOTERAPIA EXTERNA	12
FORMULACIÓN MATEMÁTICA UTILIZADA POR ALBIREO TARGET PARA EL CÁLCULO DE EQUIVALENCIAS BIOLÓGICAS	13
El concepto de Dosis Biologica Equivalente	13
Repoblación acelerada	13
Tratamientos hiperfraccionados	14
Overall-time	15
El concepto de TCP	15
El concepto de NTCP	16
CÁLCULO DE INDICES (NTCP, TCP) y EUD A PARTIR DE HDV	17
Formato libre	17
Formato PCRT 5	17
Formato Eclipse	17
Formato PINNACLE ³	18
METODO DE REDUCCIÓN DE LOS HDV	20
Cálculo de NTCP a partir del HDV	21
Cálculo de TCP a partir del HDV	22
Calculo de la Dosis Uniforme Equivalente (EUD)	24
El parametro 'a' en el calculo gEUD	25
OPTIMIZACIÓN DE PLANES DE TRATAMIENTO	29
Cálculo de la función objetivo (UTCP)	29
Función objetivo basada en la EUD	31
RESULTADOS DE LOS CALCULOS CON ALBIREO TARGET	33
Resultados de Función Objetivo UTCP	33
Resultados Función Objetivo basada en la gEUD	36
ESTUDIOS DE COMPENSACIÓN DE LAS INTERRUPCIONES DEL TRATAMIENTO	39
Interrupciones durante el tratamiento	40
Retraso entre diagnostico (u otra fecha) e inicio tratamiento	40

FUNCIONES DE MANTENIMIENTO DEL PROGRAMA	43
Actualización desde fichero	43
Selección de impresora	44
BIBLIOGRAFIA SELECCIONADA	46
REFERENCIAS	47
COPYRIGHT	48



Albire

Pretexto

Albireo, estrella doble en Cygnus.

Es la mejor estrella doble en contraste de color. Esta estrella de magnitud 3.1 aparece de color amarillo con una compañera azul de magnitud 5.1.

La distancia entre las estrellas es de 34.3 segundos de arco, lo que las hace fáciles de separar con cualquier telescopio.

Cygnus X1.

Es una intensa fuente de rayos X, considerada como la primera prueba de la existencia de un agujero negro.

Se encuentra en la constelación del Cisne y está compuesta de una estrella visible que gira alrededor, de una compañera invisible perdiendo materia.

Se piensa que el agujero negro coincide precisamente con esta compañera invisible, la cual succiona en su vórtice gravitacional la materia de la estrella vecina, y que esta materia, calentándose y comprimiéndose, emite los rayos X observados.

Al igual que esta estrella, *Albireo*, que al ser observada con telescopio se comprueba que lo que brilla en el cielo no es una única estrella, si no que son dos; en radioterapia, el tratamiento que inicialmente puede ser planteado como un único problema, es rápidamente transformado en dos problemas, controlar la enfermedad con una probabilidad alta y tener una baja probabilidad de daño significativo a los tejidos sanos circundantes.

La separación entre las dos curvas es lo que conocemos como *INDICE TERAPEUTICO*: respuesta tumoral para un determinado nivel de daño al tejido sano.

Matemáticamente podemos expresarlo como la *Probabilidad de control Tumoral sin complicaciones (UTCP)*:

$$UTCP = TCP \prod_i (1 - NTCP_i)$$

Importante Recordar:

No existe una "**Dosis Tolerancia**" para las complicaciones de la radiación o una "**Dosis tumoricida**" para el control local tumoral que estén bien definidas.

La probabilidad de un efecto biológico aumenta de 0 a 100% a lo largo de un rango de dosis

Las características (**comorbilidades**) del paciente, tratamientos quirúrgicos y quimioterápicos y otras intervenciones pueden influir en la incidencia y severidad de las secuelas de la radioterapia.

En general no existe correlación entre los efectos precoces y tardíos para un mismo paciente. Sin embargo, pueden acontecer reacciones tardías como consecuencia de efectos precoces muy intensos.

En un mismo tejido, como la piel, podemos tener varios efectos de modo secuencial. Las células blanco o diana están bien identificadas para las respuestas precoces, no sucede lo mismo para las tardías.

Albire

¿PARA QUE SIRVE ALBIREO TARGET?

1.- Para analizar y comparar 2 planificaciones de un mismo paciente y decidir cual de ellas es superior en términos de UTCP (probabilidad de control tumoral sin complicaciones).

Este índice, también llamado FUNCIÓN OBJETIVO, se obtiene a partir de los histogramas dosis-volumen (HDV) del CTV y de los órganos a riesgo (OAR). Esto permite una valoración radiobiológica de las planificaciones de tratamiento radioterápico, que presentan una asociación más estrecha con el resultado clínico.

2.- Para calcular la Probabilidad de Control Tumoral (TCP) a partir de los HDV de los CTV's

3.- Para calcular la Probabilidad de Daño a Órganos de Riesgo (NTCP) a partir de los HDV de los OAR

4.- Para cálculo de Equivalencias entre tratamientos radioterápicos en términos de Dosis Biológica Equivalente, TCP y NTCP teóricos. Tiene en cuenta la dosis al tumor y a los órganos de riesgo.

5.- Para estudiar una compensación de tratamiento, mediante el modelo Lineal Cuadrático, tras una interrupción no programada. Permite el análisis modificando, dosis por fracción, número de fracciones al día, número de sesiones a la semana y sesiones totales.

6.- Permite gestionar una librería de parámetros titulares, tanto de tumores como de órganos de riesgo que son los que utiliza Albireo Target para los cálculos.

Estos cálculos se realizan combinando los datos físicos proporcionados por el usuario, o el sistema de planificación, con los datos biológicos (parámetros titulares) almacenados en la librería de Albireo Target.

7.- *****NUEVO***** Cálculo de la Dosis Uniforme Equivalente (EUD) (Niemierko) para tumores y para OAR a partir de los HDV diferenciales.

8.- *****NUEVO***** Se implementa una nueva Función Objetivo para la OPTIMIZACIÓN de planes IMRT basada en la EUD generalizada (19)

INTRODUCCIÓN

La radiobiología nos aporta las bases conceptuales de la radioterapia, nos muestra nuevas líneas de actuación contra la enfermedad oncológica; aporta los criterios para la selección de una dosis y su esquema terapéutico. También aspira a establecer nuevos esquemas basándose en las respuestas de los tejidos tumoral y sano de cada paciente concreto.

La radiobiología aplicada a la radioterapia oncológica tiene por otro lado algunos problemas tales como la incertidumbre de algunos de los parámetros utilizados y la 'credibilidad' de los modelos matemáticos para describir la realidad; sin embargo el futuro cada vez más cercano, incluso 'presente', es que la dependencia de la oncología radioterápica hacia esta rama del conocimiento será cada día mayor. El volumen de datos clínicos y de laboratorio de carácter cuantitativo que se van analizando y publicando se incrementa día a día, permitiendo profundizar y asentar nuestro conocimiento del problema.

El propósito de esta aplicación informática de distribución libre (Freeware) es principalmente animar al desarrollo y utilización de las planificaciones contemplando el "Bioefecto", teniéndola como una herramienta experimental que permita comparar sus resultados con las planificaciones estándar.

Sin embargo, simular virtualmente a un paciente mediante una representación tisular computerizada equivalente no es clínicamente muy seguro puesto que la respuesta de los tejidos a la radiación depende de otros muchos factores que en la actualidad no se tienen en cuenta a la hora de la planificación del tratamiento. Estos factores son, entre otros, la dependencia del volumen del órgano a la radiación, la organización estructural interna en subunidades funcionales de los órganos de riesgo o la densidad de células clonogénicas en los volúmenes tumorales.

Dado que, por ejemplo, la estimación de la probabilidad de daño se realiza implícita o explícitamente todos los días en nuestro trabajo, el futuro previsible es que todos los planes de tratamiento en radioterapia sean "juzgados" o valorados teniendo en cuenta estos índices biológicos.

Citando a Nahum^a en la *49th AAPM Annual Meeting, Minneapolis, 22-26 July 2007* los 'endpoints' que son realmente relevantes en radioterapia no son la 'distribución de dosis' sino la Probabilidad de Control Tumoral (TCP) y la Probabilidad de Complicación a Tejido Sano (NTCP).

Las razones por las que estos índices no son todavía de uso extendido esta principalmente en la no disponibilidad de sistemas informáticos de cálculo de uso clínico rutinario, así como de la incertidumbre, ya citada al principio, (y datos clínicos incompletos) en los valores de los parámetros tisulares tanto de órganos de riesgo como de tumores.

Existen aplicaciones informáticas que dan la posibilidad de estudiar el bioefecto tales como "BIOPLAN" de B. SANCHEZ-NIETO y A. E. NAHUM (16), o el "ADELAIDE BIOEFFECT PLANNING SYSTEM" de David Wigg et Al. Recientemente también existe software libre desarrollado en el lenguaje de programación MATLAB para el calculo de TCP y NTCP a partir de la EUD por GAY y NIEMIERKO(5)

^a Alan E. Nahum PhD. Physics Department. Clatterbridge Centre for Oncology. Bebington, Wirral Merseyside CH63 4JY UK

Existen artículos publicados ya clásicos que definen los parámetros tisulares tras observaciones empíricas, así como los modelos radiobiológicos (empíricos y teóricos) que ajustan (fit) y explican dichas observaciones. Autores como Fowler, Emami, Kallman, Lyman, Niemierko, Brahme, Kutcher, Burman, Goitein, Webb, Schultheiss, Nahum, Sanchez Nieto, Wigg han trabajado en este sentido desde hace tiempo.

Una manera de asentar y estandarizar dicho trabajo (en la medida de lo posible) y hacer feed-back positivo es estudiando y usando lo que estos autores han aportado a la comunidad científica paralelamente al desarrollo tecnológico e investigación biomédica que día a día nos descubren nuevos horizontes.

El hecho de que los órganos y tumores con diferentes radiosensibilidades se afecten de forma distinta para una distribución de dosis aplicada, muestra la necesidad de una evaluación basada en el 'bioefecto' de los planes de tratamiento.

En nuestro ánimo esta precisamente el poder estudiar y experimentar, para entender y conectar la radiobiología a la radioterapia clínica, aportando un método cuantitativo para realizar una estimación basada en los datos clínicos disponibles y algunas condiciones de dosis y volumen irradiado. Para ello hemos desarrollado esta aplicación, de forma que exista un equilibrio entre la "complicación matemática" de los modelos utilizados y la facilidad de uso clínico diario.

¡AVISO ¡

El riesgo potencial del uso y aplicación de los modelos radiobiológicos a la práctica clínica diaria es desconocido. Por esta razón se enfatiza que este programa informático es estrictamente una herramienta experimental para uso comparativo. Los autores no aceptan responsabilidad alguna de las decisiones de tratamientos que hayan sido tomadas basadas en el contenido y resultados aportados por este programa informático

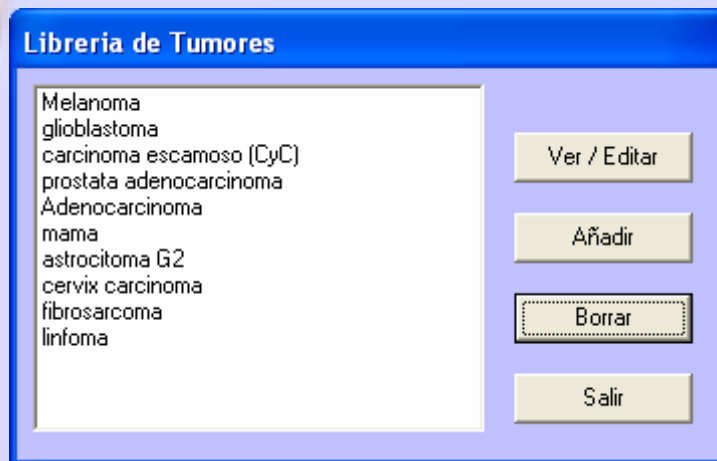
Aloire

GESTIÓN DE TEJIDOS

Con el "gestor de tejidos" es posible manipular de forma muy cómoda los tejidos implicados en los cálculos. Manejaremos dos tipos de tejidos:

Tejidos Tumoraes (TUMORES)

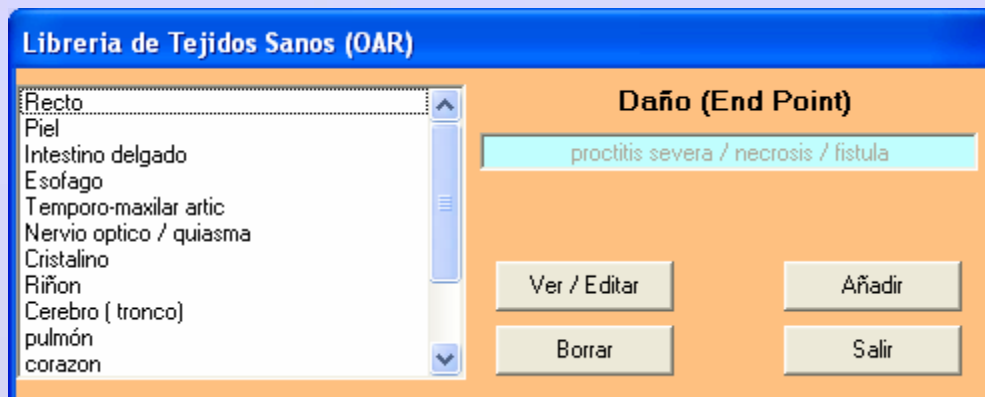
Tejidos Sanos. (ORGANOS A RIESGO)



Si seleccionamos TEJIDOS SANOS aparecerá una ventana donde tendremos los tejidos sanos clasificados por el registro "Nombre" y en orden temporal de acceso.

Se da el caso de que un mismo tejido sano (un mismo nombre) pueda ser objeto de estudio desde diferentes puntos de vista (diferentes "Daños" o "End Points").

Internamente cada uno de estos casos será tratado como un tejido independiente.



Separadamente se podrán añadir, editar y borrar tejidos de la librería, y personalizarla según interés. Se pueden borrar varios tejidos a la vez con seleccionándolos con la tecla 'Ctrl' o 'Shift' y pulsando el botón 'borrar'

Los TUMORES se van a caracterizar por los siguientes parámetros que se ven en la siguiente pantalla volcada del programa:

Parámetro	Valor
TUMOR	carcinoma escamoso (CyC)
Alfa (Gy-1)	0.36
Alfa/beta (Gy)	8.5
Desviacion Estandar en alfa(Gy-1)	0.22
Tiempo Medio de reparación (h)	4
N° Clonógenos/cm3	1.0E08
SF_2Gy	0.39
Tpot, Tiempo de Duplicación Potencial (días)	7
Teff, Tiempo de Duplicación Efectivo (días)	51
k (Gy/día)	0.275
Referencia Bibliográfica	Malaise et Al (1987)

Modo Edición

Aceptar

Cancelar

Cuando se añade o edita un tejido tumoral es necesario completar todos los registros salvo la "Referencia Bibliográfica" (que podrá quedar vacía) y aquellos campos que aparecen de otro color (que se completarán automáticamente con los demás registros). En los registros numéricos se usará el "." como separador decimal.

*****NUEVO***** se ha añadido un nuevo parámetro: SF₂, la fracción de supervivencia a 2 Gy, que nos sirve para el cálculo de la EUD original(11)

En la pantalla de los parámetros para los órganos de riesgo, también podremos asignar los valores de NTCP “aceptables” P_a y “críticos” P_c para cada uno de los OAR. Estos valores, serán utilizados para el cálculo de la Función Objetivo (UTCP) como ligaduras (Constraints) (ver más adelante).

Propiedades y Parámetros de los Tejidos Sanos (OAR)

ORGANO (tejido)

Daño (End Point)

Alfa (Gy-1) Beta (Gy-2)

Alfa/beta (Gy)

k (Gy/día)

Tiempo Medio de reparación (h)

n **Modelo Lyman**

m

D05 (Gy)

D50 (Gy)

Exponente de volumen específico del tejido

Referencia Bibliográfica

Modo Edición

Parámetros para UTCP

Condiciones de Ligadura (Constraints)

P_a P_c

Distinto de cero en tejidos de respuesta rápida (toxicidad aguda)

Valores de NTCP considerados “aceptable” y “crítico” para el OAR y un END POINT determinado (rango 0 – 1). Se determina por el ONCOLOGO RADIOTERAPICO

Cuando se añade o edita un tejido sano es necesario completar todos los registros salvo la "Referencia Bibliográfica" (que podrá quedar vacía) y aquellos campos que aparecen en color en otro color (que se completarán automáticamente con los demás registros). En los registros numéricos se usará el "." como separador decimal.

CÁLCULO DE ÍNDICES Y EQUIVALENCIAS BIOLÓGICAS EN RADIOTERAPIA EXTERNA



El programa permite el cálculo de los siguientes índices biológicos:

Dosis Biológica Equivalente (DBE). Modelo LQ

Dosis Uniforme Equivalente (EUD). Niemierko

Probabilidad de Control Tumoral (TCP)

Probabilidad de Daño a Tejido Sano (NTCP)

Probabilidad de Control sin Complicaciones (UTCP)

Para los cálculos de EUD, NTCP, TCP y UTCP se utilizan los HDV obtenidos de la dosimetría clínica.

También puede calcular TCP y NTCP teóricos basándose en un tamaño tumoral introducido y en las isodosis significativas que se aplique a cada tejido.

Es importante señalar que los HDV deben estar con las dosis y el volumen en valores absolutos (cGy / cm^3). El programa acepta, no obstante, tanto HDV Acumulativo (integral) como Diferencial, aunque internamente y para los cálculos trabaja con histogramas diferenciales. Automáticamente un HDV acumulativo lo pasa a diferencial.

FORMULACIÓN MATEMÁTICA UTILIZADA POR ALBIROE TARGET PARA EL CÁLCULO DE EQUIVALENCIAS BIOLOGICAS

El concepto de Dosis Biologica Equivalente

fue definido por Fowler (4)

La expresión del modelo lineal-cuadrático que se utiliza en esta aplicación informática es:

$$DBE = n \cdot d \cdot DMF \cdot \left(1 + \frac{d \cdot DMF}{\alpha/\beta} \cdot (1 + H_m) \right) - k \cdot T$$

donde:

n, es el n° de fracciones.

d, dosis/fracción (Gy). El rango de dosis/fracción esta establecido entre 1.5 y 6 Gy (Fowler, Wigg 2001)

DMF, es el factor modificante de dosis.

α/β (Gy).

H_m , factor de reparación incompleta.

k (Gy/día), factor de regeneración tisular. (Factor dosis / tiempo)

T (días), overall-time.

En esta aplicación se pueden controlar en tiempo real 'n', 'd', n°fracciones/día y n°días/semana.

Repoblación acelerada

No usamos el parámetro de repoblación acelerada (T_k) porque a la hora de los cálculos por interrupciones de tratamiento, el modelo presenta una discontinuidad para valores de T próximos a T_k ; de forma que se podría dar el caso de una misma DBE para distintos valores de T y si no se es conciente de ello, inducir a interpretaciones erróneas de los resultados.

Es necesario seleccionar un tejido TUMOR y un tejido crítico de interés (OAR), los DMF (factor modificante de dosis o isodosis de referencia) para cada uno de ellos, el día del comienzo del Tratamiento., los días hábiles a la semana, n° de fracciones, dosis/fracción (Gy) y n° fracciones/día.

En función de la elección tisular y del esquema de tratamiento se calcula la DBE para el tumor y para el tejido sano, así como el TCP y NTCP y UTCP teóricos.

Equivalencias Biológicas en RT externa

TUMOR: carcinoma escamoso (CyC) / prostata adenocarcinoma | ÓRGANO A RIESGO: Recto / pulmón

Daño: neumonitis Grado 2

Isodosi de Referencia: 100 | Isodosi de Referencia: 30

Deq 2 Gy	DBE (Gy)	DBE Ref.	Tamaño tumoral	DBE Ref.	DBE (Gy)	Deq 2 Gy
58.3	68.14	67.52	Estérico / Elipsoide	20.57	19.57	12.5
TCP	0.969	TCP Ref. 0.95	D (cm) 4	NTCP Ref. 0.006	NTCP 0.002	
			Nº Clonógenos 1.41E09			

UTCP: 0.967

Tto. Ref. 59.4 Gy en 45 días (33 fracciones / 1.8 Gy); 1 fracciones/día, 5 días/semana

Control de Variables

Nº fracciones: 38 | Nº fracciones/día: 2 | Separación entre fracciones (h): 6 | Día de Comienzo del Tto.: 19/02/2008

Dosis/fracción (Gy): 1.5 | Nº días/semana: 5

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

57 Gy en 25 días

Imprimir | Volver

Isodosi representativa del 'OAR'

DBE nueva pauta

Dosis de la nueva pauta

Cuadro de **control de variables** para establecer el tratamiento de referencia. Una vez fijado, se pueden manipular para obtener otra pauta equivalente en DBE, TCP, o NTCP.

Tratamientos hiperfraccionados

Para tratamientos hiperfraccionados el factor de reparación incompleta será no nulo y su valor se deriva de la siguiente expresión:

$$H_m(\theta) = \left(\frac{2 \cdot \theta}{m \cdot (1 - \theta)} \right) \cdot \left(m - \frac{1 - \theta^m}{1 - \theta} \right)$$

siendo 'm' el nº de fracciones/día,

$$\theta = e^{\left(-\ln 2 \cdot \frac{T_{fracciones}}{T_{reparación}} \right)}$$

$T_{\text{fracciones}}$ el tiempo entre fracciones del mismo día y $T_{\text{reparación}}$ el tiempo medio de reparación tisular.

Overall-time

El overall-time es el tiempo total del tratamiento en días, y para su cálculo se tiene en cuenta el día de inicio, el nº de fracciones/semana y que días hábiles conforman el esquema de cada caso concreto.

El concepto de TCP

se deriva de la idea de que el control clínico de un determinado tumor se produce cuando la supervivencia de las células clonogénicas del mismo se reduce a cero.

En función de esto la probabilidad del control tumoral se puede definir como:

$$TCP = e^{-M \cdot (FS)^N}$$

Donde 'M' es el nº de clonógenos, 'FS' la fracción celular de supervivencia y 'N' es el número de fracciones.

Aplicando el modelo lineal-cuadrático tendremos:

$$TCP = e^{-M \cdot e^{-\alpha \cdot DBE}}$$

Su valor estará comprendido entre 0 y 1.

Para el cálculo del nº de clonógenos partimos de la densidad clonogénica ' ρ ', del volumen tumoral ' V ', del tiempo de duplicación efectivo ' T_{dT} ' y del tiempo total del Tto. ' T ', de tal forma que:

$$M = \rho \cdot V \cdot 2^{\left(\frac{T}{T_{dT}}\right)} \cdot 0.3$$

Una hipótesis generalmente aceptada es la que asume que el nº total de células tumorales se sitúa en torno a 10^7 - 10^9 células/cm³, de las que sólo una parte (fracción de crecimiento tumoral) serían clonogénicas (Hall EJ: Radiobiology for the Radiologist. Chapter 12: Cell, tissue and tumor kinetics, pp 192-210. JB Lippincott, Philadelphia, 1994).

Este número se considera entre el 30-40%.

Para el cálculo del volumen tumoral se puede optar por un modelo esférico o por un modelo de elipsoide si definimos los tres diámetros.

El concepto de NTCP

Parte del intento de dañar lo menos posible al tejido sano implicado en el tratamiento. Sin perder el objetivo del control local de la enfermedad. Su valor estará comprendido entre 0 y 1.

En esta aplicación y para el **cálculo teórico** hemos usado el modelo de Schultheiss: (17)

$$NTCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TD_{50}}{n \cdot d \cdot DMF} \right)^{1/\phi}}$$

De la literatura podemos obtener la dosis para la que existe, a órgano completo, una probabilidad del 50% de daño a los 5 años(1, 3). No obstante este valor es función tanto del volumen de órgano implicado como de la dosis/fracción.

Si la dosis/fracción es distinta a 2Gy, para el cálculo del NTCP teórico obtenemos previamente la TD50 equivalente a un esquema de 2Gy.

$$TD_{50}^{dGy} = TD_{50}^{2Gy} \cdot \frac{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}}{1 + \frac{d \cdot DMF}{\alpha/\beta}}$$

La dependencia del NTCP con el volumen podemos estudiarla de manera más realista a partir de los histogramas.

Para el cálculo de NTCP a partir de histograma se parte del concepto de reducción del HDV que describimos más adelante.

CÁLCULO DE INDICES (NTCP, TCP) y EUD A PARTIR DE HDV

FORMATOS ADMITIDOS:

Esta aplicación permite cargar HDV en formato libre y en varios formatos de TPS comerciales.

En el directorio HDV de la aplicación existen diferentes ejemplos de HDV.

*****NUEVO***** Existen distintos formatos que se pueden pasar al programa.

En todos ellos [la dosis aparecerá en cGy y el volumen en cm³](#), de tal forma que la suma de todos los subvolúmenes sea 1. Los distintos formatos soportados son:

Nota: Los autores pueden incluir filtros para otros formatos de planificadores. Para ello, enviar un HDV a la dirección de contacto que figura en "Acerca de.." del programa y será incluido en la siguiente revisión.

Formato libre

ó de "DOS columnas (Dosis(cGy)/ Vol(cm³))", en dos columnas por línea.

En la 1ª columna aparece la dosis en cGy y en la 2ª el subvolumen en cm³, de tal forma que la suma de los sub-volúmenes sea el volumen total del órgano en estudio (HDV diferencial)

$$\sum_i v_i = V$$

Ejemplo:

0	0
1.10123	0
2.20246	0.15
3.30369	0.20
4.40492	0.14
5.50614	0.5
6.60737	0

Formato PCRT 5

De Técnicas Radiofísicas

Formato Eclipse

De Varian

Formato PINNACLE³

En la pagina WEB <http://www.albireotarget.com> se puede descargar un SCRIPT para exportar los DVH (autora del Script: Pilar Dorado. Radiofísica)

EXPORTAR DVH DESDE PINNACLE® v7.4

Para obtener los datos de los histogramas creados en Pinnacle®, utilizamos la herramienta de Scripts. La carpeta **SCRIPT_ExportarDVH** contiene los ficheros necesarios para generar ficheros de texto con los datos de dosis – volumen requeridos. Para un correcto funcionamiento de esta herramienta ha de tenerse en cuenta:

1.- Contenido de la carpeta.

Dentro de la carpeta **SCRIPT_ExportarDVH** encontramos tres ficheros de texto (#ExportarDVHs_dif.Script#, #exportandoROIs_dif.Script#, #exportandoPOINTS_dif.Script#) y una carpeta (Salida_diferencial).

2.- Instalación y ejecución.

La carpeta **SCRIPT_ExportarDVH** habrá de copiarse (¡descomprimida!) en el directorio **/home/p3rtp**

Para ejecutar el script, ya desde la aplicación, habrá de lanzarse –sólo- el fichero #ExportarDVHs_dif.Script# (desde el menú correspondiente de scripts que tiene Pinnacle®). Durante su ejecución, este fichero irá llamando al resto de los contenidos en la carpeta.

El script avisará cuando la ejecución haya finalizado y los ficheros de salida estén completos.

3.- Resultados.

Se generará, dentro de la carpeta **Salida_diferencial**, un fichero de texto por cada ROI activo que exista en los DVHs del plan del paciente (entendiéndose que volúmenes iguales en Trials diferentes constituyen diferentes ROIs), y cuyo nombre vendrá dado por la combinación ROI_Trial.dvh

Estos ficheros reproducirán, distribuidos en dos columnas, los valores de dosis (cGy) – volumen (cm³) de los histogramas diferenciales que Pinnacle® presenta en la ventana **TabularDVH**.

La carpeta **Salida_diferencial** se reseteará cada vez que se ejecute el script; esto es, se borrarán todos los ficheros *.dvh generados anteriormente. Por tanto, es necesario guardar en una ubicación diferente los ficheros que deseen conservarse.

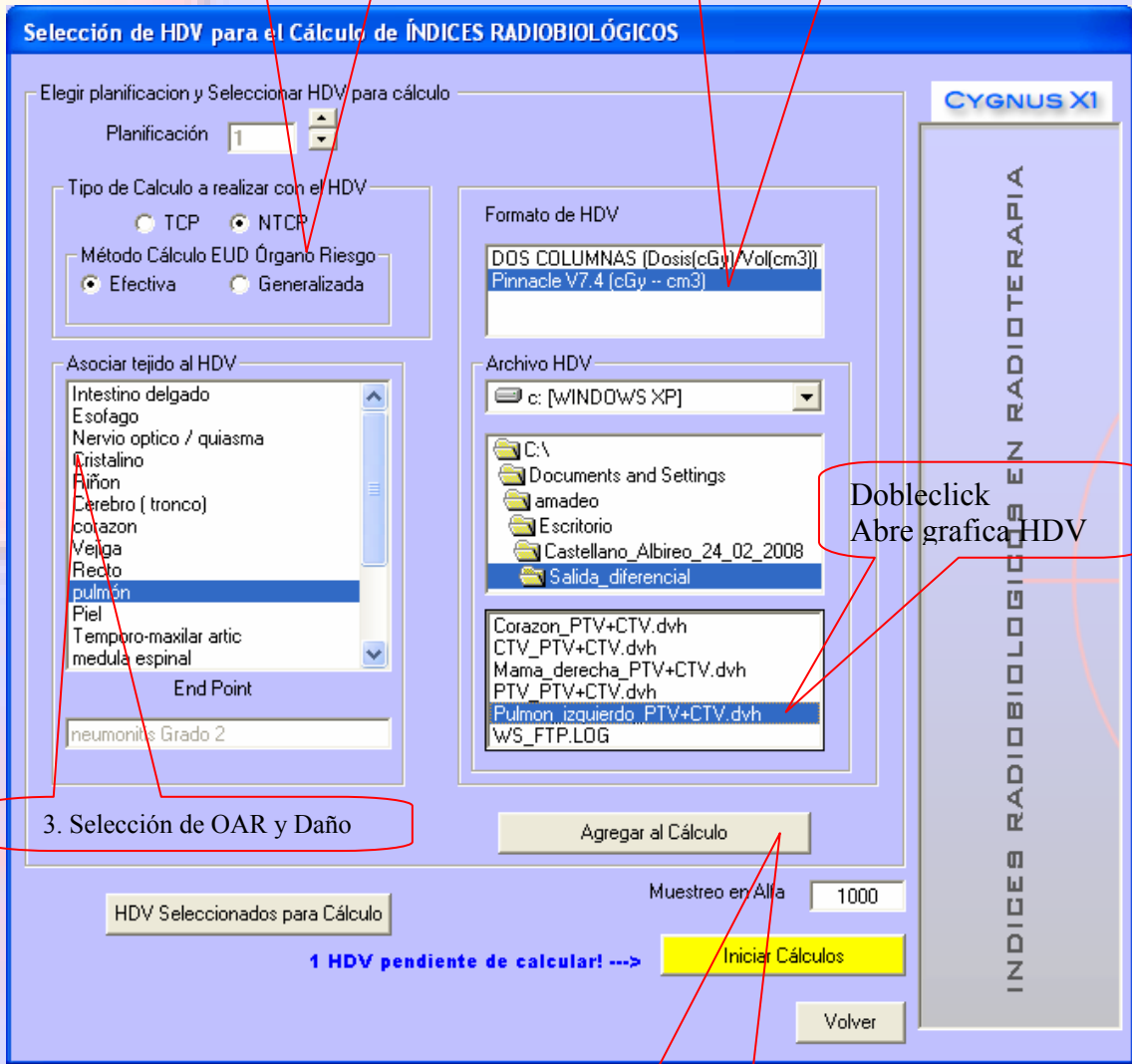
4.- Requerimientos de uso. **¡¡IMPORTANTE !!**

Es **imprescindible** saber que:

- No pueden existir nombres de ROIs ni Trials que contengan espacios en blanco.
- No han de utilizarse caracteres especiales (como, por ejemplo, los paréntesis) en los campos de First, Middle y Last Name en la creación del paciente, ni, en general, en cualquier campo de información relevante.
- Todo el ROI a evaluar debe estar incluido en la rejilla de cálculo. Si alguna fracción de ROI quedara fuera de la zona de cálculo, los datos obtenidos estarán falseados.

1. Selección la planificación y del índice a calcular. En este caso NTCP y formulación EUD

2. Selección del formato del HDV suministrado por los Planificadores comerciales

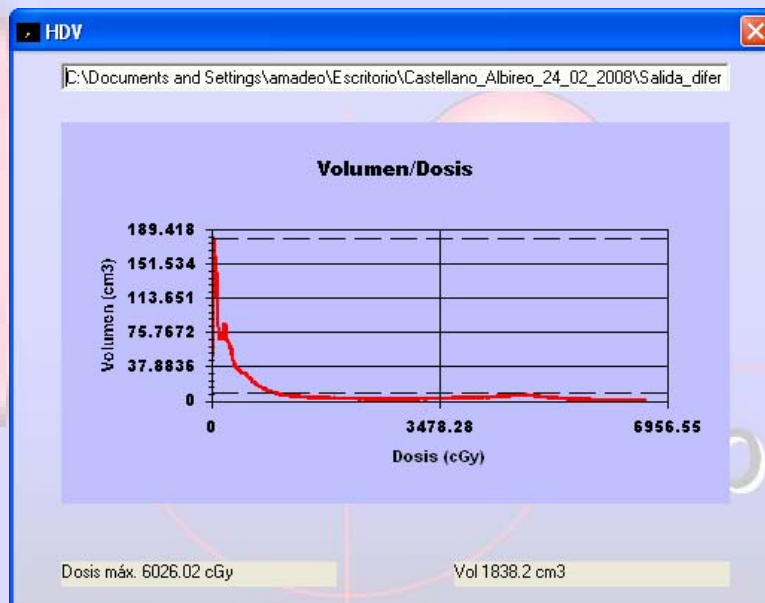


3. Selección de OAR y Daño

Dobleclick Abre grafica HDV

4. Pulsar para incluir el fichero HDV en los cálculos

Como vemos en la pantalla anterior del programa, previo al cálculo del NTCP es necesario seleccionar a que grupo de planificación (1 o 2) vamos a asignar el histograma; después deberemos seleccionar el tejido que se está evaluando, así como el fichero y el formato del histograma. Una vez seleccionado, pulsamos 'Agregar al Cálculo' y podemos continuar con otro HDV. Una vez terminemos de agregar los HDV de interés, pulsaremos 'Iniciar Cálculos' para obtener los resultados. En cualquier momento podremos listar los HDV pendientes de cálculo pulsando el botón correspondiente que aparece cuando hay al menos 1 HDV cargado. (Ver pantalla más abajo). También podemos ver su representación gráfica con doble-click sobre el.



Grafica de HDV diferencial de un pulmón

METODO DE REDUCCIÓN DE LOS HDV

Los histogramas obtenidos de la planificación de un tratamiento radioterápico son NO HOMOGÉNEOS, es decir, la distribución de dosis en el volumen de interés no es uniforme. Como la formulación para los cálculos asume que los volúmenes son uniformemente irradiados, se recurre al método de reducir un HDV a uno equivalente uniforme en la distribución de la dosis.

La reducción del histograma dosis volumen se realiza en Albireo Target mediante el método del "**volumen efectivo**" sugerido por Kutcher y Burman(7, 8).

Se estima un volumen efectivo, V_{eff} tal que, una dosis igual a la máxima distribuida uniformemente en ese volumen, produce el mismo efecto que la distribución real de dosis

Este método utiliza el HDV diferencial de un volumen de interés y se basa en asumir que cada subvolumen contribuye de forma independiente al NTCP. La contribución de cada subvolumen al riesgo total sigue la expresión:

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

donde la suma se realiza para cada "bin" de dosis del HDV diferencial, v_i es el subvolumen irradiado a la dosis D_i , D_{max} es la dosis máxima del histograma y 'n' es el parámetro del modelo de Lyman que tiene en cuenta la dependencia de la dosis de tolerancia con el volumen.

El volumen de referencia del órgano completo que se estudia, V_{ref} es igual a 1. El método reduce un HDV no uniforme a un HDV uniforme de dosis D_{max} para el volumen V_{eff} .

Cálculo de NTCP a partir del HDV

Una vez reducido el histograma diferencial se aplica el [Modelo de Lyman\(9\)](#) para el cálculo del NTCP a partir del volumen efectivo.

En este modelo la expresión gaussiana para NTCP sigue la función error:

$$NTCP(D,V) = NTCP(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \cdot \int_{-\infty}^t e^{-\left(\frac{x^2}{2}\right)} \cdot dx$$

Donde el límite superior de la integral es:

$$t = t(D,V) = \frac{D - TD_{50} \left(\frac{V}{V_{ref}} \right)}{m \cdot TD_{50} \left(\frac{V}{V_{ref}} \right)}$$

siendo 'm' otro parámetro del modelo de Lyman (la pendiente de la curva).

Con el volumen efectivo obtenido de la reducción del histograma se calcula el TD50 para ese volumen (Dosis para la que existirá una probabilidad del 50% de que ocurra daño para ese volumen), siguiendo la expresión:

$$TD_{50} \left(\frac{V}{V_{ref}} \right) = \frac{TD_{50}^{V_{ref}}}{\left(\frac{V}{V_{ref}} \right)^n}$$

Cálculo de TCP a partir del HDV

El TCP se calcula a partir de histograma obtenido del **CTV ó GTV**. ¡NO PTV!, al ser este un concepto geométrico y porque en la fórmula de cálculo se incluye una densidad clonogénica (por defecto 10^7 cell/cm^3) difícil de asumir en el margen existente entre el CTV y el PTV.

Aunque existen formulaciones basadas en una *función de densidad* que podrían resolvernos el problema asumiendo el margen del PTV, por ahora los autores no hemos querido complicar más los cálculos (¡por ahora!).

Sin embargo se deberán seguir las especificaciones ICRU-50,62 para que la distribución de dosis al PTV este comprendida entre el 95% y 107% de la dosis prescrita y así asegurarnos una buena cobertura del CTV.

Para el cálculo del TCP se utiliza el formulismo del modelo lineal-cuadrático:

$$TCP = e^{\left(-M \cdot e^{\left(-N \cdot (\alpha \cdot d + \beta \cdot d^2) \right)} \right)}$$

Se simula una heterogeneidad (dispersión) en la radiosensibilidad (α_i) celular tumoral mediante una ecuación que describe valores generados aleatoriamente simulando una distribución Gaussiana.

Esta heterogeneidad también puede ser asumida como poblacional (interpacientes) dado que no podemos asignar un valor concreto de alfa para un paciente individual porque no hemos determinado este parámetro y su variación intratumoral para el tumor que padece.

El número de veces que se muestrea es, en nuestro caso, y por defecto, de $K = 1000$

Este parámetro de muestro en alfa puede ser modificado en un rango que va desde el mínimo de 200 hasta un máximo de 5000.

$$\alpha_i = \alpha + \sigma \cdot (-1)^n \cdot \sqrt{(-2 \cdot \sqrt{2} \cdot \pi \cdot \sigma \cdot \ln \text{semilla})}$$

Siendo 'n' un numero aleatorio cuyo valor es 0 ó 1 y 'semilla' un numero aleatorio entre 1 y el valor de corte que hace que:

$$\alpha \in \left[\bar{\alpha} \pm 3 \cdot \sigma \right]$$

Para cada uno de estos valores de α_i se evalúa un TCPj para el histograma según la expresión:

$$TCP_j = e^{-\rho \cdot v_j \cdot e^{-\alpha_j \cdot D_j \cdot \left(1 + \frac{D_j / \text{sesiones}}{\alpha / \beta}\right) - k \cdot T}}$$

Siendo ‘ ρ ’ la densidad clonogénica, v_j y D_j el volumen y la dosis de cada “bin” del histograma, ‘ k ’ el factor de repoblación tumoral y ‘ T ’ el overalltime.

La formula final para el cálculo que utiliza Albireo Target es:

$$TCP = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K \prod_{j=1}^{HDV} TCP_j$$

Donde el valor de K (muestreo en alfa) podemos seleccionarlo entre 200 y 5000.
El parámetro β quedará fijado de forma que el cociente α/β se mantenga constante.

Albireo

Calculo de la Dosis Uniforme Equivalente (EUD)

*****NUEVO***** Para el cálculo de la EUD se utiliza tanto la formula inicial de Niemierko(11) para el tumor como la formula generalizada desarrollada posteriormente por el mismo autor para incluir a los órganos de riesgo.

Para tumores la formula original (una de las expresiones posibles) es:

$$EUD(Gy) = \frac{D_{ref} \cdot \ln \left[\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (SF_2)^{D_i/D_{ref}} \right]}{\ln(SF_2)}$$

Donde SF_2 es la fracción de supervivencia tumoral a 2 Gy, y N es el número de puntos de cálculo de dosis (número de puntos del HDV diferencial). Esta definición fue derivada en base a la formulación mecanicista usando el modelo de supervivencia celular lineal cuadrático (LQ model)

En Albireo Target se usa la siguiente variante:

$$EUD = \frac{N_f}{D_{ref}} \cdot \left[-\frac{\alpha}{\beta} + \sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)^2 + 4 \cdot \frac{D_{ref}}{N_f} \cdot \left(\frac{\alpha}{\beta} + D_{ref}\right) \cdot \frac{\ln A}{\ln SF_2}} \right]$$

Donde N_f es número de fracciones y A es:

$$A = \frac{1}{V_{ref}} \cdot \sum_{i=1}^N v_i \cdot SF_2^{\left(\frac{D_i}{D_{ref}} \cdot \frac{\alpha/\beta + D_i/N_f}{\alpha/\beta + D_{ref}} \right)}$$

Más recientemente Niemierko(12) sugirió la forma fenomenologica de la EUD para tumores y tejidos normales:

$$EUD = \left(\frac{1}{N} \sum_i D_i^a \right)^{\frac{1}{a}} \quad [1]$$

Donde N es el número de Voxels en la estructura anatómica de interés, D_i es la dosis en el i^{th} voxel, y 'a' es el parámetro específico de tejido normal o tumoral que describe el efecto dosis-volumen.

Recordar que el parámetro 'a' y el parámetro 'n' de Lyman están relacionados, de forma que: $a=1/n$ para el caso de OAR.

Sin embargo el parámetro 'a' para tumores es negativo. Lo veremos más adelante

En AlbireoTarget usamos esta variante: (recordarnos que se trabaja con HDV's diferenciales).

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

Donde v_i y V_{total} están en cm^3 , d_i en cGy.

Otra variante disponible en el programa es usar los datos procedentes del HDV una vez aplicado el método de reducción a uno uniforme con un V_{eff} y D_{max}

$$EUD = D_{max} \cdot \left(V_{eff} \right)^{\frac{1}{a}}$$

NOTA

El programa permite calcular EUD aplicando estas 2 formulaciones. Comentar que una vez seleccionados todos los HDV y se pulse el botón de 'INICIAR CALCULOS' se aplicará la fórmula que en ese momento este seleccionada en la pantalla para todos los HDV, tanto para tumor como para OAR.

El parámetro 'a' en el cálculo gEUD

Como hemos dicho más arriba, 'a' es el parámetro específico tumoral o de tejido sano que describe el efecto Dosis-Volumen. La formulación [1] de la EUD representa una media generalizada de una distribución no homogénea.

Efectos del parámetro 'a' en la EUD	
$a = \infty$	$EUD = D_{max}$
$a = -\infty$	$EUD = D_{min}$
$a = 1$	$EUD = D_{media\ aritmetica}$
$a = 0$	$EUD = D_{media\ geometrica}$

El valor de 'a' puede ser determinado empíricamente por ajuste de los datos de Dosis-Volumen publicados, vease Emami et Al(3). Cuando estos no están disponibles, 'a' puede ser tratado como un parámetro libremente ajustable, cuyo valor se determina por ensayo y error hasta conseguir la mejor distribución de dosis.

En el caso del tumor, el parametro 'a' es típicamente *negativo*. Esto refleja el hecho de que para grandes valores negativos de 'a', la gEUD se aproxima a la dosis minima de una distribución no homogénea, lo cual es una propiedad de la media generalizada.

Por lo tanto, elegir un valor negativo de 'a' corresponde a una situación donde el control tumoral, de alguna manera, esta limitado por la dosis mínima al tumor. Esto va en la línea mecanicista del modelo, donde todas las células tumorales deben ser erradicadas para conseguir el control tumoral(15).

Cuando la gEUD se ha usado para la optimización de planes de IMRT, los valores típicos de 'a' han sido alrededor de -10 (13, 14, 19). En otros estudios, donde el valor de 'a' se ha estimado a partir de modelado radiobiologico ('a' como función de n , d_m , α , β y σ) ha resultado ser entre -25 y -22 (18).

Albire

Método de cálculo de EUD en el tumor

Selección del TUMOR

Botón para visualizar los ficheros HDV pendientes de calcular

Valor de K: Muestreo en Alfa para Cálculo de TCP

Tras pulsar el botón de 'agregar al cálculo' se nos pedirá el número de fracciones. (Solo para el TCP) y se podrá optar por un cálculo automático del Overall time, o introducirlo de forma manual, que nos podrá servir para comprobar la repercusión que tiene en el TCP un overall-time alargado por interrupciones [OPCIÓN A POSTERIORI]. Así mismo, si se ha optado por el cálculo de la EUD generalizada, nos pedirá el parámetro 'a' (que deberá ser negativo). Este parámetro como comentamos en otra parte anterior de este documento tiene un rango que puede ir entre -10 a -25 (lo más habitual).

Permite introducir los días reales que han sido necesarios para dar las fracciones programadas y calcular el TCP acorde con dicha circunstancia. (OPCIÓN A POSTERIORI)

Tiempo Total del Tratamiento y Modelo EUD G...

Numero de sesiones
(Se suponen 5 días/semana y 1 fracción/día)

33

Overalltime

Cálculo Automático a partir de las sesiones

Cálculo Manual

Parámetro "a" para EUD modelo Generalizado

a -10

Aceptar

Tiempo Total del Tratamiento y Modelo EUD G...

Numero de sesiones
(Se suponen 5 días/semana y 1 fracción/día)

33

Overalltime

Cálculo Automático a partir de las sesiones

Cálculo Manual días

Parámetro "a" para EUD modelo Generalizado

a -10

Aceptar

En cualquier momento podremos ver los HDV pendientes de cálculo pulsando el botón correspondiente que aparece cuando hay al menos 1 HDV cargado. Con el botón derecho del ratón o pulsando 'eliminar' podremos suprimir un HDV de los cálculos.

HDV Seleccionados

Tejido + End Point	Plan	Cálculo	Fichero
Adenocarcinoma	1	TCP	C:\Documen... 4_01_05\HDV\ACTV2.GRF
Recto II proctitis severa / necrosis / fistula	1	NTCP	C:\Documen... 05\HDV\RECTO2_2.GRF
Vejiga II contractura / ulceración	1	NTCP	C:\Documen... 05\HDV\vejiga2_1.grf
Adenocarcinoma	2	TCP	C:\Documen... 01_05\HDV\ACTV2_2.GRF
Recto II proctitis severa / necrosis / fistula	2	NTCP	C:\Documen... 05\HDV\RECTO2_2.GRF
Vejiga II contractura / ulceración	2	NTCP	C:\Documen... 05\HDV\vejiga2_2.grf

Aceptar Eliminar alguna elección

OPTIMIZACIÓN DE PLANES DE TRATAMIENTO

Cálculo de la función objetivo (UTCP)

En este apartado desarrollaremos los nuevos algoritmos matemáticos y rutinas de optimización incorporados, que fundamentalmente van dirigidas a la obtención de un valor (score) de la Función Objetivo (UTCP) para dos planes de tratamiento que compiten en un mismo paciente. De ese modo podremos elegir tras la evaluación, el plan de tratamiento con mayor puntuación, es decir el más optimizado.

La formula general en la que nos basamos para el cálculo del UTCP (Función objetivo) es la siguiente: (Schulthies and Orton, 1985)

$$UTCP = TCP \cdot \prod_i (1 - \omega_i \cdot NTCP_i)$$

Donde ω_i es el peso que se le da a cada órgano de riesgo.

Una de las Funciones Objetivo más importantes es la de Mohan(10) que incluye penalizaciones o ligaduras (Constraints) de tipo biológico. Mohan et Al sugieren que el peso es en sí mismo una función sofisticada de NTCP.

El peso va ligado a un valor que depende de un valor clínico de NTCP considerado "aceptable" P_a , o "crítico" P_c . Al valor de P_a se le asigna un coeficiente o score S_a .

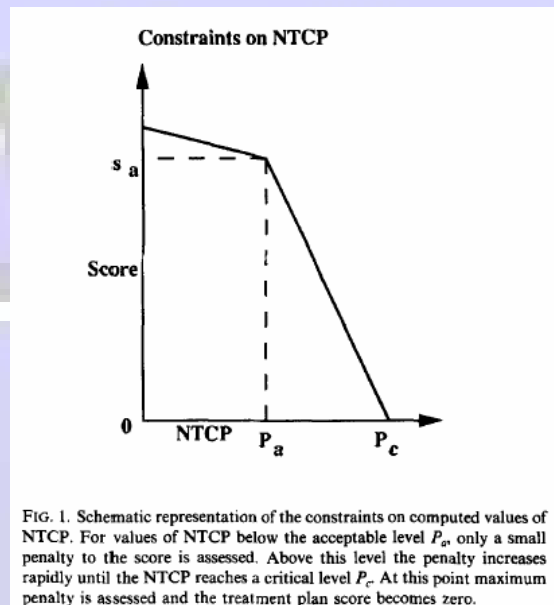


Figura 1 tomada de Mohan et Al (1992).

La formula entonces quedaría así:

$$F = TCP \cdot \prod_i C_i$$

Donde C_i tomará los siguientes valores:

$$C_i = 1 - (1 - s_a) \cdot \frac{NTCP}{P_a} \quad \text{Para } NTCP \leq P_a$$

$$C_i = s_a \cdot \frac{(P_c - NTCP)}{P_c - P_a} \quad \text{Para } P_a < NTCP < P_c$$

$$C_i = 0 \quad \text{para } NTCP > P_c$$

Esta aproximación al problema, asigna una importancia relativa o gravedad a cada daño tisular (End points).

La gravedad de cada complicación es una función no lineal del mismo NTCP.

Los valores aceptables y críticos de NTCP para cada órgano de riesgo quedan a criterio del médico especialista en oncología radioterápica.

En nuestro programa, estos valores se pueden modificar en el formulario de “tejidos sanos (OAR)”.

La penalización para el valor “aceptable” (P_a) de NTCP es fija y es igual a un 20% ($S_a=0.8$)

Como vemos esto está en la línea de la Prescripción por objetivos priorizados que cumple con la ‘Optimización Pareto-eficiente’ (Vilfredo Pareto, 1848-1923).

Un plan de tratamiento Pareto-optimó es un plan en el que no podemos mejorar un aspecto (disminuir la dosis a un órgano de riesgo o su NTCP) sin comprometer algún otro aspecto (disminuir la dosis al tumor o su TCP).

Por consiguiente, si en un plan de tratamiento, algún NTCP calculado esta por encima del valor “crítico” prefijado, el valor de la función UTCP cae a cero.

Función objetivo basada en la EUD

Basado en el trabajo de *Wu, Mohan, Niemierko y Schmidt-Ullrich* (19) ya citado en este documento, hemos incorporado esta nueva funcionalidad que permite optimizar planes de IMRT basado en la Dosis Uniforme Equivalente.

Actualmente los sistemas de optimización en IMRT usan funciones objetivos basados en dosis o en dosis-volumen. Ni unas ni otras representan adecuadamente la respuesta (no lineal) de tumores o tejidos sanos a la dosis, especialmente para una distribución de dosis arbitrariamente inhomogénea.

Una ventaja de la EUD (definida en la forma generalizada) es su simplicidad. Tiene solamente un parámetro ajustable y fácilmente diferenciable, lo cual es importante para la optimización de IMRT. Además, el mismo formalismo es aplicable tanto a tumores como a OAR (órganos a riesgo).

La EUD mimetiza la respuesta biológica a la dosis más estrechamente que las relaciones dosis-volumen.

***nota** aunque la EUD es un híbrido entre la dosis física y la respuesta biológica, para propósitos prácticos, esta en el 'dominio' de la dosis, lo cual permite la especificación de su valor deseado en términos de Gray.*

La ***función objetivo*** es la siguiente:

$$F = \prod_j f_j$$

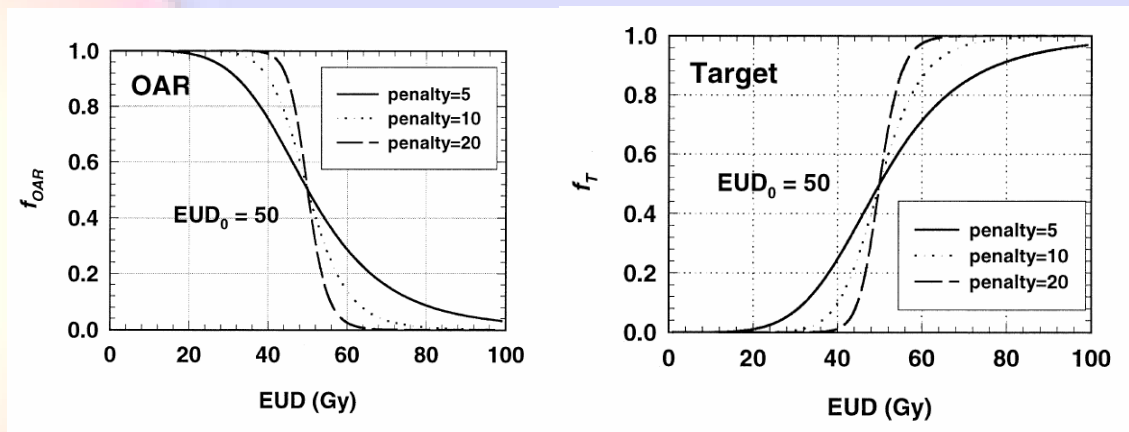
donde el componente f_j puede ser:

$$f_T = \frac{1}{1 + \left(\frac{EUD_0}{EUD}\right)^n}$$

para tumores, o

$$f_{OAR} = \frac{1}{1 + \left(\frac{EUD}{EUD_0}\right)^n}$$

para órganos a riesgo (OAR).



Estas graficas (tomadas de Wu, Mohan, Niemierko y Schmidt-Ullrich (19)) muestran los componentes de la función objetivo con varios penaltis o '*factor de importancia*' '*n*'

PARA TUMORES:

La EUD_0 es la dosis deseada (la dosis prescrita).

PARA OAR:

La EUD_0 es la maxima dosis uniforme tolerable que puede ser la TD_5 o la TD_{50} (Dosis que provocan el 5% o el 50% de probabilidad de complicación en un determinado organo de riesgo. Tablas de Emami)

***nota** En esta versión de albireotarget se usa por defecto la TD_5*

El parametro '*n*' es el peso o penalización que indica 'la importancia' del 'end point' específico. En este caso la **homogeneidad de la distribución de la dosis**.

En la Función Objetivo basada en Dosis y en Dosis-Volumen utilizada habitualmente en la optimización de planes IMRT se busca minimizar la función.

En este caso se busca lo contrario 'MAXIMIZAR' la función Objetivo (*F*).

Una de las cuestiones por resolver es que la función objetivo es insensible a los 'puntos calientes' dentro del Volumen Tumoral (Target) y por ello no es capaz de distinguir entre altos o moderados grados de inhomogeneidad de dosis. Aunque los 'puntos calientes' pueden ser considerados como beneficiosos en algunas situaciones clínicas, esto generalmente no es deseable.

Los autores citados resuelven este problema creando un '*OAR virtual*' a partir del 'Target' para proteger de estas 'altas dosis'.

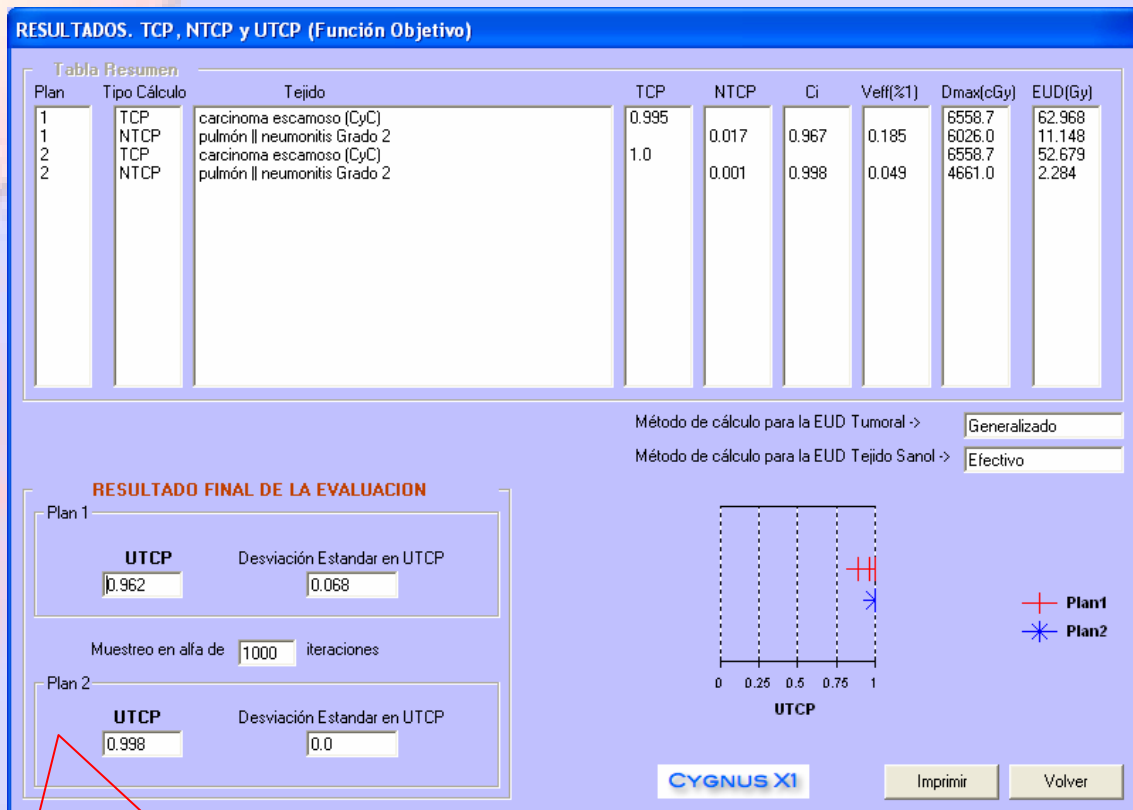
En resumen, con esto lo que intenta es proteger a los tejidos normales situados entre el volumen tumoral de esos posibles 'hot spots'. Hay que recordar que hasta la fecha no existen datos disponibles que puedan ser usados para determinar la EUD_0 de los 'tejidos normales embebidos' dentro del volumen tumoral.

***Nota** AlbireoTarget incorpora esta solución y para ello la EUD_0 de este tejido es un 7% más de la dosis prescrita (para cumplir ICRU50-62).*

RESULTADOS DE LOS CALCULOS CON ALBIREO TARGET

Resultados de Función Objetivo UTCP

Tras pulsar el botón de ‘Iniciar Cálculos’ el programa inicia el motor matemático y aplica la formulación descrita anteriormente y muestra esta pantalla resumen.



Resultado de la función. El plan 2 es mejor

En la primera columna se indica a que plan pertenece el HDV, en la segunda, el tipo de cálculo que se ha realizado (TCP, NTCP).

La tercera columna describe el tipo de tumor o tejido sano asociado con su daño específico.

La cuarta y quinta columna muestran el resultado de los índices biológicos calculados, así como el coeficiente de penalización para los NTCP ‘C_i’

NUEVO Se visualiza el Volumen efectivo calculado, la D_{max}, y la Dosis uniforme equivalente (EUD).

Se presenta finalmente el valor de UTCP para cada plan de tratamiento con su desviación estándar y una grafica para una mejor interpretación.

Se recuerda que el rango de valores para los INDICES RADIOBIOLÓGICOS (TCP, NTCP y UTCP) es de 0 a 1.

En caso de que no se incluya más que un plan o solo un histograma correspondiente a un CTV, los resultados de la función objetivo coincidirán con el TCP.

RESULTADOS. TCP, NTCP y UTCP (Función Objetivo)

Tabla Resumen

Plan	Tipo Cálculo	Tejido	TCP	NTCP	CI	Veff(%)	Dmax(cGy)	EUD(Gy)
1	TCP	carcinoma escamoso (CyC)	1.0				6558.7	43.985

Método de cálculo para la EUD Tumoral -> LQ
Método de cálculo para la EUD Tejido Sano ->

RESULTADO FINAL DE LA EVALUACION

Plan 1

UTCP: 1.0 Desviación Estandar en UTCP: 0.0

Muestreo en alfa de 1000 iteraciones

CYGNUS XI Imprimir Volver

Si el / los HDV's son solo de órganos a riesgo, entonces solo se tendrá en cuenta el resultado de los NTCP, porque el **UTCP será cero**, al no haberse calculado un TCP.

RESULTADOS. TCP, NTCP y UTCP (Función Objetivo)

Tabla Resumen

Plan	Tipo Cálculo	Tejido	TCP	NTCP	Ci	Veff(%)	Dmax(cGy)	EUD(Gy)
1	NTCP	pulmón II neumonitis Grado 2		0.017	0.967	0.185	6026.0	11.148

Valor de NTCP para el HDV asociado a un OAR
En este caso un 1.7%. Volumen efectivo del 18.5%

Método de cálculo para la EUD Tumoral ->

Método de cálculo para la EUD Tejido Sanal -> Efectivo

RESULTADO FINAL DE LA EVALUACION

Plan 1

UTCP: Desviación Estandar en UTCP:

Muestreo en alfa de iteraciones

CYGNUS XI Imprimir Volver

Función a cero por no haberse calculado un TCP

El **formato de impresión** permite obtener un informe donde quedan reflejados todo lo anteriormente citado, así como las Dosis máximas y el Volumen efectivo calculados para cada histograma de los OAR.

Por otro lado también se muestra la desviación estándar del TCP.

En hoja a parte se imprimen todos los parámetros titulares que se han utilizado para los cálculos y que están registrados en la librería de tejidos del programa.

FUNCIÓN OBJETIVO

Código de Estudio: 770584

Plan 1

UTCP: 0.998 Dev. Std.: 0.0

Muestreo en alfa: 1000

Plan 2

UTCP: 0.967 Dev. Std.: 0.0

Albireo Target
INDICES RADIOBIOLÓGICOS
EN RADIOTERAPIA

25/02/2008

Plan 1	HDV analizado	TCP	Dev. Std.	NTCP	Ci	Veff.	Dmáx.(Gy)	EUD(Gy)
	mama [C:\Documen...cia\PTV_PTV+CTV.dvh]	1.0	0.0				6558.7	62.621
	pulmón II neumonitis Grado 2 [C:\Documen... \Corazon_PTV+CTV.dvh]			0.001	0.998	0.049	4661.0	2.284

Plan 2	HDV analizado	TCP	Dev. Std.	NTCP	Ci	Veff.	Dmáx.(Gy)	EUD(Gy)
	mama [C:\Documen...cia\PTV_PTV+CTV.dvh]	1.0	0.0				6558.7	45.298
	pulmón II neumonitis Grado 2 [C:\Documen...zquierdo_PTV+CTV.dvh]			0.017	0.967	0.185	6026.0	11.148

Resultados Función Objetivo basada en la gEUD

Si volvemos a ver las formulas y gráficas para el calculo de los 'scores' f tanto del tumor como del 'OAR' descubrimos que el mejor 'score' para el tumor es una $f_T \geq 0.5$, que ocurre cuando la dosis prescrita (EUD_0) coincide con la EUD calculada del histograma. Sin embargo para los 'OAR' el f_{OAR} es mejor cuanto más cercano a 1 esté. Es decir cuando la EUD calculada del histograma sea más pequeña (recordamos que la EUD_0 para los OAR la hacemos coincidir con la TD_5 del órgano en cuestión). Dicho de otra manera que $EUD \ll EUD_0$ cuando el OAR esta bien protegido en el plan de tratamiento.

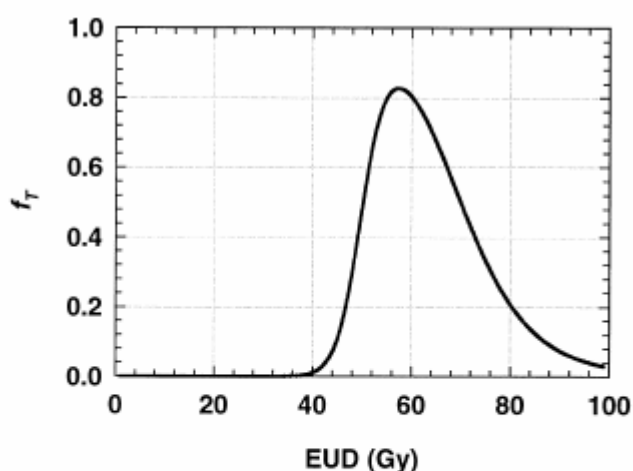


Fig. 6. Illustrative objective function for the target when it is also assumed to be an embedded "virtual" normal tissue to constrain hot spots. The objective function parameters for the illustrative example shown are $EUD_0 = 50$ Gy, $n = 20$ for the subscore component representing the volume as a tumor, and $EUD_0 = 70$ Gy, $n = 10$ for the subscore component representing the volume as an embedded normal tissue.

Esta gráfica tomada de Wu et al (ya citada en referencias) nos muestra el comportamiento de la función valorando al tumor y al 'OAR' virtual. Como se ve en el texto la función cae con una pendiente más suave porque el penalti ' n ' es menor para el 'OAR' virtual que para el tumor. Así mismo si la EUD_0 (prescrita) para el tumor es 50 Gy, podemos observar como el 'score' que se obtiene al 'seguir' la curva es 0.5. Sin embargo la función sigue subiendo por encima de 0.5 (dijimos que era insensible a los puntos calientes) hasta el momento en que entra en acción la función del 'OAR' virtual (que recordamos: tiene una dosis prescrita EUD_0 entre un 5 -7% más alta).

Luego todo lo que la función sube por encima de 0.5 es lo que se admite de inhomogeneidad en el volumen tumoral, a partir de lo cual se penaliza y la Función Objetivo disminuye su valor. (Insistimos en que en este caso se busca maximizar la Función).

La siguiente pantalla nos muestra los resultados para la función objetivo basado en la gEUD.

Parámetros en la Función Objetivo

Tejido Tumoral

Parámetro 'a' para EUD Tumoral	-10
(EUD ₀) Dosis prescrita (Gy)	60
Factor de importancia	20

Órgano Riesgo Virtual

Parámetro 'a' para EUD Tumoral	10
(EUD ₀) Dosis prescrita (Gy)	70
Factor de importancia	10

Aceptar

Parámetros en la Función Objetivo

Tejido Sano

'a'=1/n	1.00
(EUD ₀) D05 (Gy)	17.5
Factor de importancia	6

Aceptar

Si introducimos el HDV correspondiente al tumor, nos aparece la ventana de la izquierda para que ajustemos los parámetros.

'a' negativo

EUD₀ es nuestra Dosis prescrita

Factor de importancia o Penalti (más alto cuanto menos desviación sobre la dosis prescrita toleremos.

Así mismo se nos muestra los parámetros para el 'OAR' Virtual, donde como vemos 'a' es positivo, EUD₀ esta por encima de la dosis prescrita, y el penalti menor. Todo es modificable por el usuario.

Si introducimos el HDV correspondiente a un 'OAR' nos aparece la ventana de la derecha, donde solo tendremos que ponderar el factor de importancia, dado que los otros datos ya figuran en la base de datos interna del programa.

'a' positivo y calculado como el inverso del parámetro 'n' de Lyman

EUD₀ en este caso lo hacemos coincidir con la Dosis de Tolerancia 5% a 5 años aportada por Emami (TD_{5/5}).

Resultados. EUD (Función Objetivo).

Tabla Resumen

Plan	Tipo Cálculo	Tejido	EUD(Gy)	EUDo(Gy)	F. de importancia	'a'	f
1	T. Tumoral	carcinoma escamoso (CyC)	62.968	60	20	-10	0.724
1	T. Sano	pulmón neumonitis Grado 2	11.142	17.5	6	1	0.938
2	T. Tumoral	carcinoma escamoso (CyC)	62.968	60	20	-10	0.724
2	T. Sano	pulmón neumonitis Grado 2	2.261	17.5	6	1	1.00

RESULTADO FINAL DE LA EVALUACIÓN

Plan_1
F

Plan_2
F

CYGNUS XI


Imprimir

También podemos obtener el resultado para imprimir, de modo que el aspecto es el siguiente:

FUNCIÓN OBJETIVO

Código de Estudio 469905

25/02/2008



RESULTADO FINAL DE LA EVALUACIÓN

Plan_1
F

Plan_2
F

Plan 1

HDV analizado	EUD(Gy)	EUDo(Gy)	F. de importancia	'a'	f
carcinoma escamoso (CyC) (C:\Documen ... cia\CTV_PTV+CTV.dvh)	62.968	60	20	-10	0.724
pulmón neumonitis Grado 2 (C:\Documen ... zquierdo_PTV+CTV.dvh)	11.142	17.5	6	1	0.938

Plan 2

HDV analizado	EUD(Gy)	EUDo(Gy)	F. de importancia	'a'	f
carcinoma escamoso (CyC) (C:\Documen ... cia\CTV_PTV+CTV.dvh)	62.968	60	20	-10	0.724
pulmón neumonitis Grado 2 (C:\Documen ... \Corazon_PTV+CTV.dvh)	2.261	17.5	6	1	1.00

ESTUDIOS DE COMPENSACIÓN DE LAS INTERRUPTIONES DEL TRATAMIENTO

Cuando un tratamiento sufre una incidencia, la eficacia radiobiológica de éste se ve afectada y es necesario un estudio para, en el caso que sea necesario, modificar el esquema con el objetivo de minimizar los efectos de esa incidencia.

A modo de ejemplo, existen estudios clínicos(2) que refieren el efecto de la espera para iniciar radioterapia en tumores cerebrales (gliomas grado III/IV), resultando que el riesgo de muerte se incrementa en un 2% por cada día de retraso en el inicio de RT.

Generalmente los tumores crecen más lentamente antes de los tratamientos que durante o después de ellos. Entre los motivos se citan la peor oxigenación.

Tras una irradiación, un porcentaje elevado de células mueren, y las células que sobreviven lo hacen en unas condiciones de oxigenación y aporte nutricional mejoradas. Consecuencia de ello es el aumento en la Tasa de crecimiento de la fracción clonogénica del tumor, aunque existe un '*periodo de retraso*' debido a la lenta disminución del factor de pérdida celular(6).

Una buena referencia de la repercusión del retraso en inicio RT es la publicada por Wyatt et al.(20).

En esta aplicación se abordan dos tipos de incidencias:

Interrupciones durante el tratamiento.

Retrasos entre una fecha determinada y el inicio del Tratamiento.

Podremos evaluar un tumor y los OAR correspondientes implicados en el tratamiento para llegar a la mejor solución, esto es, DBE y/o TCP similar al inicialmente previsto para el tumor con una DBE y/o NTCP para los OAR no excesivamente mayor.

*Para los tejidos sanos de respuesta rápida (ej. Mucosas),
la interrupción favorece su recuperación;
pero para los tejidos sanos de respuesta lenta(ej. Subcutáneo),
responsables de las secuelas del tratamiento(ej. fibrosis),
la interrupción no mejorará el daño acumulado.
Es posible que el daño tardío pueda aparecer
a lo largo de toda la vida del paciente*

Borrar con el botón
derecho del ratón

Estudio de Compensación de la interrupción del tratamiento

Esquema Inicial Previsto

Tipo de Tumor	Tejidos Sanos Seleccionados (OAR)	Daño
glioblastoma <input type="button" value="Seleccionar"/> <input type="button" value="Ver Parámetros"/>	Nervio optico / quiasma Cerebro (tronco) <input type="button" value="Seleccionar"/>	Ceguera necrosis / infarto cerebral (3/3) <input type="button" value="Ver Parámetros"/>

Tamaño tumoral
 Estérico Elipsoide

D (cm)

Fecha Inicio Tratamiento

Nº fracciones Nº fracciones/día

Dosis/fracción (Gy) Nº días/semana

Días Tto. Semana

- Lunes
- Martes
- Miércoles
- Jueves
- Viernes
- Sábado
- Domingo

Incidencias

Intervalo entre diagnóstico e Inicio del Tto. (días) Primer día de interrupción Fecha continuación Tto.

Con este botón cambiamos la isodosis de cada órgano o tumor (ver más abajo)

Esquema del tratamiento inicialmente previsto

Pulsar para ver calendario y Seleccionar día

Intervalo entre una fecha determinada (diagnostico, cirugía, planificación, etc) y el inicio del tratamiento RT

Interrupciones durante el tratamiento

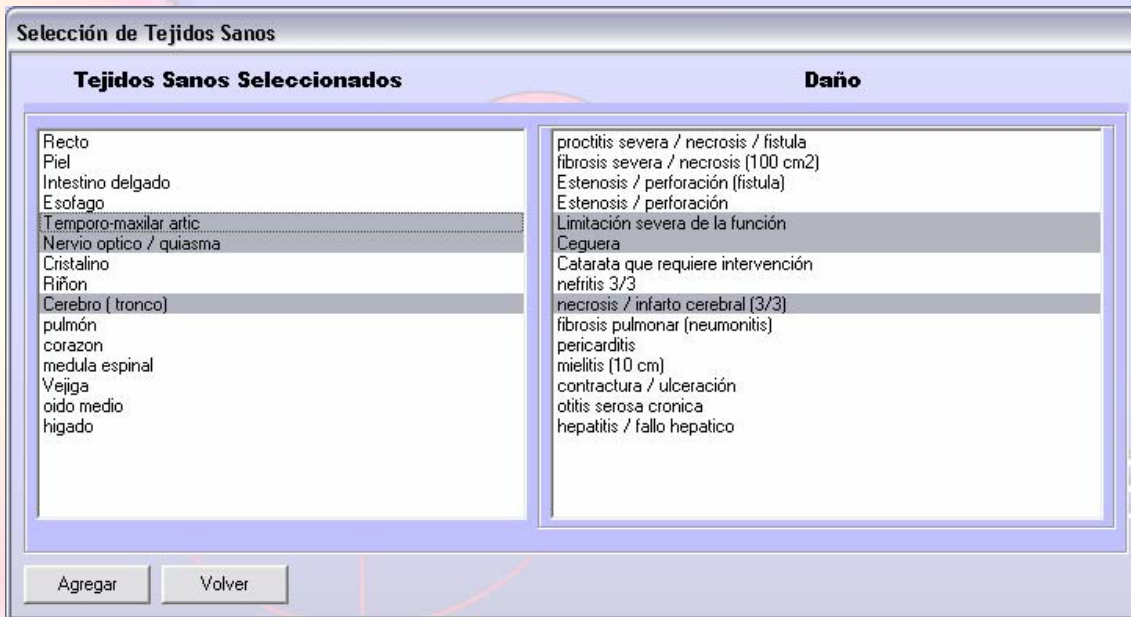
En las interrupciones, cada día de parada es contemplado por el modelo como penalización en la DBE tisular en 'k' Gy/día. (Tumores y tejidos de respuesta rápida que tienen un valor de 'k' ≠ 0).

Retraso entre diagnóstico (u otra fecha) e inicio tratamiento

En el retraso entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento se considera un crecimiento del volumen tumoral en un factor de:

$$2^{\frac{T_{parada}}{T_{eff}}}$$

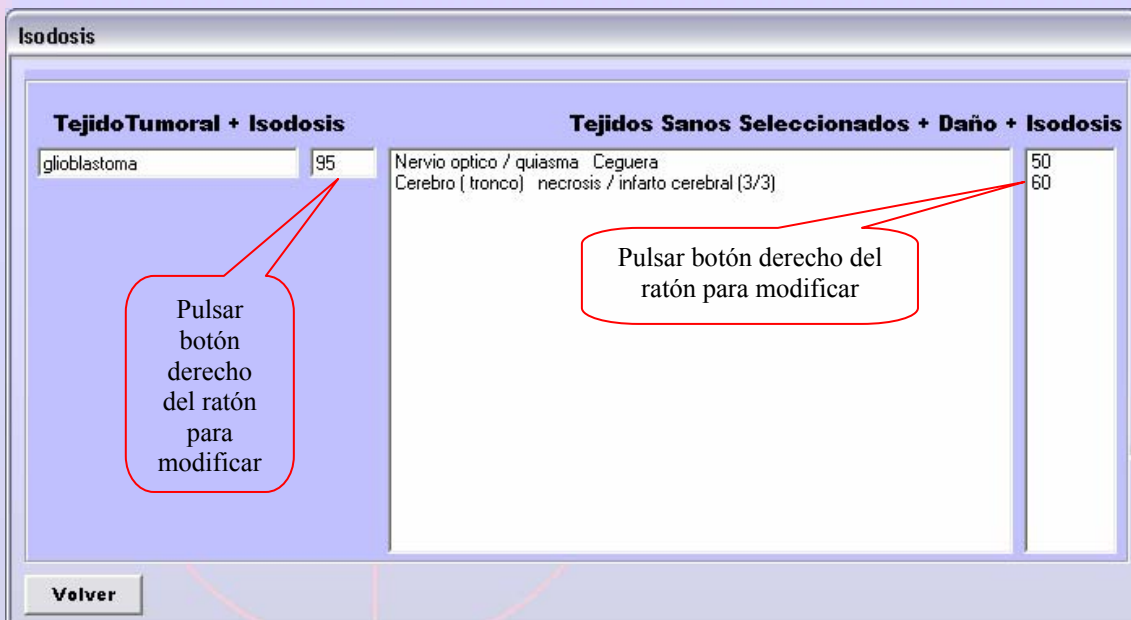
Con el botón de 'seleccionar' podremos acceder a esta pantalla de tejidos sanos donde con el ratón y el botón del teclado 'Ctrl' elegiremos los OAR de interés.



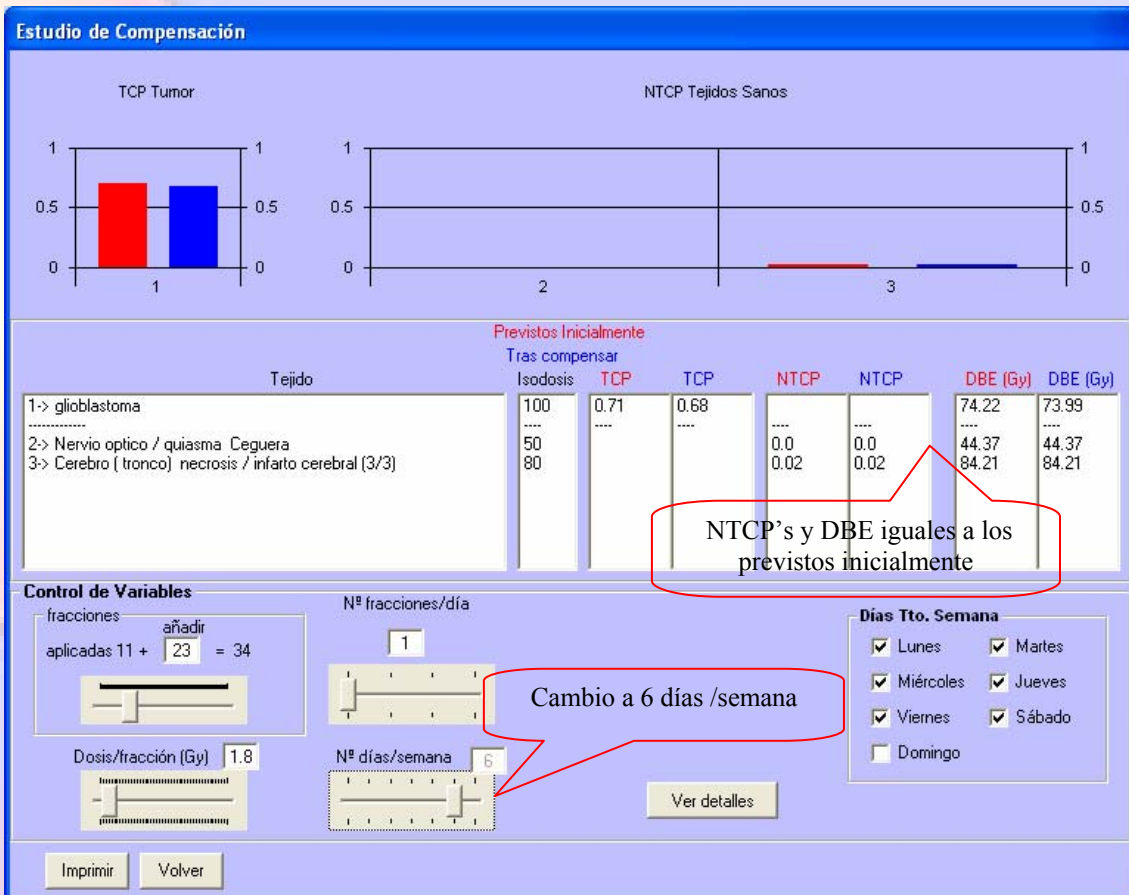
Desde la pantalla de isodosis podremos cambiar a la isodosis más significativa para cada volumen de interés.

Con el botón ‘Isodosis de referencia’ podremos asignar la isodosis más representativa en el tejido sano a tener en cuenta para la compensación.

Pulsaremos para ello el botón derecho del ratón sobre la columna de isodosis del tumor y/o del OAR.



Una vez que se termine de introducir los datos, pasaremos a la pantalla de evaluación de la compensación, pulsando el botón ‘aceptar’.



En este ejemplo (61.4 Gy) se ha optado por mantener las sesiones programadas (34 fracciones) y tratar 6 días en semana, lo que permite no incrementar el daño a tejidos sanos con un pequeño detrimento en los índices radiobiológicos del tumor.

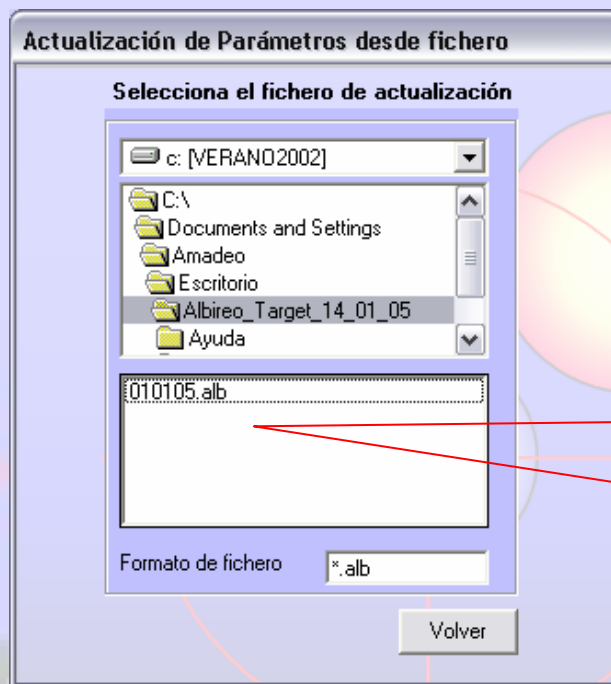
Aldoire

FUNCIONES DE MANTENIMIENTO DEL PROGRAMA

Actualización desde fichero

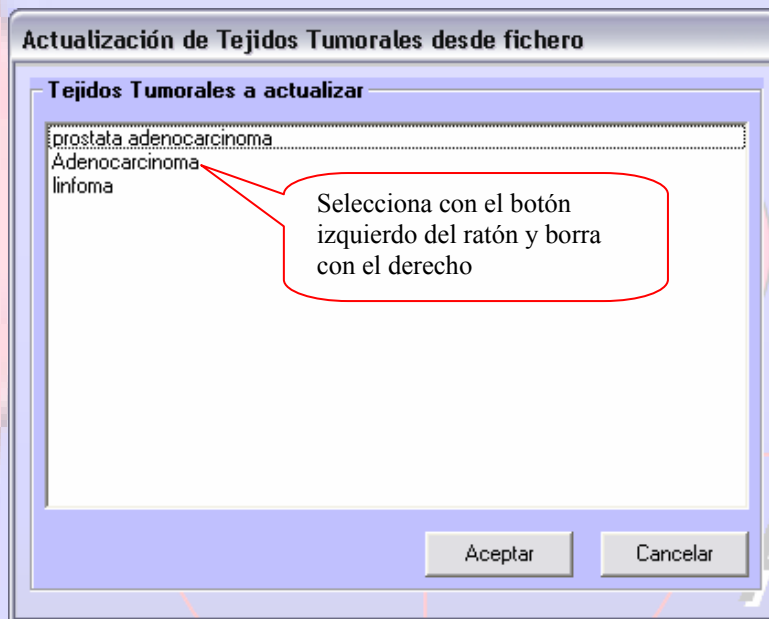
El programa Albireo Target permite la actualización de la base de datos de tejidos desde un fichero que se puede bajar desde las paginas webs donde se encuentra alojado el programa.

Una vez bajado el fichero de actualización se podrá incorporar desde la opción de ‘Actualizar desde fichero’ en el menú ‘Herramientas’.



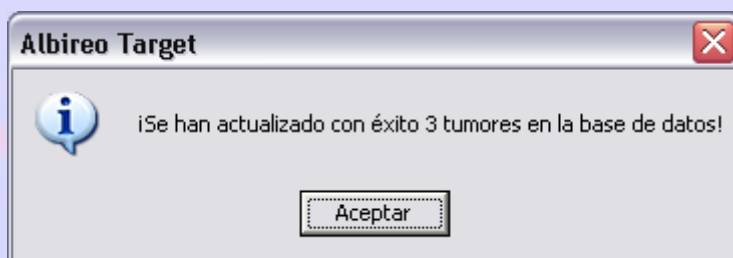
Fichero con los datos que se quieren actualizar en Albireo Target. Al pulsar se muestra el contenido

Al pulsar sobre el fichero aparece una pantalla con la referencia de los tejidos que contiene para actualizar o incorporar si no existen.

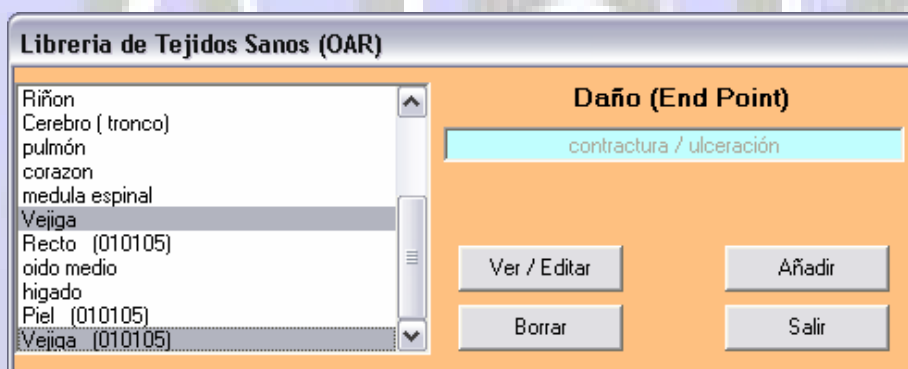


Se pueden seleccionar solo los tejidos que queramos, no siendo obligatorio incorporar todos los tejidos que contiene el fichero de actualización.

‘Aceptar’ cargará todos los tejidos a la base de datos principal de Albireo Target.

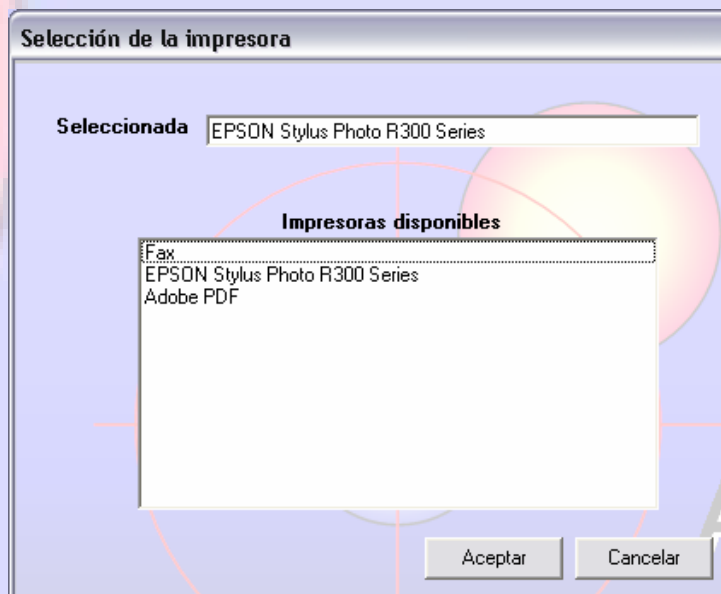


Una vez incorporados a la base principal, el programa muestra los tejidos nuevos con el añadido del fichero de forma que se pueden mantener o borrar tejidos y daños iguales con parámetros distintos en caso de que se desee.



Selección de impresora

La primera vez que se ejecuta el programa, este detecta todas las impresoras disponibles en el sistema y permitiendo elegir y cambiar para imprimir los resultados desde una de ellas desde el menú 'herramientas' y seleccionando 'impresoras'.



Tras pulsar sobre la impresora elegida aparecerá un mensaje de confirmación:



Albireo

BIBLIOGRAFIA SELECCIONADA

Webb S, Nahum AE. A model for calculating tumour control probability including the effects of inhomogeneous distributions of dose and and clonogenic cell density. *Phys Med Biol* 1993; 38: 653—666.

Niemierko A, Goitein M. Implementation of a model for estimating tumor control probability for an inhomogeneously irradiated tumor. *Radiother Oncol* 1993;29:140—147.

David R. Wigg. *Applied Radiobiology and Bioeffect Planning*. Medical Physics Publishing 2001.

Guirado D., Ciudad J., Sánchez-Reyes A., Sanjuanbenito W., Velázquez S. *Radiobiología Clínica*. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Física Médica.2003

Graham MV, Jain NL, Kahn MG, Drzymala RE, Purdy JA. Evaluation of an objective plan-evaluation model in the three dimensional treatment of nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Jan 15;34(2):469-74.

Martin A. Ebert. Viability of EUD and TCP concepts as reliable dose indicators. *Phys. Med. Biol.* 45 (2000); 441-457.

Albire

REFERENCIAS

1. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M (1991) Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:123-135
2. Do V, Gebiski V, Barton MB (2000) The effect of waiting for radiotherapy for grade III/IV gliomas. *Radiother Oncol* 57:131-136
3. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:109-122
4. Fowler JF (1989) The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 62:679-694
5. Gay HA, Niemierko A (2007) A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy. *Phys Med* 23:115-125
6. Jones B, Dale RG (1995) Cell loss factors and the linear-quadratic model. *Radiother Oncol* 37:136-139
7. Kutcher GJ, Burman C (1989) Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:1623-1630
8. Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, Goitein M, Mohan R (1991) Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:137-146
9. Lyman JT (1985) Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl* 8:S13-19
10. Mohan R, Mageras GS, Baldwin B, Brewster LJ, Kutcher GJ, Leibel S, Burman CM, Ling CC, Fuks Z (1992) Clinically relevant optimization of 3-D conformal treatments. *Med Phys* 19:933-944
11. Niemierko A (1997) Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 24:103-110
12. Niemierko A (1999) A generalized concept of equivalent uniform dose [EUD]. *Med Phys* 26
13. Olafsson A, Jeraj R, Wright SJ (2005) Optimization of intensity-modulated radiation therapy with biological objectives. *Phys Med Biol* 50:5357-5379
14. Park CS, Kim Y, Lee N, Bucci KM, Quivey JM, Verhey LJ, Xia P (2005) Method to account for dose fractionation in analysis of IMRT plans: modified equivalent uniform dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:925-932
15. Sanchez-Nieto B, Nahum AE (1999) The delta-TCP concept: a clinically useful measure of tumor control probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:369-380
16. Sanchez-Nieto B, Nahum AE (2000) BIOPLAN: software for the biological evaluation of. Radiotherapy treatment plans. *Med Dosim* 25:71-76
17. Schultheiss TE, Orton CG, Peck RA (1983) Models in radiotherapy: volume effects. *Med Phys* 10:410-415
18. Sovik A, Ovrum J, Olsen DR, Malinen E (2007) On the parameter describing the generalised equivalent uniform dose (gEUD) for tumours. *Phys Med* 23:100-106
19. Wu Q, Mohan R, Niemierko A, Schmidt-Ullrich R (2002) Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:224-235
20. RM Wyatt ,AH Beddoe and R G Dale. (2003). The effects of delays in radiotherapy treatment on tumour control. *Phys. Med.Biol.* 48 139–155.

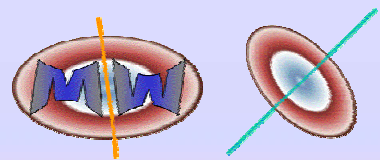
Copyright

Albireo 1.0® (2.0 marzo-2004) es una aplicación informática desarrollada en los Servicios de Radiofísica Hospitalaria y de Oncología Radioterápica del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga (España), y registrada por los autores y la Fundación Hospital Carlos Haya (M2550888-1)

De la versión de MARZO de 2008. ☼ Cygnus X1

José Macías. Radiofísico
Amadeo Wals. Oncólogo Radioterápico
Pilar Dorado. Radiofísica

<http://www.albireotarget.com>
albireotarget@gmail.com



Albireo