



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

---

---

POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS  
INSTITUTO DE FISICA

“CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE PLANEACIONES DE  
TRATAMIENTOS DE CÁNCER CON BRAQUITERAPIA DE ALTA  
TASA DE DOSIS”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)**

P R E S E N T A :

SANTIAGO OSCAR ANGELES ZARAGOZA

DIRECTOR DE TESIS: DR. ARNULFO MARTÍNEZ DÁVALOS

MIEMBRO DE COMITÉ TUTORAL: DRA. MARÍA ISABEL GAMBOA DE BUEN

MIEMBRO DE COMITÉ TUTORAL: DRA. MARÍA ADELA POITEVIN CHACÓN

MIEMBRO DE COMITÉ TUTORAL: DR. ARTURO MENCHACA ROCHA



posgrado en ciencias físicas  
u n a m

MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**La construcción de un camino se logra unificando esfuerzos y el mío lo estoy construyendo gracias a los esfuerzos conjuntados de:**

**Mis padres:** Teresa y Santiago (finado), Que me enseñaron a luchar en esta vida, anteponiendo la verdad y la honradez.

**Mi esposa:** Magdalena, quien además de ser mi pareja ideal, es mi amiga que me comprende y acompaña en los vaivenes de esta vida, simplemente es toda una mujer.

**Mis hijos:** César, Tonatiuh y Tonatzin, que me han acompañado en mi retorno académico, que han crecido mostrando fortaleza y enseñándome cosas visibles para muchos pero ocultas para mí. Estoy orgulloso de ellos.

**Mis hermanos:** Esther, Enrique, José Luis (finado), Benjamín, Lourdes y Marisela, que siempre me han apoyado y han mantenido su confianza en mi lucha.

**Mis sobrinos:** En su mayoría jóvenes, la vida es esplendorosa, vívanla y no dejen de luchar.

**Por convertirme en un tipo tres veces con suerte, muchas gracias,  
Universidad Nacional Autónoma de México.**

## **Agradecimientos**

Ofrezco mi más sincero agradecimiento a mi director de tesis, Dr. Arnulfo Martínez Dávalos por haber dirigido esta tesis y por haberme brindado su comprensión, su apoyo y su tiempo durante el desarrollo del presente trabajo.

A los integrantes que conformaron el comité sinodal: Dr. Arnulfo Martínez Dávalos, Dra. Mercedes Rodríguez Villafuerte, Dra. María Adela Poitevin Chacón, Dra. María Isabel Gamboa de Buen y M.C. Miguel Rodríguez Ponce, por sus consejos y por haber revisado y externado sus atinados comentarios tendientes a mejorar esta tesis.

Al comité tutorial: Dr. Arnulfo Martínez Dávalos, Dra. María Isabel Gamboa de Buen, Dra. María Adela Poitevin Chacón y Dr. Arturo Menchaca Rocha.

Al Instituto de Física, UNAM, y muy en especial a la Dra. María Esther Brandan Siqués por su comprensión, consejos y apoyo que me otorgó durante todos mis estudios de la maestría.

Al Instituto Nacional de Cancerología, en particular al Departamento de Física, perteneciente a la Subdirección de Radioterapia, por las facilidades brindadas para hacer uso del equipo e información necesarios en el desarrollo del presente trabajo.

A todos los profesores que compartieron sus conocimientos durante el desarrollo de mis estudios de la maestría.

A la Dra. María Isabel Gamboa, a la Dra. Mercedes Rodríguez, a la M.C. Ana Elena Buenfil, al M.C César Ruiz y al Ing. Fernando Iturbe, quienes siempre me apoyaron y mediante sus pláticas aportaron sus experiencias para capitalizarlas en el buen desarrollo de mis estudios.

Al M.C. Miguel Rodríguez Ponce por su amistad, comprensión, su tiempo, sus conocimientos que me brindó para llevar a buen término este trabajo.

A cada uno de mis compañeros de la maestría, Jazmín, Eurídice, Verónica, Miriam, Mariana, Olinca, Porfirio, Héctor A., Héctor G., Alejandro, Antonio, Flavio, Alfonso, y Marvín, que sin su apoyo me hubiese sentido como perdido en el desierto tratando de encontrar, lo oculto de lo evidente.

Al CONACYT y al proyecto PAPIIT IN109302 por el apoyo económico otorgado para la realización de mis estudios de maestría.

# Índice

<b>Introducción</b>	1
<b>Capítulo 1</b>	
<b>El cáncer de próstata</b>	
1.1 Anatomía de la próstata	5
1.2 Cáncer de próstata	6
1.3 Diagnóstico del cáncer de próstata	8
1.4 Clasificación del cáncer de próstata	9
1.5 Pronóstico	10
1.6 Braquiterapia de alta tasa de dosis para cáncer de próstata	11
1.7 Procedimiento para tratar cáncer de próstata con braquiterapia de alta tasa de dosis	13
<b>Capítulo 2</b>	
<b>Fundamentos físicos de braquiterapia</b>	
2.1 Magnitudes y unidades dosimétricas	18
2.2 Fuentes radiactivas empleadas en braquiterapia	20
2.3 Factores que influyen en la distribución de dosis de una fuente de braquiterapia	22
2.3.1 Ley del inverso cuadrado	23
2.3.2 Auto-absorción y dispersión	24
2.3.3 Atenuación y dispersión causadas por el medio	25
2.4 Formalismo TG – 43	27
<b>Capítulo 3</b>	
<b>Métodos, materiales y equipo</b>	
3.1 Definición de volúmenes	30
3.2 Evaluaciones de planeaciones de tratamientos	32
3.2.1 Dosis media periférica	32

3.2.2	Evaluación de dosis – contorno	32
3.2.3	Histogramas dosis-volumen	33
3.2.3.1	<i>HDV</i> diferencial	33
3.2.3.2	<i>HDV</i> integral	35
3.3	Indices de calidad	36
3.3.1	Indice de cobertura	36
3.3.2	Indice de conformalidad	37
3.3.3	Número de conformalidad	37
3.3.4	Indice de homogeneidad de dosis	38
3.3.5	Indice de uniformidad de dosis	38
3.3.6	Estructuras críticas	38
3.3.7	Resumen índices de calidad	39
3.4	Procedimiento para obtener los índices de calidad	40
3.5	Materiales y equipo	41

## **Capítulo 4**

### **Resultados**

4.1	Datos para cuantificar índices de calidad	47
4.2	Índices de calidad	50
4.3	Comparación de números de conformalidad	51
4.4	Índice de homogeneidad de dosis	53
4.5	Análisis de histogramas	55
4.6	Curvas de isodosis	55
4.7	Índices de calidad como función del número de catéteres implantados	59

## **Capítulo 5**

<b>Conclusiones</b>	63
---------------------	----

<b>Bibliografía</b>	67
---------------------	----

# Introducción

El cáncer de próstata, a nivel mundial, está adquiriendo una dimensión relevante desde el punto de vista sanitario, social y económico. Su manifestación clínica ocurre frecuentemente en varones cuya edad es mayor que 50 años y su repercusión, en lo que se refiere a la morbilidad y mortalidad, experimenta un aumento progresivo con la edad. Esta neoplasia representa la segunda causa de muerte después del cáncer de pulmón en hombres.

Hace 15 años sólo el 20% de los carcinomas prostáticos se diagnosticaban cuando el tumor estaba contenido dentro de la glándula en fase curable. El 80% restante presentaba invasión regional o metástasis. En la actualidad, gracias a la incorporación de nuevas tecnologías y el marcador sérico antígeno prostático específico (*PSA*, por sus siglas en inglés), el 75% de los carcinomas de próstata se diagnostica en estadios iniciales, conocidos como cáncer de próstata localizado.

En esta etapa, lo esencial es aumentar el control local de esta patología, mismo que mejora al aumentar la dosis administrada en el volumen blanco. Para ello existen varias opciones terapéuticas con alta tasa de curación, entre las cuales se puede mencionar la braquiterapia, que permite liberar una alta dosis en volúmenes pequeños con una rápida caída de la dosis fuera del volumen de interés. Esta técnica puede llevarse a cabo mediante implantes permanentes de semillas radiactivas, por ejemplo  $^{125}\text{I}$ , o bien mediante la aplicación de una radiación de alta tasa de dosis (*HDR*) a través de implantes temporales, generalmente con una fuente de  $^{192}\text{Ir}$ . Además, los resultados de este tipo de terapia se pueden optimizar logrando una mayor dosis en el volumen tumoral y una menor dosis en los tejidos circunvecinos (recto, vejiga,

uretra) y consecuentemente minimizar la ocurrencia de proctitis, cistitis y disfunción eréctil.

Para buscar tal optimización se realiza una planeación mediante un sistema teórico programado en computadora del tratamiento, la planeación puede ser evaluada mediante el estudio de diversos índices de calidad que se determinan con base en la información proporcionada por histogramas dosis-volumen. Éste es precisamente el objetivo del presente trabajo.

La evaluación de un determinado plan de tratamiento requiere el estudio de parámetros dosimétricos, tales como índice de cobertura, índice de homogeneidad de dosis, índice de uniformidad de dosis y número de conformalidad, ya que en una planeación ideal se supone que en el volumen blanco no existen gradientes de dosis. En este caso se tendría una distribución uniforme de la dosis dentro del volumen blanco, mientras que fuera de éste habría una caída abrupta de la dosis. Esto es, la distribución de dosis se igualaría o conformaría exactamente con el volumen blanco y la dosis en el tejido sano que rodea a dicho volumen sería prácticamente cero. Sin embargo, en la práctica, tales suposiciones rara vez se satisfacen, ya que en la mayoría de los casos el volumen blanco tiene una forma irregular. Además, la radiación dispersa tiene un efecto importante en la distribución de dosis. De aquí la necesidad de tener algún criterio dosimétrico cuya finalidad consista en valorar la calidad de las planeaciones de tratamientos, y que además permita seleccionar entre las posibles alternativas de tratamientos aquella que tome en cuenta de mejor manera el volumen blanco de planeación *PTV*, la distribución homogénea de dosis dentro de dicho volumen, el volumen que recibe una cantidad de dosis significativa en relación con la tolerancia del tejido normal, el volumen que recibe una dosis significativamente mayor que la dosis de referencia tanto en el interior como en el exterior del *PTV*, así como las estructuras y órganos críticos fuera de este volumen.



La idea fundamental para definir un parámetro dosimétrico que sirva como referencia para cuantificar la calidad de una planeación de tratamiento consiste en asignar a dicho parámetro el valor igual a la unidad para una distribución ideal de dosis, considerando una curva de isodosis prescrita que cubra exactamente el contorno del volumen blanco de planeación. Debido a limitaciones técnicas y físicas, es imposible lograr una planeación ideal, por lo que, para conocer qué tanto se aproxima una planeación real a una ideal se define un factor de correlación, el cual es el cociente entre un parámetro de la planeación real (por ejemplo, volumen o nivel de dosis) y el mismo parámetro de la planeación ideal. Este factor debe ser capaz de reflejar qué tan próxima está la planeación real de la planeación ideal.

Par alcanzar este objetivo se establecieron las siguientes metas:

- Seleccionar parámetros dosimétricos que puedan ser fácilmente cuantificables y entendibles para valorar la calidad de implantes intersticiales de braquiterapia con alta tasa de dosis.
- Cuantificar diferentes parámetros dosimétricos con base en los histogramas dosis-volumen de 18 casos clínicos de cáncer de próstata tratados con braquiterapia de alta tasa de dosis.

Para poder cumplir con estas metas, en el capítulo 1 de esta tesis se introducen algunas nociones relacionadas con la anatomía de la próstata, así como aspectos básicos para estudiar el cáncer en esta glándula masculina, y el protocolo que se utiliza en el Instituto Nacional de Cancerología para tratar este tipo de neoplasias. Los conceptos fundamentales de la física de radiaciones y dosimetría involucrados con el tratamiento de esta patología con braquiterapia de alta tasa de dosis se revisan en el capítulo 2, mientras que en el capítulo 3 se exponen los métodos y materiales utilizados durante el desarrollo del presente trabajo. En el capítulo 4 se presentan y analizan los resultados obtenidos del estudio de histogramas dosis-volumen e índices de calidad para evaluar planeaciones de tratamientos de cáncer de próstata con

braquiterapia de alta tasa de dosis. Finalmente en el capítulo 5 se establecen las conclusiones a las cuales se llegaron después de efectuar dicho análisis.

# Capítulo 1

## El cáncer de próstata

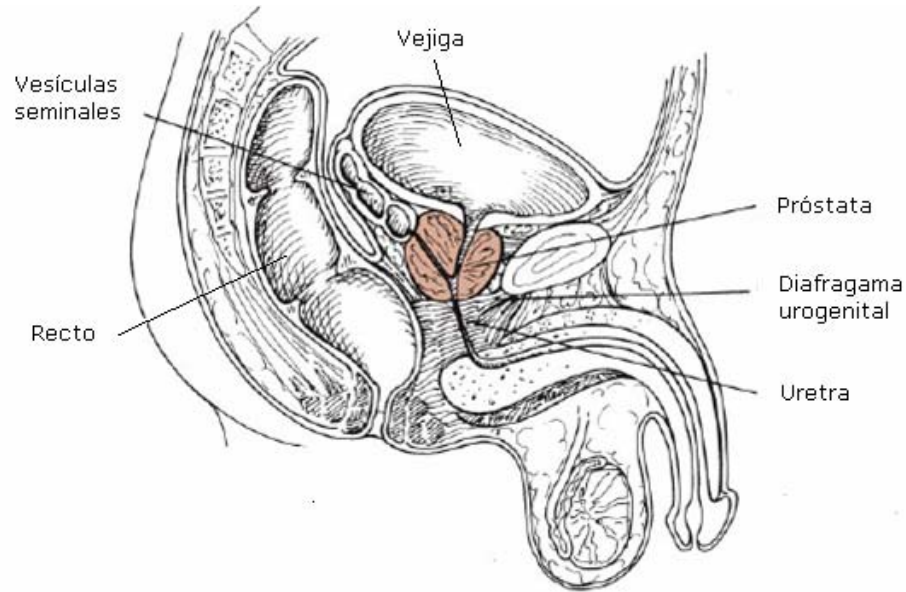
En este capítulo se presenta un esbozo de la estructura anatómica de la próstata y su ubicación en la región pélvica, así como una breve descripción de lo que es el cáncer en esta glándula, su diagnóstico, pronóstico y una técnica específica para su tratamiento, conocida como braquiterapia de alta tasa de dosis. Por último se describe el protocolo que se sigue en el Instituto Nacional de Cancerología para tratar el cáncer de próstata con alta tasa de dosis mediante el implante temporal de una fuente radiactiva de  $^{192}\text{Ir}$ .

### 1.1. Anatomía de la próstata

La próstata es una de las glándulas sexuales masculinas. Su función consiste en producir un líquido que se mezcla con los espermatozoides producidos en los testículos y con líquido procedente de las vesículas seminales para formar el semen.

La próstata se desarrolla a partir de células de la mucosa uretral que invaden la pared muscular de la uretra; consiste básicamente de estroma fibromuscular y tejido glandular. Es pequeña, y se le compara con una nuez por su forma, tamaño, color y consistencia. Está formada por una base, un vértice y cuatro lóbulos, dos laterales, uno anterior y uno posterior como se aprecia en la figura 1.1. El vértice se localiza en el plano inferior y se apoya en el músculo esfínter de la uretra, el lóbulo

anterior se apoya en la ampolla del recto, y es la región que se palpa durante la exploración digito rectal para detectar la posible presencia de cáncer en la próstata, [LO.88].



**Figura 1.1** Corte mediosagital de la pelvis. La próstata se encuentra detrás del pubis, entre el cuello de la vejiga (parte superior) y el diafragma urogenital (parte inferior).

## 1.2. Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más común en los hombres, después del cáncer de piel, y la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres, después del cáncer del pulmón.

A pesar de que la causa exacta de este tipo de carcinoma no se conoce, ciertos factores de riesgo se han vinculado a esta neoplasia:

- La edad es el factor principal de riesgo.

- La historia familiar también juega un papel importante y el riesgo es de dos a tres veces mayor que el promedio ordinario.
- La dieta es otro factor a considerar: los hombres que comen gran cantidad de grasa animal, especialmente de carne roja, son más propensos de contraer esta neoplasia que los hombres que comen menos grasa de este tipo.

La próstata normalmente empieza a crecer a partir de los 40 años de edad, de tal forma que a la edad comprendida entre los 50 y 60 años es muy común que se presente una próstata agrandada conocida como hipertrofia prostática, la cual es más frecuente que la próstata cancerosa. Sin embargo, los síntomas de ambas patologías son muy parecidos entre sí, por lo que se debe tener mucho cuidado en no confundirlas, pues ambas coinciden en el mismo grupo de riesgo por edad: los varones mayores de 50 años.

Los síntomas de estas dos patologías suelen consistir en:

- Orinar con frecuencia, especialmente durante la noche
- Incapacidad de orinar
- Dificultades al comenzar o terminar de orinar
- Flujo de orina débil o interrumpido
- Dolor o ardor al orinar
- Goteo al final de la micción
- Sangre en la orina o en el semen.
- Dolor durante la eyaculación.
- Dolor frecuente o rigidez en la parte baja de la espalda, caderas o parte superior de los muslos

En la mayoría de los casos, este tipo de neoplasia se localiza preferentemente en la zona periférica de la glándula prostática (55%-70%) y en la zona transicional (25%-50%); esta circunstancia facilita su eventual detección por examen dígito rectal, ya que los crecimientos en zonas centrales de la glándula son poco frecuentes ( $\leq 10\%$ )

### 1.3. Diagnóstico del cáncer de próstata

La detección y el tratamiento temprano del cáncer aumentan la probabilidad de curación, ya que esto permite prevenir su progresión y sus consecuentes daños biológicos. Hace 15 años, solamente el 20% de los carcinomas de próstata se diagnosticaba cuando el tumor estaba localizado dentro de la glándula y en fase curable. El 80% restante presentaba invasión regional o metástasis. En la actualidad el 75% de los carcinomas de próstata se diagnostica cuando no existe metástasis.

Uno de los mecanismos más eficientes para detectar este tipo de cáncer es a través del Antígeno Específico Prostático (*PSA*) el cual es una proteína producida principalmente por las células epiteliales de la próstata. La producción de esta proteína no tiende a aumentar cuando el cáncer está presente, sino que únicamente aumenta su salida hacia el torrente sanguíneo a través de los vasos y tejidos linfáticos que pasan por la próstata.

Gracias a estudios de *PSA* y a otros métodos de diagnóstico como el tacto rectal, la ecografía transrectal y la punción de próstata cada vez es mayor el número de pacientes con esta neoplasia que se diagnostica en su etapa inicial, conocida como cáncer de próstata localizado. En este estadio, lo esencial es aumentar el control local, para lo que existen diversas opciones terapéuticas con alta tasa de curación. Entre estas opciones se pueden mencionar las siguientes:

- Para administrar una dosis de radiación más alta a la glándula con menor afección a órganos críticos se utiliza radioterapia conformal 3D, radioterapia con intensidad modulada con escalación de dosis y braquiterapia. Ésta última puede ser mediante implantes permanentes con baja tasa de dosis, o mediante implantes temporales con alta tasa de dosis.

## 1.4 Clasificación del cáncer de próstata

La forma de crecimiento del cáncer y su ubicación exacta en el cuerpo son los factores importantes para seleccionar entre las diferentes opciones el tratamiento más adecuado. Para esto existen dos sistemas que permiten clasificar la etapa del cáncer prostático: clasificación *TNM* (tumor-ganglios-metástasis) y clasificación A, B, C, D, también conocida como Whitmore-Jewett [WW.01]

Tabla 1.1 Estadios del cáncer de próstata según el sistema *TNM*

Estadio	Características	Tratamiento
Localizado	T <sub>1</sub> No se presentan síntomas de cáncer. El tumor se encuentra solamente en la próstata El tumor se detecta de manera casual.	Cirugía radical Braquiterapia Radioterapia externa
	T <sub>2</sub> Las células tumorales se localizan en la próstata El tumor puede detectarse por tacto rectal Se verifica su existencia por biopsia	Cirugía radical Braquiterapia Radioterapia externa
Avanzado	T <sub>3</sub> Las células cancerosas se han diseminado fuera del volumen prostático hacia tejidos circundantes	Radioterapia externa
	T <sub>4</sub> Se presenta metástasis hacia los ganglios linfáticos, los cuales se encuentran cerca o lejos de la próstata, o bien, hacia los órganos o tejidos situados lejos de la próstata, tales como huesos, hígado o pulmones	Hormonoterapia

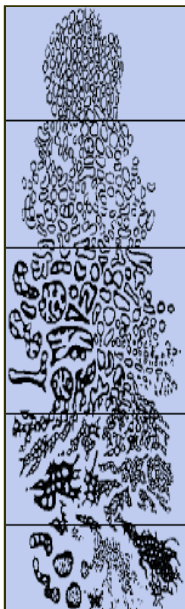
En la tabla 1.1 se aprecia la clasificación a la que se hace referencia en el presente trabajo. Se trata de un sistema internacional desarrollado por el Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer, se conoce como el sistema *TNM*, el cual toma en cuenta

el tamaño del tumor, el grado de diseminación a los ganglios linfáticos y la extensión de la diseminación a otras partes del cuerpo.

## 1.5 Pronóstico

El grado de diferenciación histológica del tumor es el mejor factor de pronóstico de la enfermedad. Gleason estableció una clasificación que abarca desde tumores bien diferenciados hasta tumores poco diferenciados.

Este sistema ayuda a describir el aspecto del tejido prostático canceroso y permite clasificar las células cancerosas prostáticas obtenidas mediante una biopsia con aguja. A las células del tejido prostático canceroso se les asigna un número entre 1 y 5, llamado grado Gleason, que se determina mediante la comparación microscópica del aspecto de las células del tejido prostático canceroso con respecto de las células de próstata normales, figura 1.2.



1.- Glándulas redondas simples, formando masas muy compactas y redondeadas, con bordes bien definidos.

2.- Glándulas redondas simples, formando masas poco compactas, vagas y redondeadas, con bordes poco compactos.

3.- Glándulas aisladas de tamaño medio con forma irregular, bordes mal definidos, no forman cadenas significativas.

4.- Glándulas grandes, medianas o pequeñas fusionadas en cadenas, se infiltran en las masas.

5.- No hay diferenciación glandular, células simples o nidos macizos de tumor con necrosis central. Adenocarcinoma anaplásico en capas irregulares.

**Figura 1.2** Aspecto microscópico durante evolución de células sanas (1) a células cancerosas (5).



Si las células cancerosas se asemejan mucho a las células sanas, se dice que están bien diferenciadas y se consideran células de grado 1 ó 2. Esto significa que las células cancerosas probablemente tendrán un comportamiento biológico relativamente parecido al normal y por ello pueden no ser agresivamente malignas.

El grado Gleason 3 es el grado más común; estas células cancerosas se consideran generalmente como moderadamente bien diferenciadas.

El grado Gleason 4 puede indicar el desarrollo de un tumor más avanzado. En este grado, se observa la primera perturbación y pérdida en la estructura del tejido normal de la glándula prostática.

Si las células presentan un aspecto bastante irregular y muy distinto al de las células normales de la próstata, entonces se consideran células muy mal diferenciadas, y se les asigna un grado Gleason igual a 5.

Debido a que el tejido del cáncer de próstata se compone de áreas con grados distintos se eligen los dos patrones celulares que ocurren más frecuentemente y se les asigna el grado Gleason correspondiente. Una vez asignados los dos grados, éstos se suman para determinar la puntuación Gleason cuyo valor resultante será un número entre 2 y 10. Cuánto más alta sea la puntuación, más agresivo es el cáncer [WW.01].

## **1.6 Braquiterapia de alta tasa de dosis para tratar cáncer de próstata**

La braquiterapia de alta tasa de dosis para tratar cáncer de próstata localizado consiste en la implantación de fuentes radiactivas selladas, generalmente de  $^{192}\text{Ir}$ , en un volumen confinado a esta glándula. La finalidad es administrar una alta dosis de radiación a corta distancia en una región delimitada radiológicamente al volumen tumoral; permite liberar de forma precisa una dosis alta en la próstata, con una

rápida caída de dosis en la uretra y en los tejidos periprostáticos (recto y vejiga), además de minimizar secuelas y complicaciones postratamiento. La implantación de la fuente radiactiva se realiza mediante agujas que son guiadas a través del periné por un sistema ecográfico transrectal hasta insertarse en el volumen tumoral (KA.03).

La braquiterapia de alta tasa de dosis usualmente se utiliza en combinación con hormonoterapia o con radioterapia externa. También puede utilizarse como tratamiento de rescate para aquellos casos en que el tumor ha recaído tras un tratamiento de radioterapia externa o de implantes permanentes.

La combinación de implantes temporales con radioterapia externa proporciona mejores resultados clínicos; con la braquiterapia de alta tasa de dosis se obtiene mayor conformación al optimizar la dosis, y se disminuye la toxicidad por la rápida caída de dosis, mientras que con la radioterapia externa es posible cubrir zonas ganglionares de riesgo. La braquiterapia de alta tasa de dosis como sobreimpresión (dosis de incremento) a radioterapia externa está recomendada en pacientes que:

- Tienen enfermedad localizada y clasificada entre los estadios T<sub>1</sub>-T<sub>3</sub>.
- Presentan cualquier valor de *PSA* sin evidencia de metástasis.
- Tienen cualquier grado de Gleason.
- Presentan invasión perineural, evidenciada por *TAC* (tomografía axial computarizada), *RM* (resonancia magnética) o biopsia.
- Han sido tratados previamente mediante radioterapia externa y/o implantes permanentes y presentan enfermedad recurrente (fallos locales).

En algunos casos, también se puede utilizar la braquiterapia de alta tasa de dosis como un tratamiento único, sin radioterapia externa ni hormonoterapia.

Con la braquiterapia de alta tasa de dosis se tienen las siguientes ventajas:

- Distribución homogénea de la dosis.

- Buena cobertura del volumen tumoral aún en casos donde exista invasión extracapsular o invasión del cuello vesicular.
- Protección a la radiación del personal médico y técnico, así como menor toxicidad al paciente.

## 1.7 Procedimiento para tratar cáncer de próstata con braquiterapia de alta tasa de dosis

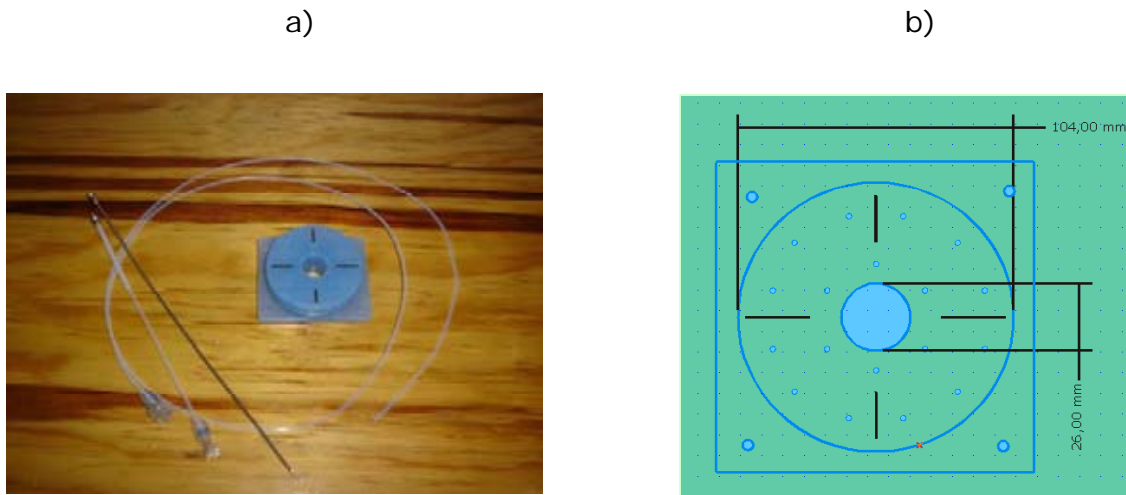
El procedimiento utilizado en el Instituto Nacional de Cancerología para tratar el cáncer de próstata con braquiterapia de alta tasa de dosis consta de los siguientes pasos:

- 1.- Al paciente se le aplica anestesia epidural y se coloca en posición de litotomía.
- 2.- Se prepara el transductor transrectal marca B&K Leopard, modelo 2001 (Figura 1.3) con un preservativo y gel para control ecográfico en tiempo real, evitando burbujas de aire.



**Figura 1.3** Transductor transrectal utilizado en braquiterapia para visualizar a través de imágenes de ultrasonido la próstata y estructuras de riesgo.

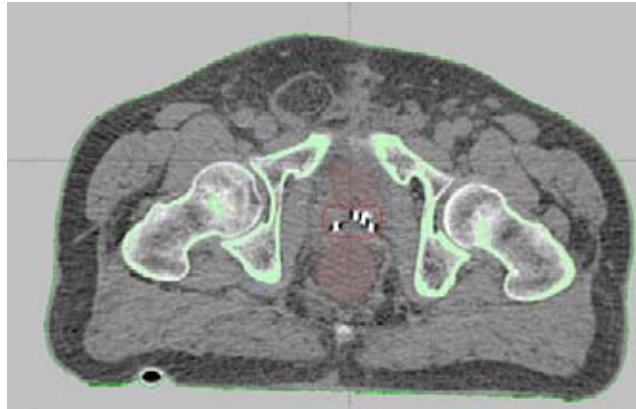
- 3.- El transductor se coloca en el recto para localizar la próstata y visualizar a través de ultrasonido la vejiga, vesículas seminales, uretra y pared del recto.
- 4.- Se inicia la inserción de las agujas con longitud aproximada de 20 cm en el periné, guiándose a través de un templete (gradilla, figura 1.4). Normalmente la primera aguja se implanta en la parte izquierda superior, más cercana al pubis, y se sutura el templete al periné para estabilizar el implante.



**Figura 1.4** a) Aguja, extensión, sonda y templete; utilizados en implantes de braquiterapia para tratar cáncer de próstata. b) Esquema del templete.

- 5.- El resto de las agujas se introducen de acuerdo al volumen prostático y disponibilidad de orificios en el templete (figura 1.4).
- 6.- Un catéter radio-opaco es colocado en la vejiga para facilitar el drenaje urinario y permitir la visualización de la uretra en imágenes tomográficas.
- 7.- El paciente se coloca en posición decúbito dorsal sobre una camilla y se traslada al servicio de tomografía.
- 8.- Se adquieren imágenes tomográficas de acuerdo al siguiente protocolo; desde la mitad del iliaco hasta el final del templete, con cortes de 2 mm de grosor y 3 mm de separación. Estas imágenes se utilizan para verificar la localización de las agujas previamente insertadas.
- 9.- Las imágenes *TAC* se transfieren vía DICOM al sistema de planeación.

- 10.- En las imágenes ya transferidas, el radio-oncólogo delinea el contorno de la próstata y órganos críticos, uretra, vejiga y recto, con la finalidad de obtener una distribución homogénea de dosis en el órgano de interés y dosis menores en tejidos sanos (figura 1.5).



**Figura 1.5** Corte axial adquirido mediante TAC, en la que el radio-oncólogo traza los contornos de la próstata y estructuras de riesgo

- 11.- El físico delimita las diferentes posiciones de la fuente radiactiva en cada una de las agujas insertadas y mediante la variación de los tiempos de permanencia de la fuente se obtienen curvas de isodosis superpuestas a las imágenes TAC. Por último, optimiza la planeación, analizando la distribución de dosis y los histogramas dosis-volumen para el *PTV* y los tejidos críticos. La dosis a la próstata es normalmente 5.5 o 6.5 Gy por sesión; a puntos específicos del recto y vejiga se les permite hasta un 80% de la dosis de prescripción.
- 12.- Una vez terminada la planeación, ésta es transferida a través de un disco a la computadora que está integrada al equipo de carga diferida de control remoto Varisource™ 200t, marca Varian (figura 1.6) el cual contiene a la fuente encapsulada de  $^{192}\text{I}$ .



**Figura 1.6** Equipo Varisource para braquiterapia de alta tasa de dosis, de carga diferida con control remoto.

- 13.- Se traslada al paciente a la sala de tratamiento, donde el extremo visible de la aguja se conecta a una extensión de longitud igual a 16 cm; el otro extremo de esta extensión se conecta a un tubo de transferencia que a su vez se conecta al equipo de carga diferida. Antes de iniciar el tratamiento, el propio sistema comprueba que todos los tubos estén correctamente conectados para que el tratamiento pueda realizarse sin inconvenientes. A partir de este momento el paciente está solo en la sala de tratamiento, pero permanece constantemente monitoreado a través de circuito cerrado de televisión e intercomunicador.

# Capítulo 2

## Fundamentos físicos de braquiterapia

La braquiterapia es una modalidad de la radioterapia en la cual se insertan dentro o cerca del tumor fuentes radiactivas encapsuladas que permiten entregar una alta dosis de radiación al volumen blanco. La inserción puede ser intersticial, intracavitaria o superficial. En la modalidad intersticial la fuente se inserta en el interior del tejido tumoral, en la intracavitaria la fuente se inserta en una cavidad corporal en las cercanías del tumor, mientras que en la superficial la fuente libera una distribución uniforme de dosis sobre la piel.

Durante la década de 1980 los avances de la tomografía axial computarizada (*TAC*) y de la ecografía transrectal (*ETR*) permitieron mejorar la uniformidad en la distribución de los catéteres colocados no quirúrgicamente en la glándula prostática. En épocas recientes ha aumentado el interés por el uso de la braquiterapia debido a la introducción de isótopos artificiales, el desarrollo de dispositivos de carga diferida que reducen la exposición del personal y dispositivos automáticos con control remoto que permiten liberar radiación controlada de fuentes de alta actividad, la incorporación de nuevos y sofisticados sistemas informáticos y programas de dosimetría que mejoran la técnica de implantación y la distribución de la dosis de irradiación.

## 2.1 Magnitudes y unidades dosimétricas

Los efectos de la radiación sobre los organismos vivos dependen de la forma y la cantidad de energía que la radiación deposite en los tejidos. La cantidad de energía depositada depende de las características del campo de radiación, y éste a su vez de las propiedades de la fuente que lo genera. Por lo tanto, es necesario conocer las magnitudes (y sus respectivas unidades) que permiten caracterizar cuantitativamente a la fuente radiactiva, al campo de radiación que ésta genera, y al resultado de la interacción de la radiación con la materia [IC.60].

**Kerma** (Kinetic energy released in the medium)  $K$ : Se define como la suma de toda la energía cinética inicial de las partículas cargadas liberadas por partículas no cargadas por elemento de masa de material. Esta energía incluye la energía cinética de los electrones Auger. Matemáticamente se expresa como

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} \quad [K] = \frac{J}{kg} = Gy \quad (2.1)$$

Donde  $dE_{tr}$  es la energía de las partículas no cargadas que es transferida como energía cinética a las partículas cargadas, y  $dm$  es el elemento de masa del material. De acuerdo con el análisis dimensional, el kerma se mide en unidades de energía, joule, por unidades de masa, kg, llamándose la unidad gray (Gy).

**Tasa de Kerma**,  $\dot{K}$ : es la razón de cambio del kerma con respecto al tiempo. Se calcula como el cociente entre  $dK$  y  $dt$ , donde  $dK$  es la variación de Kerma en el intervalo de tiempo  $dt$

$$\dot{K} = \frac{dK}{dt} \quad \left[ \dot{K} \right] = \frac{J}{kg \cdot s} = \frac{Gy}{s} \quad (2.2)$$



**Exposición,  $X$** : es una magnitud dosimétrica para radiación electromagnética ionizante, basada en la capacidad de la radiación para ionizar el aire. En términos matemáticos es el cociente entre  $dQ$  y  $dm$

$$X = \frac{dQ}{dm} \qquad [X] = \frac{C}{kg} \qquad (2.3)$$

donde  $dQ$  es el valor absoluto de la carga total de los iones de un signo producidos en aire cuando todos los electrones y positrones liberados o creados por fotones, en aire de masa  $dm$ , son completamente frenados en aire.  $dQ$  incluye la ionización producida por electrones Auger y no considera la ionización debida a fotones emitidos por procesos radiativos, como la radiación de frenado y fotones de fluorescencia.

**Tasa de exposición,  $\dot{X}$** : es la razón de cambio de la exposición con respecto a un intervalo de tiempo,  $dt$

$$\dot{X} = \frac{dX}{dt} \qquad [\dot{X}] = \frac{C}{kg \cdot s} \qquad (2.4)$$

**Dosis absorbida,  $D$** : en términos generales se define como la cantidad de energía de la radiación ionizante que es depositada en la unidad de masa del material irradiado. Se determina mediante la siguiente ecuación

$$D = \frac{d\bar{\varepsilon}}{dm} \qquad [D] = \frac{J}{kg} = Gy \qquad (2.5)$$

Donde  $d\bar{\varepsilon}$  es la energía promedio impartida por la radiación ionizante y  $dm$  es el elemento de masa del material irradiado.

**Tasa de dosis absorbida,  $\dot{D}$** : es la razón de cambio de la dosis absorbida en un intervalo de tiempo,  $dt$ .

$$\dot{D} = \frac{dD}{dt} \quad \left[ \dot{D} \right] = \frac{J}{kg \cdot s} = \frac{Gy}{s} \quad (2.6)$$

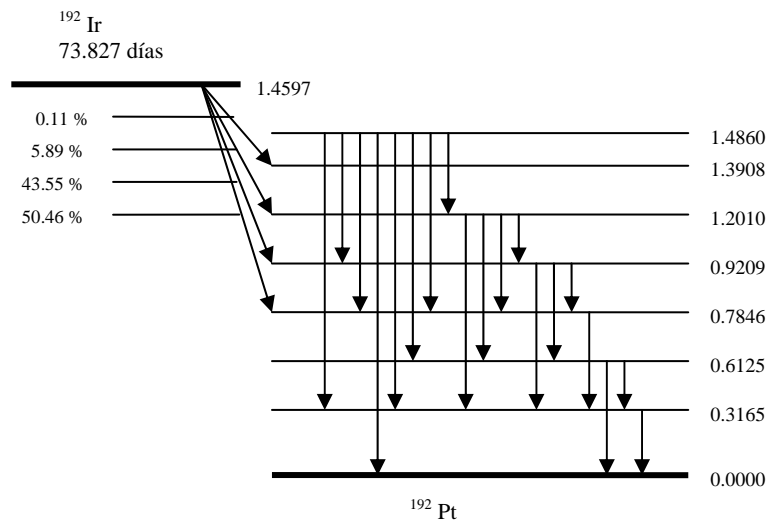
## 2.2 Fuentes radiactivas empleadas en braquiterapia

La utilidad clínica de cualquier radionúclido depende de factores físicos, químicos y económicos. Dentro de los aspectos físicos cabe mencionar la vida media, el tipo de radiación emitida, la energía de la radiación emitida y la actividad específica. Dentro de los factores químicos están la seguridad y toxicidad del radionúclido, y en el contexto económico se consideran los métodos de producción, los mecanismos de almacenaje y los medios de transporte. En la tabla 2.1 se indican las propiedades físicas de los principales radionúclidos utilizados actualmente en braquiterapia ya sea de alta o baja tasa de dosis.

Tabla 2.1 Propiedades físicas y uso de radionúclidos en braquiterapia

Elemento	Isótopo	Tipo de radiación	Energía (MeV)		Vida media	Aplicación Clínica
			Promedio	Máxima		
Cesio	<sup>137</sup> Cs	γ	0.662	0.662	30 años	Intersticial e intracavitaria de baja tasa de dosis
Iridio	<sup>192</sup> Ir	γ	0.380	1.060	73.8 días	Intersticial e intracavitaria de alta y baja tasa de dosis
Cobalto	<sup>60</sup> Co	γ	1.250	1.330	5.26 años	Intracavitaria HDR
Yodo	<sup>125</sup> I	γ	0.028	0.035	59.4 días	Permanente intersticial
Paladio	<sup>103</sup> Pd	γ	0.021	0.023	17 días	Permanente intersticial
Oro	<sup>198</sup> Au	γ	0.412	1.090	2.7 días	Permanente intersticial

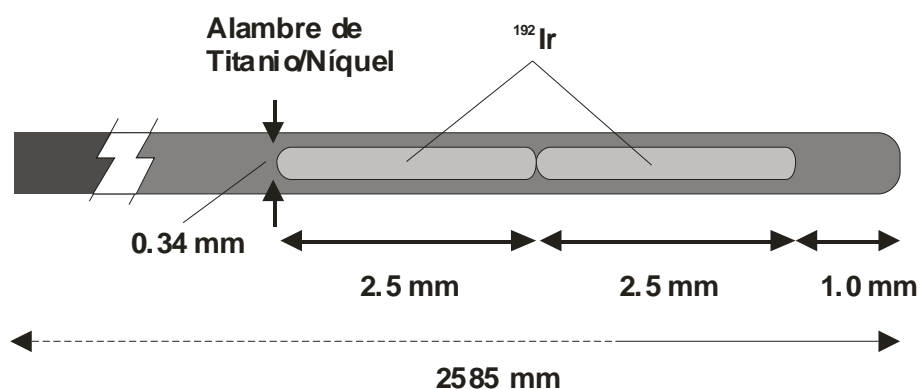
En braquiterapia de alta tasa de dosis, el  $^{192}\text{Ir}$  es el radionúclido óptimo, debido a su alta actividad específica. Este radionúclido se produce al bombardear el isótopo no radiactivo de  $^{191}\text{Ir}$  con neutrones térmicos en un reactor nuclear, y tiene un esquema complicado de emisión [WW.02]. Por decaimiento  $\beta^-$ , llega a varios estados excitados de  $^{192}\text{Pt}$  (95.13%), y por captura electrónica decae al estado base del  $^{192}\text{Os}$  (0.487%). Su esquema de decaimiento incluye rayos X característicos y rayos  $\gamma$  con una energía promedio de 0.38 MeV (figura 2.1).



**Figura 2.1** Esquema de decaimiento del  $^{192}\text{Ir}$

Las fuentes de  $^{192}\text{Ir}$  son aleaciones (30% de *Ir* y 70% de *Pt*), fabricadas en forma de alambres delgados y flexibles que pueden ser cortados a la longitud deseada. También se producen en cintas de nylon que contienen semillas de iridio de 3 mm de largo y 0.5 mm de diámetro, espaciadas 1 cm entre sus centros. Ambas presentaciones son usadas indistintamente en la técnica de carga diferida [KH.03]. El  $^{192}\text{Ir}$  tiene la desventaja de tener una vida media relativamente corta, de 73.8 días. Sin embargo, esta vida media es suficientemente larga comparada con el tiempo promedio que dura el tratamiento, así que las fuentes pueden ser usadas en implantes temporales.

Uno de los tipos de fuentes comercialmente disponibles es la varisource 2000<sup>1</sup> (vs 2000) HDR, la cual consiste de dos segmentos cilíndricos cuyo diámetro mide 0.34 mm y largo 2.5 mm, con extremos semiesféricos (figura 2.2) [AN.00]. Estos segmentos se fabrican con iridio metálico puro (densidad 22.42 g/cm<sup>3</sup>); dentro de éstos se encuentra el material radiactivo que está uniformemente distribuido. La fuente está encapsulada en un alambre de titanio/níquel (44.4%/55.6%) que mide aproximadamente 260 cm de largo y 0.59 mm de diámetro exterior; este encapsulado se extiende 1 mm más allá de la longitud del núcleo activo.



**Figura 2.2** Diagrama de la fuente varisource 2000<sup>t</sup> de <sup>192</sup>Ir usada en braquiterapia de alta tasa de dosis

### 2.3 Factores que influyen en la distribución de dosis de una fuente de braquiterapia

La radiación emitida por una fuente radiactiva encapsulada experimenta auto-absorción y dispersión en el material de encapsulado. Esto provoca que la radiación no abandone la fuente en forma isotrópica. Además, si la fuente se introduce en un medio dispersor, como el cuerpo humano, los fotones también son absorbidos y dispersados en el medio, produciendo variaciones en la distribución de dosis. Otros

<sup>1</sup> Varian Oncology Systems.

factores que también afectan la distribución de dosis son los efectos geométricos y de filtración en el material de encapsulado.

### 2.3.1 Ley del inverso cuadrado

Si se conoce el radionúclido y su actividad, así como la forma y dimensiones de la fuente, es posible calcular la fluencia de partículas o de energía [IC.60] y la tasa de exposición en el punto de interés. En el caso de una fuente puntual e isotrópica en un medio homogéneo, para calcular la tasa de fluencia de energía en el punto  $P(r, \theta)$  se considera una esfera de radio  $r$  centrada en el origen de coordenadas.

Si  $A$  es la actividad de la fuente y  $E$  es la energía de los fotones monoenergéticos, la tasa de fluencia de energía está dada por

$$\dot{\Psi}(r) = \frac{A E}{4\pi r^2} \quad (2.7)$$

donde,  $4\pi r^2$  representa el área de la esfera. A la actividad también se le llama intensidad de la fuente.

La tasa de kerma de colisión está dada como el producto de la fluencia de energía y el coeficiente másico de absorción de energía,  $\mu_{ab}$ , y puesto que la tasa de kerma de colisión es igual a la tasa de dosis bajo equilibrio de partícula cargada, entonces la tasa de dosis se puede escribir como

$$\dot{D} = \dot{\Psi}(r) \frac{\mu_{ab}}{\rho} = \frac{S E}{4\pi r^2} \frac{\mu_{ab}}{\rho} = c \frac{S}{r^2} \quad (2.8)$$

donde  $S$  representa la intensidad de la fuente. La constante  $c$  está relacionada con la tasa de dosis y se calcula de acuerdo a la siguiente ecuación

$$c = \frac{E \mu_{ab}}{4\pi \rho} \quad (2.9)$$

La ecuación 2.8 muestra que la tasa de dosis en cualquier punto localizado a una distancia radial  $r$ , debida a una fuente puntual e isotrópica en espacio libre es directamente proporcional a la intensidad de la fuente y sigue un comportamiento que es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia [RO.00].

### 2.3.2 Auto-absorción y dispersión

La fuente misma y el material del encapsulado reducen la dosis debido a la absorción y dispersión que experimentan los fotones primarios. Los fotones primarios que contribuyen a la dosis en puntos localizados cerca del eje longitudinal de la fuente atraviesan trayectorias mayores dentro del núcleo y el encapsulado que aquellos fotones que contribuyen a la dosis en puntos localizados sobre el eje transversal de la misma, a una distancia fija a partir del centro de la fuente. Debido a esto, sufren una mayor atenuación. La dosis cerca del eje longitudinal es normalmente menor que la que se deposita sobre el eje transversal. Este fenómeno se conoce como filtración oblicua y es la causa principal de anisotropía en la distribución de dosis en fuentes lineales. Dado que las fuentes de braquiterapia tienen simetría cilíndrica, la distribución de dosis también la tiene.

Por otra parte el encapsulado de la fuente es necesario, ya que evita la fuga del material radiactivo y absorbe radiación no penetrante que consiste de partículas  $\beta$  y fotones de baja energía. Si esta radiación no fuese filtrada incrementaría la dosis cerca de la superficie de la fuente sin aumentar el efecto terapéutico.

Suponiendo que los fotones que alcanzan al punto  $P(r)$  se atenúan exponencialmente en el material del encapsulado, cuyo grosor es  $d$  con un coeficiente lineal de atenuación efectivo<sup>2</sup>  $\mu'$ , la tasa de dosis a una distancia radial  $r$  desde el origen está dada por

---

<sup>2</sup> Considera la pérdida de fotones debido a la absorción y la producción de fotones dispersos en material.

$$\dot{D}(r) = \frac{c S}{r^2} e^{(-\mu' d)} \quad (2.10)$$

donde el término exponencial considera la presencia del encapsulado [RO.00].

### 2.3.3 Atenuación y dispersión causadas por el medio

El medio que rodea a la fuente provoca absorción y dispersión de fotones, lo cual afecta la distribución de dosis. La atenuación disminuye la intensidad del haz. Este efecto se compensa por la presencia de fotones dispersos que provienen de la interacción Compton que se lleva a cabo en otras regiones del medio. Este fenómeno se conoce como incremento (build-up) de fotones dispersos y aumenta la dosis en el punto de interés. La dispersión de fotones es la principal fuente de complejidad en el cálculo de la dosis para fuentes de braquiterapia.

La presencia del medio dispersor que rodea a la fuente puede ser considerada definiendo la siguiente función:

$$g(r) = \frac{\text{Dosis medida en agua}}{\text{Dosis espacio libre}} = B(\mu r) e^{(-\mu r)} \quad (2.11)$$

Donde  $\mu$  representa el coeficiente lineal de atenuación del agua y  $B(\mu r)$  es el término que representa el incremento.

La tasa de dosis producida por una fuente puntual real inmersa en un medio dispersor se calcula por

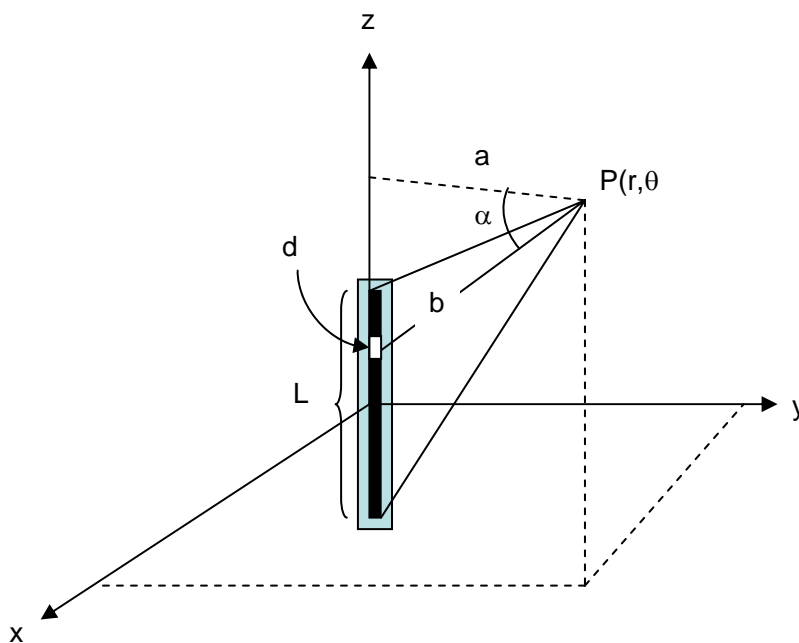
$$\dot{D}(r, \theta) = \frac{c S}{r^2} e^{(-\mu' d)} B(\mu d) e^{(-\mu r)} \quad (2.12)$$

Donde  $e^{(-\mu' d)}$  y  $B(\mu r) e^{(-\mu r)}$  toman en cuenta la atenuación y dispersión de fotones en el material del encapsulado y el medio circundante, respectivamente.

La tasa de dosis en un punto  $P(r, \theta)$  producida por una fuente lineal encapsulada e inmersa en un medio dispersor está dada por la siguiente expresión:

$$\dot{D}(r, \theta) = \frac{cS}{aL} \int_{\alpha_1}^{\alpha_2} e^{(-\mu' d / \cos \alpha)} B(\mu' a / \cos \alpha) e^{(-\mu a / \cos \alpha)} d\alpha \quad (2.13)$$

con  $a$  = distancia del punto P al eje longitudinal,  $L$  = longitud activa de la fuente, y  $\alpha$  = ángulo entre los vectores  $a$  y  $b$  (ver figura 2.3).



**Figura 2.3** Geometría empleada en la integral de Sievert.

Esta ecuación, conocida como la integral de Sievert [WI.93], incluye correcciones para la atenuación de fotones primarios y fotones dispersos que contribuyen al incremento de la dosis en el medio que circunda a la fuente. Muchos sistemas de planeación están basados en esta ecuación, y funcionan relativamente bien cuando se trabaja con radionúclidos que emiten fotones de alta energía donde el efecto dominante en la distribución de la tasa de dosis es la ley del inverso cuadrado. Sin embargo, este no es el caso para distribuciones de tasa de dosis producidas por fotones de baja energía, puesto que la ley del inverso cuadrado puede llegar a ser



superada por la atenuación y dispersión en el medio, produciendo altos gradientes de dosis alrededor de la fuente [RO.00].

## 2.4 Formalismo para el cálculo de dosis

Para el cálculo de la distribución espacial de dosis el Grupo de Trabajo 43 [TG43] de la AAPM (American Association of Physicists in Medicine) propuso un formalismo, en el cual se consideran separadamente los efectos de diversos factores físicos y geométricos. Estos efectos son: la distribución espacial de la actividad dentro de la fuente, ignorando la absorción de los fotones y dispersión en la estructura de la fuente; la anisotropía de la distribución de dosis alrededor de la fuente, incluyendo los efectos de absorción y dispersión en el medio, además de la auto-filtración y filtración oblicua del haz primario a través del material de encapsulado, y los efectos de absorción y dispersión en el medio a lo largo del eje transversal de la fuente [AN.00].

La tasa de dosis  $\dot{D}(r, \theta)$  en el punto  $(r, \theta)$  en el medio, donde  $r$  es la distancia en centímetros desde centro de la fuente al punto de interés y  $\theta$  es el ángulo polar con respecto a la dirección positiva del eje longitudinal de la fuente, está dada por:

$$\dot{D}(r, \theta) = \Lambda S_k \frac{G(r, \theta)}{G(1 \text{ cm}, \pi/2)} F(r, \theta) g(r) \quad (2.14)$$

- $S_k$  es la intensidad de kerma en aire de la fuente, específica la potencia de la fuente y está definida mediante la siguiente relación

$$S = \dot{K}_{\text{aire}} r^2 \quad (2.15)$$

donde  $\dot{K}_{\text{aire}}$  representa la tasa de kerma en aire en espacio libre, medida a una distancia  $r$  suficientemente grande a lo largo del eje transversal de la fuente, de tal forma que puede tratarse a la fuente como un punto matemático. Como  $\dot{K}_{\text{aire}}$  se

mide externamente, su valor no depende ni de la estructura interna de la fuente ni de los valores de constantes físicas. La intensidad de kerma en aire se especifica en unidades  $[U]$  definidas como:

$$1U = 1 \text{ cGy cm}^2 \text{ h}^{-1} \quad (2.16)$$

- $\Lambda$  es la constante de tasa de dosis, definida como la tasa de dosis en un punto de referencia  $(r=1 \text{ cm}, \theta=\pi/2)$  por unidad de intensidad de kerma en aire de la fuente, es decir:

$$\Lambda = \frac{\dot{D}(1, \pi/2)}{S_k} \quad (2.17)$$

- $G(r, \theta)$  es el factor geométrico, el cual toma en cuenta la variación de dosis relativa debida a la distribución espacial de la actividad dentro de la fuente, ignorando la absorción de fotones y la dispersión en la estructura interna de la fuente. Matemáticamente se define como:

$$G(r) = \int_V \frac{\rho(r') dV'}{|r'-r|^2} \quad (2.18)$$

donde  $\rho(r')$  es la densidad de actividad en el punto  $r'$  dentro de la fuente,  $V$  es el volumen activo de la fuente,  $dV'$  es el elemento de volumen alrededor de  $r'$  y  $r$  es el punto de interés localizado fuera de la fuente. Para fuentes de braquiterapia, el factor de geometría puede ser aproximado mediante:

$$G(r, \theta) = \begin{cases} \frac{1}{r^2} & \text{para la aproximación de una fuente puntual} \\ \frac{\beta}{Lr \sin \theta} & \text{para la aproximación de una fuente lineal} \end{cases}$$

$L$  es la longitud activa de la fuente,  $\beta$  es el ángulo subtendido por la fuente con respecto al punto  $(r, \theta)$

- $F(r, \theta)$  es la función de anisotropía, que mide las variaciones de las distribuciones angulares de dosis, incluyendo los efectos de absorción y dispersión en el medio e incluso la auto-filtración y la filtración oblicua de los fotones primarios a través del encapsulado. Está expresada como:

$$F(r, \theta) = \frac{\dot{D}(r, \theta) G(r, \pi/2)}{\dot{D}(r, \pi/2) G(r, \theta)} \quad (2.19)$$

- $g(r)$ <sup>3</sup> es la función radial de dosis, la cual toma en cuenta los efectos de absorción y dispersión en el medio a lo largo del eje transversal y está dada por:

$$g(r) = \frac{\dot{D}(r, \pi/2) G(1, \pi/2)}{\dot{D}(1, \pi/2) G(r, \pi/2)} \quad (2.20)$$

---

<sup>3</sup> Es equivalente a la función  $g$  definida en la ecuación (2.11).

# Capítulo 3

## Métodos y Materiales

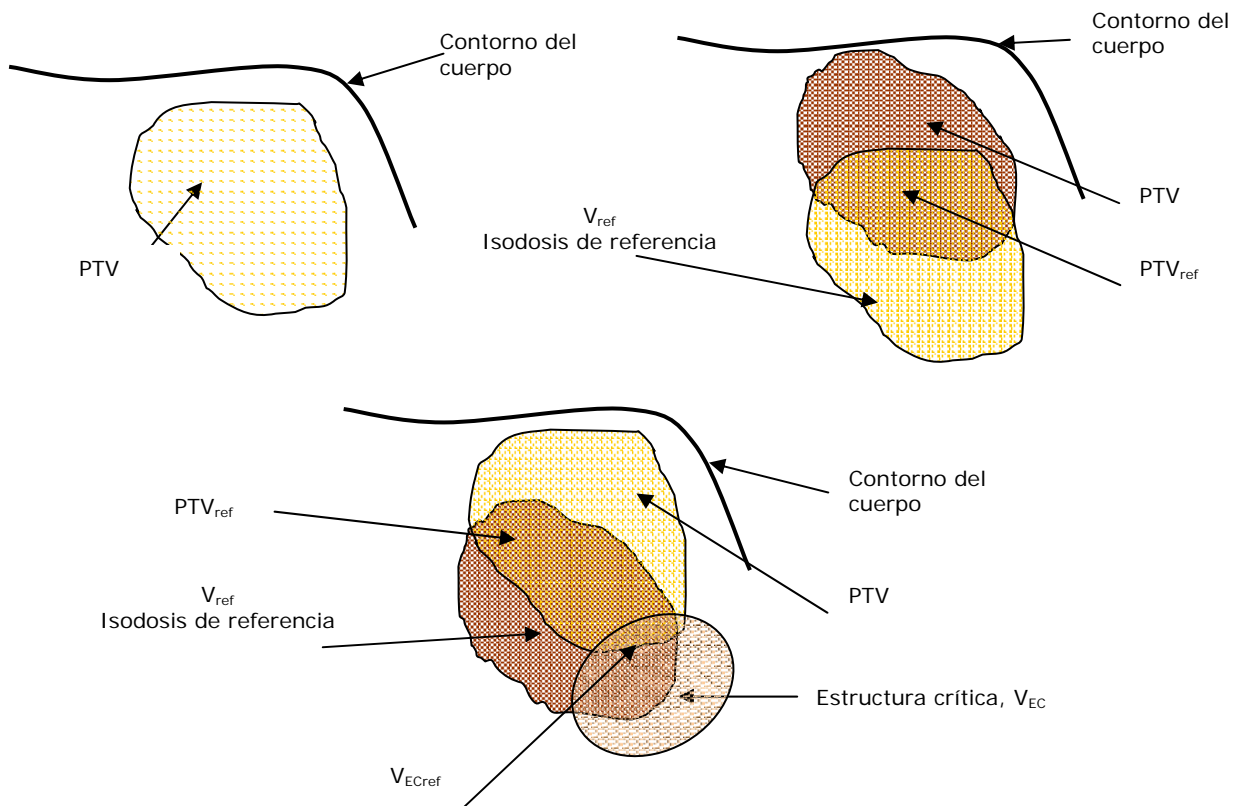
En el presente capítulo se describen algunos métodos que permiten evaluar cualitativa o cuantitativamente la planeación de tratamientos de cáncer, en particular el cáncer de próstata. Para tal efecto se detallan conceptos de naturaleza clínica y de carácter geométrico relacionados con la definición de diversos volúmenes utilizados en braquiterapia, los cuales sirven como fundamento para calcular parámetros dosimétricos que se obtienen a partir de diferentes herramientas matemáticas como son los histogramas dosis-volumen.

### 3.1 Definición de volúmenes

En casos clínicos de braquiterapia se utilizan diferentes tipos de volúmenes, tales como el volumen blanco grueso y el volumen blanco clínico, cuyas definiciones se basan en principios oncológicos, y el volumen blanco de planeación que depende de la interpretación que realiza el radiólogo de las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética, ultrasonido o tomografía computarizada.

Se entiende por volumen blanco grueso (*GTV*, por sus siglas en inglés) el volumen de tejido tumoral que es palpable o visible a través de imágenes, mientras que el volumen blanco clínico (*CTV*) es el volumen que contiene al volumen blanco grueso más una fracción de tejido con enfermedad subclínica; es de suponer que fuera de este volumen no existen células tumorales. El volumen blanco de tratamiento

( $PTV$ ) es un concepto geométrico que contiene al  $CTV$ , y toma en cuenta posibles movimientos del tumor mismo, así como movimientos del paciente durante el tratamiento. Además de estos volúmenes, dentro del contexto de la física se consideran el volumen de referencia ( $V_{ref}$ ) el cual se define como el volumen cubierto por la dosis de prescripción; el volumen blanco de tratamiento de referencia ( $PTV_{ref}$ ) que es la fracción del  $PTV$  que es cubierta por el volumen de referencia; el volumen de estructuras críticas ( $V_{EC}$ ) que se refiere al volumen que contiene a estructuras anatómicas fuera del  $PTV$  y que de manera inevitable es irradiado, y el volumen de referencia de estructuras críticas ( $V_{ECref}$ ) que es la fracción del volumen de estructuras críticas que es irradiada, ver figura 3.1. [BA.98].



**Figura 3.1.** Volúmenes utilizados en braquiterapia: volumen blanco de tratamiento, ( $PTV$ ). Volumen blanco de tratamiento de referencia, ( $PTV_{ref}$ ). Volumen de referencia, ( $V_{ref}$ ). Volumen de estructuras críticas, ( $V_{EC}$ ). Volumen de referencia de estructuras críticas, ( $V_{ECref}$ ).

## **3.2 Evaluación de planeaciones de tratamientos**

La evaluación de una distribución de dosis permite determinar si el volumen blanco es adecuadamente cubierto por la dosis prescrita y además, permite saber qué fracción de tejido sano es irradiada. Para realizar dicha evaluación existen diferentes procedimientos que se pueden agrupar en tres: método de la dosis media periférica, método dosis-contorno y método de análisis de histogramas.

### **3.2.1 Dosis media periférica**

Este método se utiliza básicamente en implantes permanentes. Su finalidad es determinar la dosis media periférica (*MPD*) definida como la dosis media que cubre la superficie del volumen blanco. En el supuesto de que no se cuente con imágenes tridimensionales, la región a ser tratada se caracteriza por las dimensiones medidas durante el implante, de tal manera que el volumen blanco se aproxime al volumen de un elipsoide que tenga las mismas dimensiones. Esta aproximación propicia una sobreestimación de la dosis mínima periférica. Sin embargo, mediante este método el radio-oncólogo dispone de un criterio para evaluar la dosis mínima que recibe una región cuyo volumen coincide con el volumen blanco.

### **3.2.2 Evaluación dosis-contorno**

Con la disponibilidad de imágenes tridimensionales se facilita la revisión de las planeaciones de braquiterapia y de una evaluación post-implante más realista. Las imágenes de tomografía axial computarizada se obtienen inmediatamente después del implante de las agujas, consiguiéndose un mayor beneficio pues el volumen blanco y la posición de las fuentes se visualizan en la imagen tridimensional. Con estas imágenes, es posible determinar cualitativamente cuál isodosis cubre mejor al *PTV*. Este método se utiliza ampliamente en los tratamientos de próstata y cerebro.

### 3.2.3 Histogramas dosis-volumen

Una planeación tridimensional pretende obtener información sobre la distribución de dosis en una matriz tridimensional de puntos sobre una sección anatómica del paciente. Los histogramas dosis-volumen (*HDV*) resumen la información contenida en la distribución de dosis tridimensional. Un *HDV* se considera una herramienta muy poderosa para evaluar cuantitativamente las planeaciones de tratamiento.

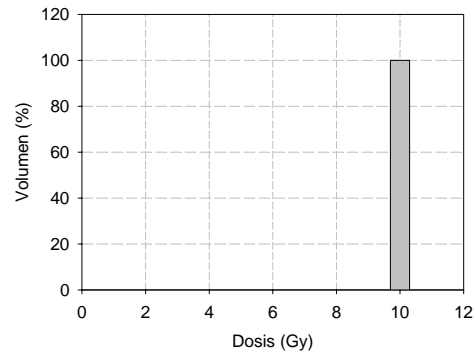
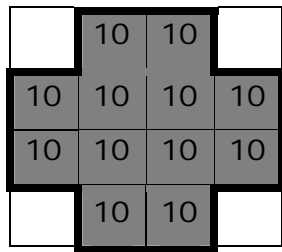
Un *HDV* representa una distribución de frecuencias de los valores de dosis en un determinado volumen que puede ser el *PTV* o un órgano específico en la vecindad del *PTV*. En lugar de graficar directamente la frecuencia, un *HDV* se grafica en términos de la fracción del volumen total expresada como un porcentaje. Se utilizan dos tipos de *HDV*:

- *HDV* diferencial
- *HDV* acumulado (o integral)

La mayor desventaja de los *HDV* es la pérdida de información espacial que resulta de la acumulación de los datos cuando se calculan los histogramas.

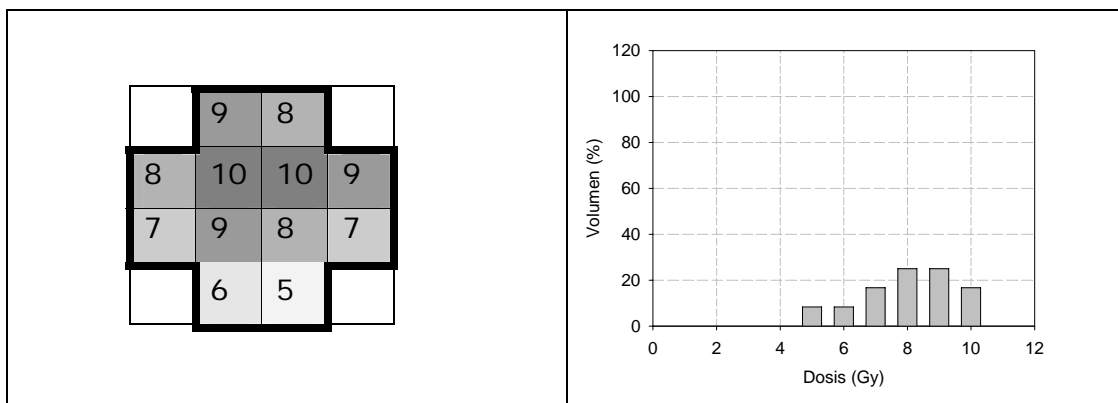
#### 3.2.3.1 *HDV* diferencial

Un *HDV* diferencial se calcula sumando el número de voxeles con una dosis promedio entre un determinado intervalo de dosis. Se obtiene graficando el volumen (o la fracción del volumen total expresada como un porcentaje) como función de la dosis. Un *HDV* ideal debería ser una sola columna indicando que el 100% del volumen recibe la dosis prescrita. Como un ejemplo sencillo en 2D, consideremos la distribución de dosis sobre una determinada área mostrada en la figura 3.2.a (el mismo concepto se puede trasladar al caso 3D de forma directa). En este caso, se está suponiendo que la dosis prescrita al blanco es de 10 Gy. El histograma dosis-área, estaría dado por la distribución de frecuencias de la figura 3.2.b.



**Figura 3.2.** a) Distribución espacial de la dosis en una determinada área, situación ideal en la que todo el volumen blanco es irradiado a la dosis prescrita (10 Gy). El área blanco está delimitada con la línea gruesa. b) Histograma diferencial de frecuencias (histograma dosis-área diferencial).

En la práctica, en los tratamientos de radioterapia no se imparte una dosis uniforme al volumen blanco, por lo que el histograma diferencial de dosis es una distribución continua, tal como se muestra en la figura 3.3.



**Figura 3.3.** a) Distribución espacial de la dosis en una determinada área, situación real, el volumen blanco es irradiado y no recibe uniformemente la dosis prescrita (10 Gy). El área blanco está delimitada con la línea gruesa. b) Histograma diferencial de frecuencias (histograma dosis-área diferencial).

Para un órgano crítico, el *HDV* podría contener diferentes picos indicando que diferentes partes reciben diferentes dosis.

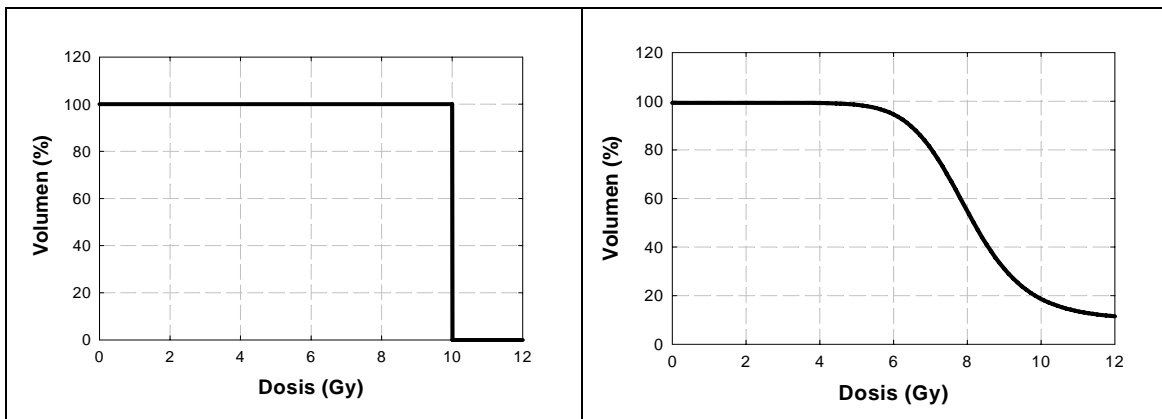


### 3.2.3.2 HDV integral

En un tratamiento de braquiterapia, es necesario saber qué porcentaje del volumen blanco está cubierto por la curva de isodosis de un determinado valor (expresado como un porcentaje de la dosis prescrita). La respuesta se obtiene determinando el área bajo el *HDV* diferencial para todos los niveles de dosis por encima de la dosis prescrita. Para obtener directamente este tipo de información, es común obtener los histogramas dosis-volumen integrales. En la práctica, el *HDV* integral se obtiene:

- Calculando el volumen del blanco (o estructura crítica) que recibe al menos una dosis específica y graficando este volumen (o porcentaje de volumen) como función de la dosis.
- Todos los *HDV* integrales comienzan en el 100% del volumen para 0 Gy, ya que todo el volumen en principio recibe al menos una dosis nula.

Los histogramas dosis-volumen integrales de los ejemplos de las figuras 3.3. a) y 3.3. b), se muestran en la figura 3.4.



**Figura 3.4.** Histograma dosis-área acumulado a) caso ideal, b) caso real.

Los *HDV* integrales son los más utilizados para evaluar la optimización de un tratamiento, por lo que en el resto de este trabajo sólo nos referiremos a este tipo de histograma.

### 3.3 Índices de calidad

Estos índices tienen como finalidad evaluar la calidad de las planeaciones de tratamientos; además permiten seleccionar entre diferentes planeaciones aquella que describa de la mejor manera:

- El volumen blanco de planeación.
- El volumen de tejido que recibe una dosis significativa con respecto a la dosis de tolerancia del tejido sano.
- El volumen que recibe una dosis significativamente mayor que la dosis de referencia tanto en el interior como en el exterior del *PTV*.
- La distribución homogénea y uniforme de dosis dentro del *PTV*.
- Estructuras y órganos críticos fuera de este volumen.

Estos índices deben ser fácilmente cuantificables, entendibles y capaces de reflejar qué tan próxima está la planeación real de la planeación ideal [BA.98]. Dentro de este contexto cabe definir: índice de cobertura, *IC*; índice de conformalidad, *COIN*; número de conformalidad, *NC*; índice de homogeneidad de dosis, *IHD* e índice de uniformidad de dosis, *IUD*.

#### 3.3.1 Índice de cobertura (*IC*)

El índice de cobertura se calcula como la fracción del volumen blanco de planeación que es cubierta por la dosis de referencia ( $D_{ref}$ , figura 3.1). Indica qué tan bien la  $D_{ref}$  cubre al *PTV*.

$$IC = \frac{PTV_{ref}}{PTV} \quad (3.4)$$

Si el *PTV* está completamente cubierto por la curva de isodosis prescrita este índice es igual a la unidad, de lo contrario es menor que este valor. Teóricamente los valores de este índice varían entre 0 y 1. Sin embargo, para casos clínicos el valor más probable se encuentra entre 0.8 y 1.

Por definición este índice no proporciona información sobre la cantidad de volumen blanco que recibe una dosis menor que la prescrita, como tampoco proporciona información sobre la cantidad de tejido sano que es irradiado. En resumen, este índice no aporta información relacionada con el nivel de conformación de una planeación dada [BA.98].

### 3.3.2 Índice de conformalidad (*COIN*)

El índice de conformalidad, *COIN* (por sus siglas en inglés), está dado por el cociente entre el volumen parcial del *PTV* que es cubierto por la isodosis prescrita,  $PTV_{ref}$  y el volumen total irradiado con la dosis de prescripción,  $V_{ref}$  (figura 3.1). En una situación ideal,  $COIN = 1$

$$COIN = \frac{PTV_{ref}}{V_{ref}} \quad (3.5)$$

Este parámetro indica qué tanto tejido sano fuera del *PTV* es cubierto por la dosis de referencia. Además, permite cuantificar no solamente la parte del *PTV* que cubre la dosis de referencia, sino también la parte irradiada del tejido sano fuera del *PTV*. No proporciona información sobre la cobertura del volumen blanco.

### 3.3.3 Número de conformalidad (*NC*)

Puesto que el índice de cobertura proporciona información complementaria al índice de conformalidad, entonces es factible suponer que una combinación de estos índices proporciona un parámetro más completo. Éste se conoce como número de conformalidad (*NC*) y se define como el producto de los dos índices anteriores:

$$NC = IC \times COIN \quad (3.6)$$

Si el número de conformalidad es cercano a la unidad representa una planeación casi perfecta, mientras que un valor entre 0 y 0.5 refleja poca conformalidad. Este índice de calidad ha sido propuesto como una herramienta adecuada para evaluar

planeaciones de tratamientos, por lo que se puede considerar como parte del procedimiento de optimización [BA.98].

### 3.3.4 Índice de homogeneidad de dosis (*IHD*)

Es un parámetro que se utiliza para medir la homogeneidad de la dosis. Se define como la fracción del volumen de tratamiento que recibe una dosis menor o igual al 150% de la dosis de tratamiento (IC.58).

$$IHD = \frac{V_{100} - V_{150}}{V_{100}} \quad (3.7)$$

Donde,  $V_{100}$  representa el volumen cubierto por la isodosis del 100% y  $V_{150}$  representa el volumen cubierto por la isodosis del 150%.

### 3.3.5 Índice de uniformidad de dosis (*IUD*)

Este índice se define (IC.58) como el producto del índice de homogeneidad de dosis y el índice de cobertura, permite calcular la uniformidad de dosis y la fracción de tejido sano que es irradiado.

$$IUD = IHD \times IC \quad (3.8)$$

### 3.3.6 Estructuras críticas

Para considerar la irradiación de las estructuras críticas, es necesario modificar el número de conformalidad  $NC$ , aplicando un tercer factor  $c$  que representa la fracción de tejido sano que no es irradiado por la dosis de referencia y está definido para varias estructuras críticas como

$$c = \prod_{i=1}^{N_{EC}} \left[ 1 - \frac{V_{ECref,i}}{V_{EC,i}} \right] \quad (3.9)$$

Donde  $N_{EC}$  es el número de estructuras críticas para las cuales existe un volumen  $V_{ECref}$ . De esta manera el número de conformalidad con estructuras críticas ( $NC_{EC}$ ) está dado por:

$$NC_{EC} = IC \times COIN \times c \quad (3.10)$$

### 3.3.7 Resumen de índices de calidad

A continuación se presenta un resumen de los diferentes índices de calidad utilizados en el presente trabajo de tesis para evaluar las planeaciones de los tratamientos llevados a cabo con braquiterapia de alta tasa de dosis.

**Tabla 3.1** índices de calidad para evaluar planeaciones de tratamientos de cáncer con alta tasa de dosis

Nombre	Abreviatura	Expresión matemática
Índice de cobertura	$IC$	$IC = \frac{PTV_{ref}}{PTV}$
Índice de conformalidad	$COIN$	$COIN = \frac{PTV_{ref}}{V_{ref}}$
Número de conformalidad	$NC$	$NC = IC \times COIN$
Índice de homogeneidad de dosis	$IHD$	$IHD = \frac{V_{100} - V_{150}}{V_{100}}$
Índice de uniformidad de dosis	$IUD$	$IUD = IHD \times IC$
Factor "c"	$c$	$c = \prod_{i=1}^{N_{EC}} \left[ 1 - \frac{V_{ECref,i}}{V_{EC,i}} \right]$
Número de conformalidad con estructuras críticas	$NC_{EC}$	$NC_{EC} = IC \times COIN \times c$

En todos los casos, los diferentes índices se encuentran en el intervalo 0,1. El valor ideal es la unidad.

### 3.4 Procedimiento para determinar los índices de calidad

- **Histogramas dosis-volumen (HDV):** a partir de la información almacenada en el sistema computarizado de planeación tridimensional se obtiene el histograma para  $PTV$ , vejiga, recto, sección pélvica y hueso de cada uno de los pacientes tratados.
- **Volumen blanco de tratamiento de referencia ( $PTV_{ref}$ ):** con base en el  $HDV$  del  $PTV$  se determina la fracción del  $PTV$  que es cubierto por la curva de isodosis de prescripción (es decir, el  $IC$ ). El volumen total del  $PTV$  lo proporciona directamente el software del sistema de planeación. Estos datos se sustituyen en la ecuación 3.4 y se obtiene el valor del  $PTV_{ref}$ .
- **Volumen de referencia ( $V_{ref}$ ):** haciendo uso del  $HDV$  de la sección pélvica se determina qué porcentaje del volumen de esta región anatómica (volumen del cuerpo,  $V_B$ ) es cubierto por la curva de isodosis del 100%. El volumen total de esta sección lo proporciona directamente el programa del sistema de planeación. Estos datos se sustituyen en la ecuación 3.12 y se obtiene el valor del volumen de referencia,  $V_{ref}$ .
- **Índice de conformalidad (COIM):** éste se obtiene al sustituir en la ecuación 3.5 los valores del  $PTV_{ref}$  y  $V_{ref}$ , los cuales se calculan mediante las ecuaciones

$$PTV_{ref} = IC \times PTV \quad (3.11)$$

$$V_{ref} = HDV_B \times V_B \quad (3.12)$$

- **Número de conformalidad ( $NC$ ):** se sustituyen los valores del índice de cobertura y del índice de conformalidad en la ecuación 3.6.
- **Estructuras críticas:** el coeficiente asociado con las estructuras críticas se calcula con base en los  $HDV$  correspondiente a cada una de ellas; se determina qué fracción de cada estructura es cubierta por la curva de isodosis de prescripción, obteniéndose  $V_{ECref}$  (ver figura 3.1), valor que al ser dividido por el volumen total de cada órgano crítico proporciona los valores respectivos del  $HDV_i$ , ecuación (3.13)

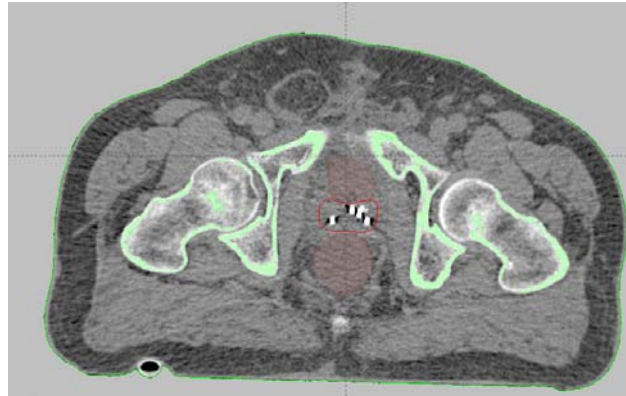
$$HDV_i = \frac{V_{ECref,i}}{V_{EC,i}} \quad (3.13)$$

- **$NC$  con estructuras críticas:** se calcula mediante la sustitución de los valores del índice de cobertura, el índice de conformalidad y el coeficiente de estructuras críticas en la ecuación 3.10.
- **Índice de homogeneidad de dosis:** con base en el  $HDV$  del  $PTV$  se calcula la fracción del  $PTV$  que es cubierta por la isodosis del 150% de la dosis de referencia. Posteriormente, éste y el valor  $V_{ref}$  previamente calculado, se sustituyen en la ec. 3.7, obteniéndose el  $IHD$ .
- **Índice de uniformidad de dosis:** se obtiene al sustituir los valores correspondientes al  $IHD$  y al  $IC$  en la ecuación 3.8.

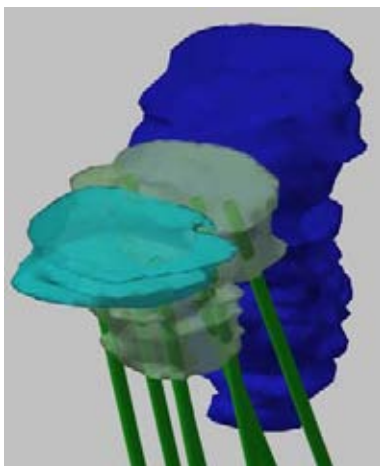
### 3.5 Materiales y equipo

Para la adquisición de datos se utilizó un equipo de cómputo marca Dell, modelo Dimension XPS B733, destinado exclusivamente para trabajar con el programa BrachyVision 6.0 (Varian Oncology Systems), en el cual está almacenada toda la información de las planeaciones de los tratamientos.

Las imágenes que se adquieren en un equipo de tomografía axial computarizada (TAC), marca Siemens, modelo Somatom volume zoom durante el implante de las agujas guiado por ultrasonido son transferidas vía DICOM al equipo del sistema de planeación BrachyVision 6.0. En estas imágenes de cortes axiales se observa el contorno de la próstata, del recto y de la vejiga delineados por el urólogo, además de los catéteres ya colocados en la región de interés (figuras 3.5 y 3.6).



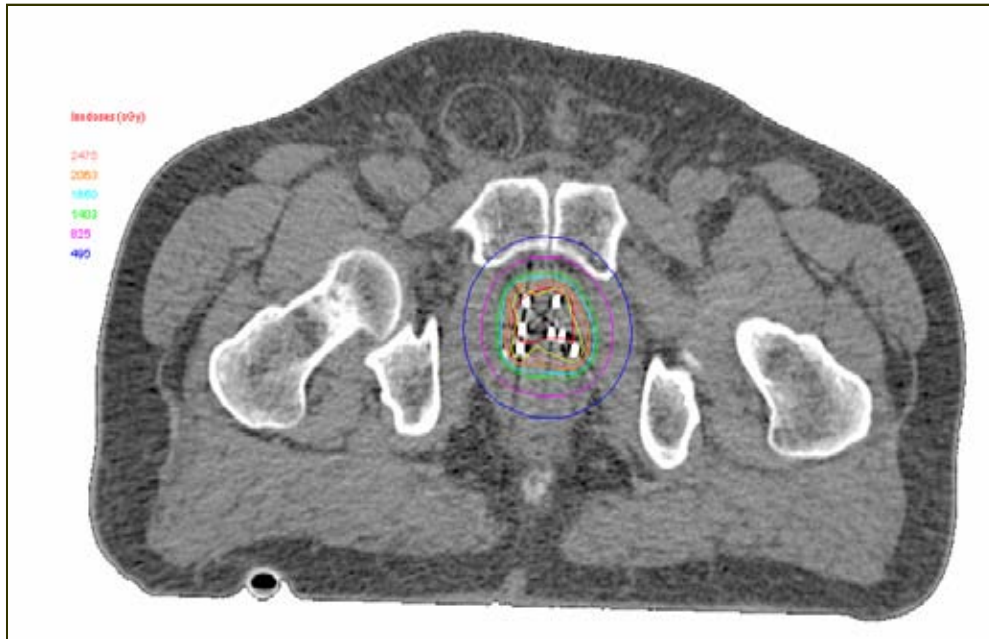
**Figura 3.5** Corte axial de la región pélvica para la planeación de un tratamiento de cáncer de próstata.



**Figura 3.6** Reconstrucción tridimensional de la próstata y de las estructuras críticas en la que se visualizan los catéteres implantados y que permiten realizar la planeación del tratamiento.

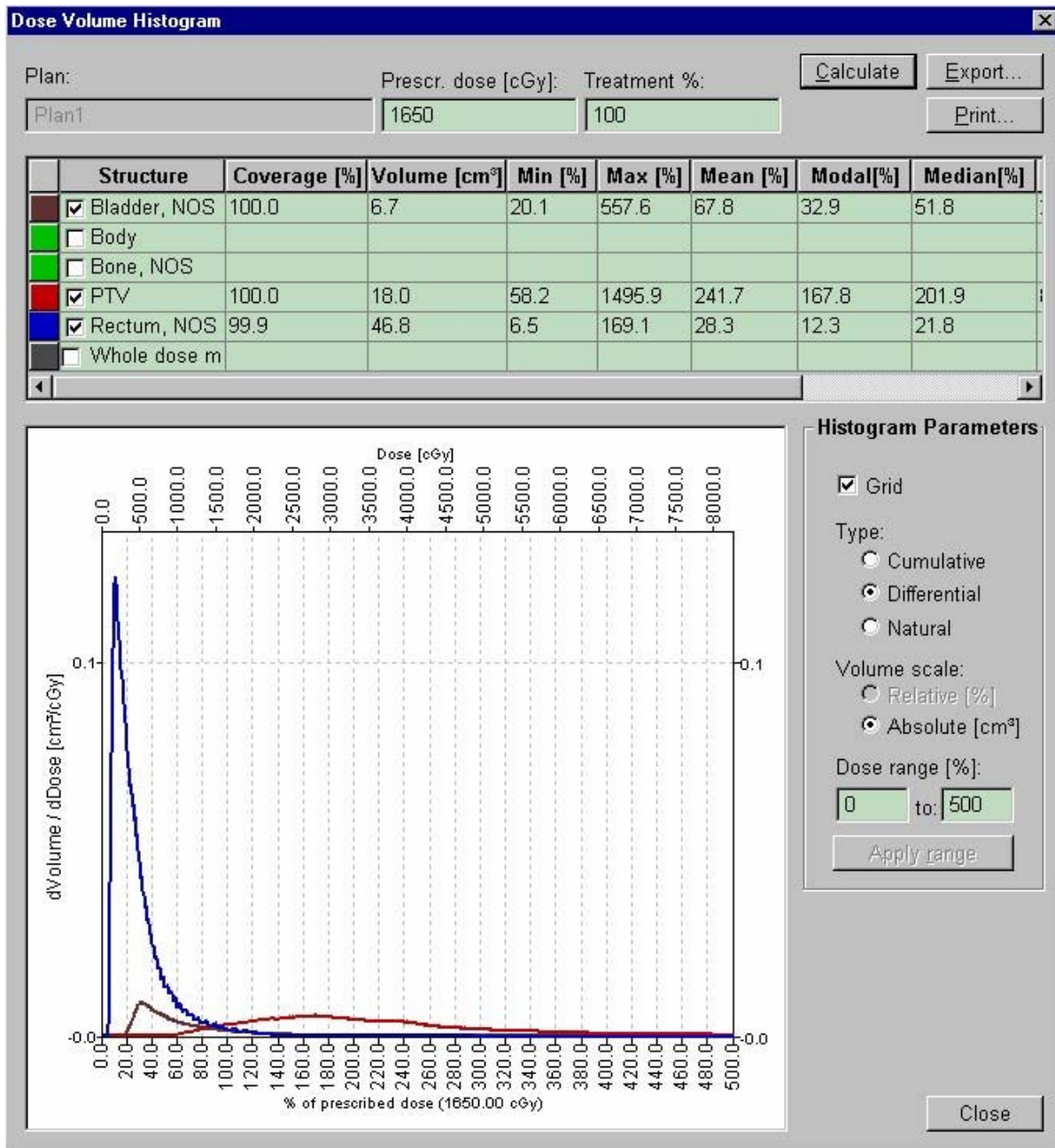
Las imágenes de los cortes axiales, ya cargadas en el sistema de planeación, sirven de base para determinar los tiempos de permanencia de la fuente de  $^{192}\text{Ir}$ , obteniéndose imágenes de los mismos cortes pero con las curvas de isodosis superpuestas, figura 3.7



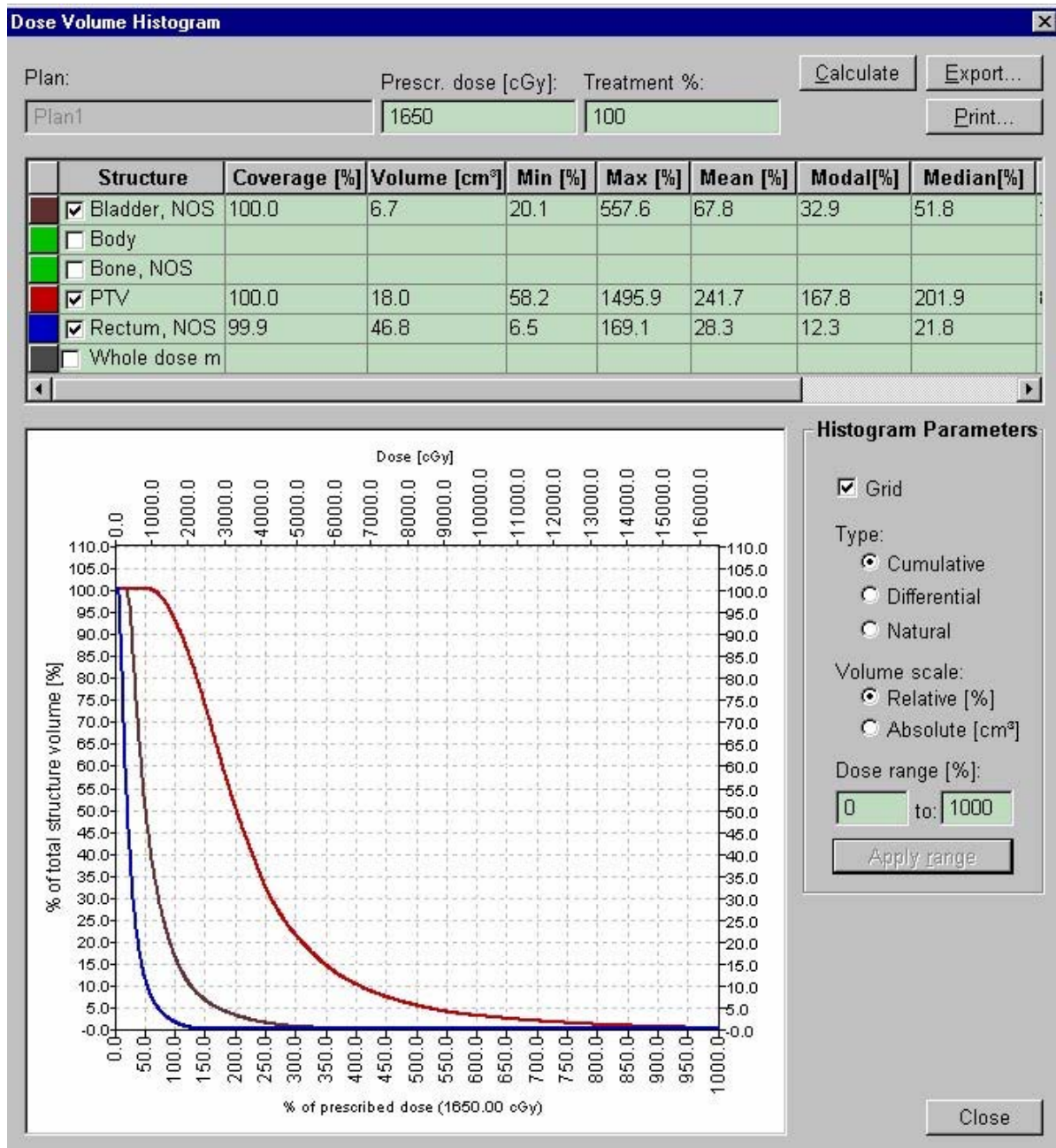


**Figura 3.7** Corte axial que muestra diferentes curvas de isodosis para un tratamiento.

Para evaluar cualitativamente la planeación se utilizan los histogramas diferenciales (figura 3.8.a) e integrales (figura 3.8.b) correspondientes al volumen blanco de planeación (*PTV*) y a las estructuras críticas como recto y vejiga.



**Figura 3.8.a** Histogramas dosis-volumen diferenciales de los diferentes tejidos de interés en una planeación de braquiterapia para cáncer de próstata



**Figura 3.8.b** Histogramas dosis-volumen integrales de los diferentes tejidos de interés en una planeación de braquiterapia para cáncer de próstata

Por último, para realizar este estudio retrospectivo se analizaron las planeaciones de los tratamientos de los 18 casos clínicos que se llevaron a cabo durante el período comprendido entre los años 2001 y 2003, pues fueron únicamente 18 los pacientes

a los que se les aplicó braquiterapia de alta tasa de dosis para tratar cáncer de próstata. La información relacionada con estos tratamientos, en particular los contornos, la posición de la fuente radiactiva, el tiempo de permanencia, las curvas de isodosis y los histogramas dosis-volumen, se encuentra almacenada en el sistema de planeación BrachyVision 6.0 (Varian Oncology Systems). De esta información se extrajeron los datos cuyo tratamiento y resultados referentes a la cuantificación de los índices dosimétricos se mencionan en el capítulo siguiente.

# Capítulo 4

## Resultados

En este capítulo se presenta la evaluación de las 18 planeaciones de tratamientos que se realizó a través del análisis de sus respectivos histogramas dosis-volumen, obteniéndose los valores para los diferentes tipos de volúmenes y de acuerdo con las definiciones de los índices de calidad expuestos en las secciones 3.3 y 3.4, se obtuvieron los valores de éstos. Además, de esta evaluación se presenta un estudio de los 18 casos sobre la variación del número de conformalidad de planeaciones en las que no se consideran estructuras críticas con respecto a planeaciones en la que sí se consideran este tipo de estructuras, así como su utilidad para la evaluación de planeaciones. También se estudia la variación de los índices de calidad con respecto al número de catéteres implantados y la variación del índice de homogeneidad de dosis con respecto al volumen cubierto por las curvas de isodosis del 100% y 150% de la dosis prescrita. Por último, considerando la simulación de dos casos (pacientes 8 y 12), se presenta un análisis sobre el comportamiento de los diferentes índices de calidad como función del número de catéteres implantados.

### 4.1 Datos para cuantificar índices de calidad

Para cuantificar los diferentes parámetros dosimétricos de cada uno de los 18 casos clínicos, con base en los histogramas dosis-volumen se determinaron el volumen

blanco de planeación ( $PTV$ ), el volumen blanco de planeación de referencia ( $PTV_{ref}$ ), el volumen de la región pélvica ( $V_B$ ), el volumen de referencia ( $V_{ref}$ ), el volumen cubierto por la curva de isodosis del 100% ( $V_{100}$ ) y el volumen cubierto por la curva de isodosis del 150% ( $V_{150}$ ). Los valores obtenidos se muestran en la tabla 4.1.

**Tabla 4.1** Volúmenes determinados con base en la información extraída de los histogramas dosis-volumen.

# P	N <sub>cat</sub>	Volúmenes (cm <sup>3</sup> )				% Volumen PTV	
		PTV	PTV <sub>ref</sub>	V <sub>b</sub>	V <sub>ref</sub>	V <sub>100</sub>	V <sub>150</sub>
1	5	14.38	13.49	7750.77	37.75	93.76	76.98
2	7	24.78	21.51	8353.08	41.35	86.79	62.94
4	7	17.95	16.66	8013.45	31.40	92.82	73.70
5	9	20.86	16.77	12493.07	47.47	80.42	56.72
6	11	85.35	67.77	8959.68	85.66	79.39	55.37
7	5	14.23	12.94	9008.10	23.87	90.95	75.20
8	10	53.61	49.37	6790.62	82.03	92.14	73.75
9	9	59.37	52.25	2480.41	73.42	87.96	66.65
10	6	15.19	14.82	11648.71	34.01	97.63	81.58
11	7	25.07	23.36	7634.65	44.21	93.22	71.22
12	10	64.76	61.32	7116.64	90.74	94.66	73.93
13	9	22.77	20.56	6391.22	34.32	90.28	65.97
14	11	48.02	36.26	7083.49	43.07	75.55	46.97
15	5	27.61	17.39	4731.57	33.41	62.98	39.63
16	8	34.59	31.85	4967.12	67.65	92.13	65.11
17	10	26.11	23.26	5703.53	43.12	89.11	63.11
18	8	58.76	47.07	10180.16	66.00	80.11	52.96
19	8	22.66	14.30	14205.70	24.86	63.08	30.02

# P: número de paciente

N<sub>cat</sub>: número de catéteres implantados

Además, a partir del histograma dosis-volumen para cada paciente, también se determinaron el volumen de referencia con estructuras críticas ( $V_{ECref}$ ) y el volumen total de cada órgano crítico ( $V_{EC}$ ), estos valores se sustituyeron en las ecuaciones

3.9, 3.11 y 3.12 para calcular la fracción de tejido sano no irradiado. Los valores obtenidos se muestran en la tabla 4.2

**Tabla 4.2** Fracción de volúmenes de tejido sano no irradiado incluyendo estructuras críticas.

# P	$1 - (V_{ref,EC}/V_{EC})$				c
	Cuerpo	Vejiga	Recto	Hueso	
1	0.995	0.899	0.893	1.000	0.799
2	0.995	0.878	1.000	1.000	0.873
4	0.996	0.833	0.984	1.000	0.816
5	0.996	0.815	0.994	1.000	0.807
6	0.990	0.978	0.990	0.997	0.956
7	0.997	0.934	0.955	0.996	0.887
8	0.988	0.877	0.877	0.990	0.752
9	0.970	0.862	0.948	0.999	0.792
10	0.997	0.006	0.890	0.997	0.005
11	0.994	0.977	0.981	1.000	0.953
12	0.987	0.823	0.957	0.992	0.771
13	0.995	0.989	0.972	1.000	0.955
14	0.938	0.007	0.990	0.997	0.007
15	0.993	0.933	0.957	1.000	0.887
16	0.986	0.968	0.950	1.000	0.907
17	0.992	0.965		1.000	0.957
18	0.994	0.882	1.000	0.998	0.875
19	0.998	0.781	0.968	1.000	0.755

En esta tabla se observa que en promedio el 98.80% de tejido sano de la región pélvica no es irradiado, lo cual es un buen indicio de que la mayor parte de la dosis está afectando solamente al tejido tumoral, que es una de las características de la braquiterapia de alta tasa de dosis. En el caso, de que se presente una fracción pequeña de tejido sano no irradiado de algunas de las estructuras críticas (por ejemplo vejiga en los pacientes 10 y 14), es indicio de que la planeación no es satisfactoria, por lo que debe ser revisada y modificada (ver secciones 4.2 y 4.5). En resumen, el coeficiente "c" es un buen parámetro que indica si la isodosis de referencia cubre gran parte de una estructura crítica durante un tratamiento (valores de c mucho menores a la unidad) o si solamente es cubierta una pequeña parte (valores de c cercanos a la unidad).

## 4.2 Índices de calidad

Una vez determinados los diversos volúmenes, sus valores se sustituyeron en las ecuaciones 3.4, 3.5, 3.7, 3.8, 3.10 y 3.6 para calcular los índices de cobertura, de conformalidad, de homogeneidad de dosis, de uniformidad de dosis, así como los números de conformalidad con y sin estructuras críticas. Los valores obtenidos se presentan en la tabla 4.3

**Tabla 4.3** Índices de calidad de 18 planeaciones tratamientos.

# P	Índices de calidad				Números	
	IC	COIN	IHD	IUD	NC	NC <sub>EC</sub>
1	0.938	0.357	0.179	0.168	0.335	0.267
2	0.868	0.520	0.275	0.238	0.451	0.394
4	0.928	0.531	0.206	0.191	0.493	0.402
5	0.804	0.353	0.295	0.237	0.284	0.229
6	0.794	0.791	0.303	0.240	0.628	0.600
7	0.909	0.542	0.171	0.156	0.493	0.437
8	0.921	0.602	0.200	0.184	0.554	0.417
9	0.880	0.711	0.242	0.213	0.626	0.496
10	0.976	0.436	0.164	0.160	0.426	0.002
11	0.932	0.529	0.236	0.220	0.493	0.470
12	0.947	0.676	0.219	0.207	0.640	0.494
13	0.903	0.599	0.269	0.243	0.541	0.517
14	0.755	0.842	0.378	0.286	0.636	0.004
15	0.630	0.521	0.371	0.234	0.328	0.291
16	0.921	0.471	0.293	0.270	0.434	0.393
17	0.891	0.540	0.292	0.260	0.481	0.461
18	0.801	0.713	0.339	0.271	0.571	0.500
19	0.631	0.575	0.524	0.331	0.363	0.274

En la tabla 4.3 se observa que no es suficiente con obtener una buena cobertura del *PTV* (un valor del *IC* cercano a la unidad) sino que también es necesario un buen



ajuste de la curva de isodosis a la forma del volumen blanco (el mejor valor posible del *COIN*) para obtener una planeación aceptable de un tratamiento, y viceversa un buen índice de conformalidad no implica una buena planeación, si no se dispone de una buena cobertura del volumen blanco, ambos índices son complementarios. Al respecto, en la sección 4.5 se presenta un análisis adicional.

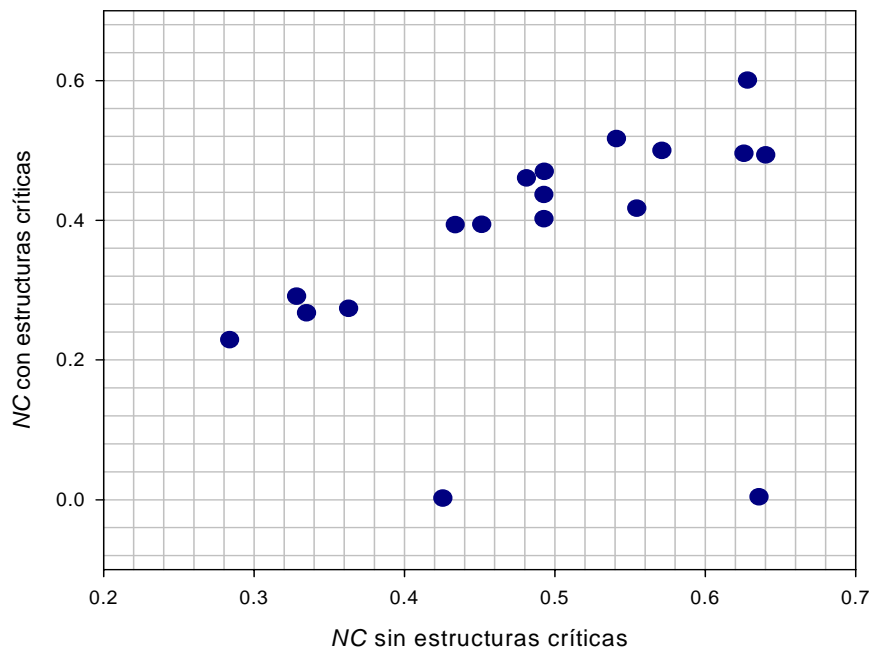
En esta misma tabla, se observa que en todos los casos el valor del índice de uniformidad de dosis es muy pequeño, menor que 0.335, lo cual indica que la distribución de la dosis no es uniforme a través de todo el volumen blanco, existen gradientes de dosis por la presencia de las llamadas zonas calientes.

### **4.3 Comparación de números de conformalidad**

Los valores del *NC* para los 18 pacientes se muestran en la tabla 4.3; al dividir los dos números de conformalidad, con y sin estructuras críticas, se obtiene un criterio para saber qué fracción de tejido sano es no irradiado; mientras este cociente sea mayor, entonces una fracción menor de tejido sano es irradiado, esta misma información la proporciona el coeficiente *c* de la ecuación 3.9. Por ejemplo, en el paciente 12 el cociente para los *NC* es igual a 0.771 lo que significa que se irradia una fracción mayor de tejido sano con respecto al paciente 1, cuyo cociente es 0.799. También se observa que si este cociente es mucho menor que la unidad (pacientes 10 y 14 con cocientes a 0.005 y 0.007, respectivamente), entonces la planeación debe ser revisada, ya que alguna estructura crítica está siendo cubierta ampliamente por la isodosis de referencia. Además, es conveniente indicar que el valor que se obtiene para cada una de las estructuras está asociado con la estructura anatómica del paciente y el tamaño de los diferentes volúmenes de interés.

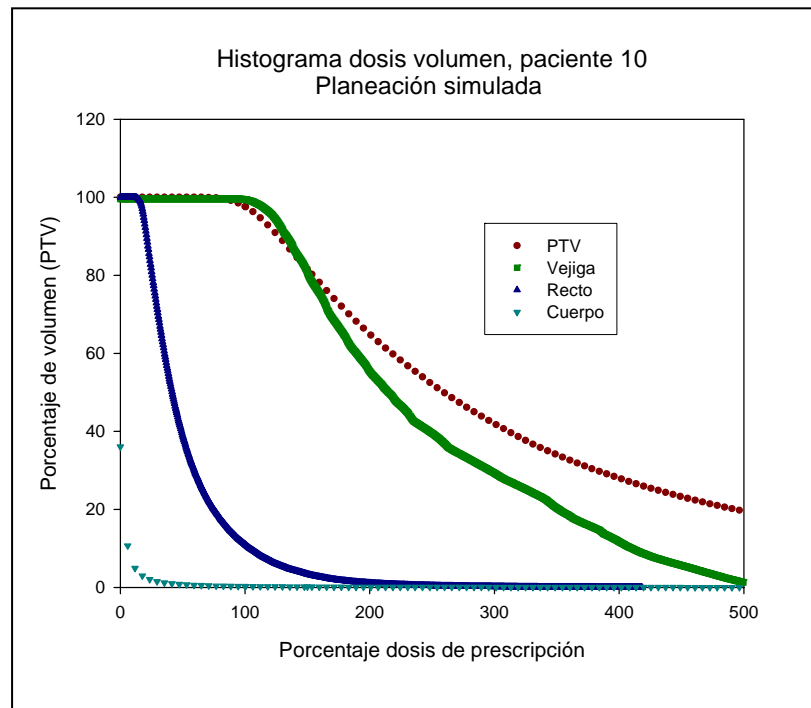
Si el cociente entre ambos índices de calidad es mucho menor que la unidad, entonces se tiene un bajo número de conformalidad con estructuras críticas, lo cual

indica que la curva de isodosis prescrita cubre un volumen más allá del volumen blanco, por lo que se irradian de una manera significativa tejidos adyacentes al volumen tumoral. Si el cociente es aproximadamente igual a la unidad se tiene un buen nivel de conformalidad para el *PTV*. En la figura 4.4 se representan ambas situaciones; en primera instancia, los puntos con valores de  $NC_{EC}$  menores que 0.2 y para cualquier valor de  $NC$  representan planeaciones que deben ser revisadas y modificadas para buscar opciones que mejoren el nivel de conformalidad y evitar la irradiación de tejidos fuera del volumen de interés; Los puntos con valores de  $NC_{EC}$  mayores que 0.2 y menores que 0.5 para cualquier  $NC$  representan planeaciones aceptables, recomendándose que la planeación sea revisada. Por otro lado, los puntos con valores de  $NC_{EC}$  y de  $NC$  mayores que 0.2 y 0.5, respectivamente, se pueden considerar como planeaciones confiables.



**Figura 4.1** Variación del  $NC$  considerando estructuras críticas con respecto al número de conformalidad sin estructuras críticas. Al comparar el comportamiento de estos índices se obtiene un criterio para definir si en una planeación se irradian tejidos que se encuentran fuera del volumen blanco de planeación.

En la figura 4.1 también se observa que el nivel de conformalidad incluyendo estructuras críticas muestra una tendencia creciente con respecto al aumento del número de conformalidad sin considerar estructuras críticas. Esto es congruente con el hecho de que en una planeación, la fracción promedio del volumen irradiado de las estructuras críticas es menor que la fracción promedio del volumen blanco de referencia del *PTV*.



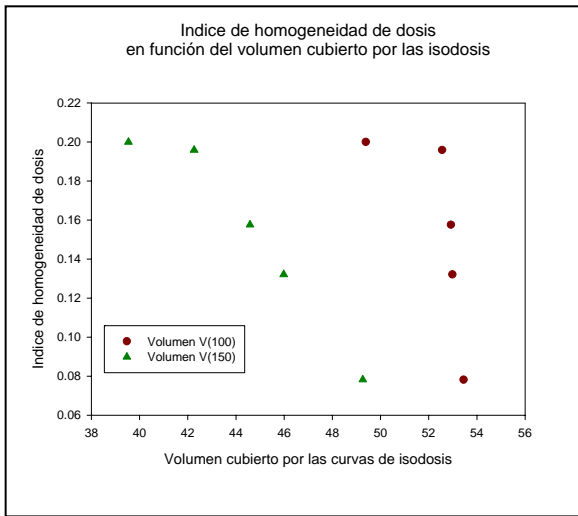
**Figura 4.2** Planeación simulada del paciente 10 en la que la isodosis de prescripción cubre el 99.4 % del volumen de la vejiga.

#### 4.4 Índice de homogeneidad de dosis

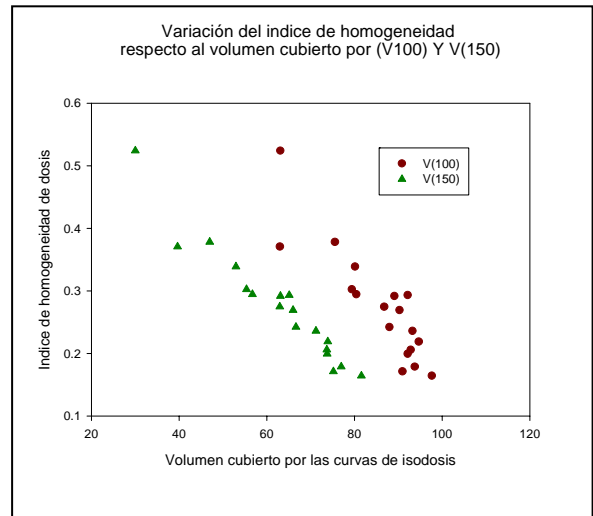
En la figura 4.3 se grafica el índice de homogeneidad de dosis el cual muestra una tendencia global decreciente conforme aumenta el volumen cubierto por la isodosis del 100% o del 150%. Este índice disminuye más rápidamente para la isodosis del 150%, al aumentar el volumen cubierto por la isodosis, que para la del 100%. Esta

diferencia en la rapidez de disminución se manifiesta como un aumento en la diferencia entre los tamaños de ambos volúmenes,  $V_{100} - V_{150}$ , y por definición de este parámetro dosimétrico y se refleja en una mayor homogeneidad en la distribución de dosis.

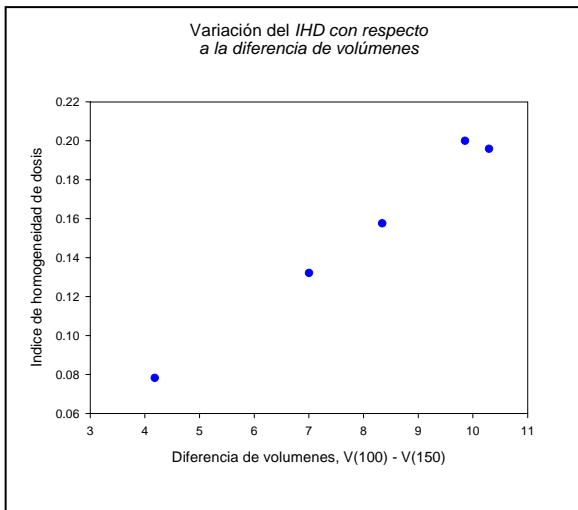
Paciente 8



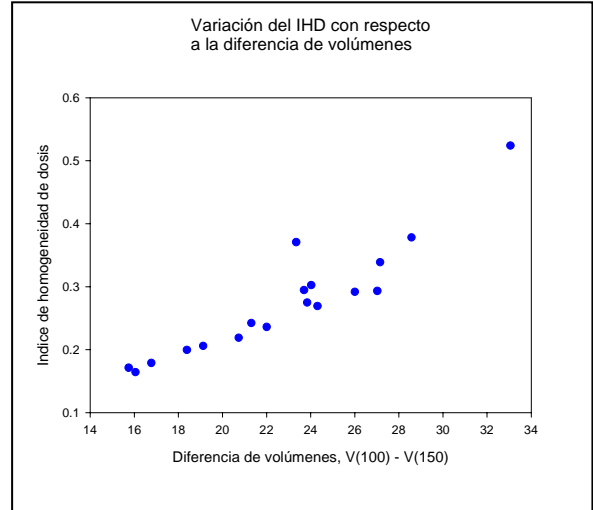
Todos los pacientes



Variación del IHD con respecto a la diferencia de volúmenes

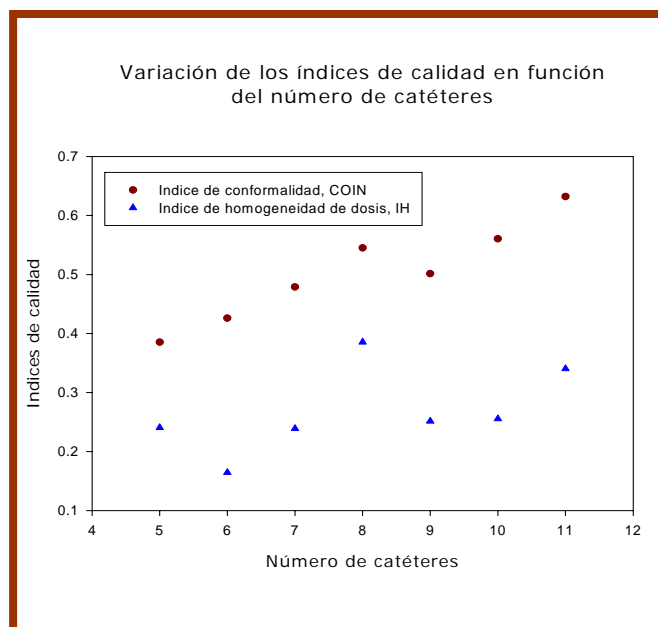


Variación del IHD con respecto a la diferencia de volúmenes



**Figura 4.3** variación del índice de homogeneidad de dosis con respecto al volumen cubierto por las isodosis del 100% y 150%

En la figura 4.4 se observa que el índice de homogeneidad de dosis globalmente experimenta una tendencia creciente con respecto al número de catéteres implantados. Esto básicamente se debe a que con un mayor número de catéteres, se cubre más rápidamente el volumen de la curva de isodosis del 150% que de la curva del 100%, lo que se refleja numéricamente como un aumento en la diferencia entre  $V_{100}$  y  $V_{150}$  y físicamente en una mejor homogeneidad en la distribución de la dosis.



**Figura 4.4** Variación de los índices de calidad; conformidad y homogeneidad de dosis con respecto al número de catéteres implantados.

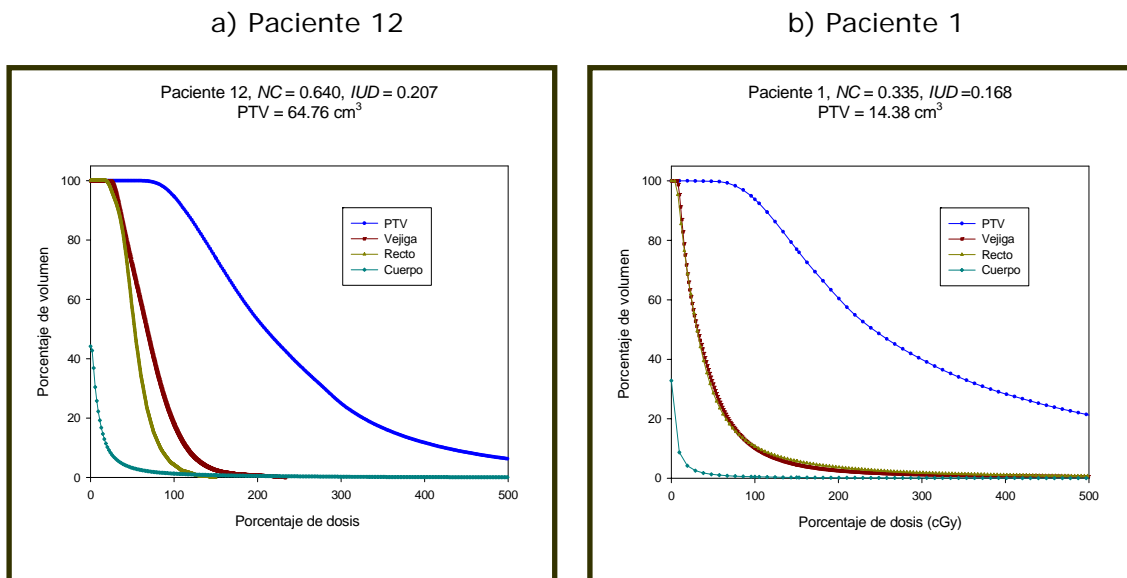
## 4.5 Análisis de histogramas

Para realizar el análisis de los histogramas se consideró la información correspondiente a dos pacientes; el 1 y el 12 debido a que el tamaño de sus  $PTV$  ( $14.38$  y  $64.76 \text{ cm}^3$ , respectivamente) son valores representativos del conjunto de valores extremos del volumen blanco de planeación (tabla 4.4).

**Tabla 4.4** Resumen de índices de calidad correspondientes a los pacientes 1 y 12

# P	PTV (cm <sup>3</sup> )	IC	COIN	NC	IHD	IUD
1	14.378	0.938	0.357	0.335	0.179	0.168
12	64.756	0.947	0.676	0.640	0.219	0.207

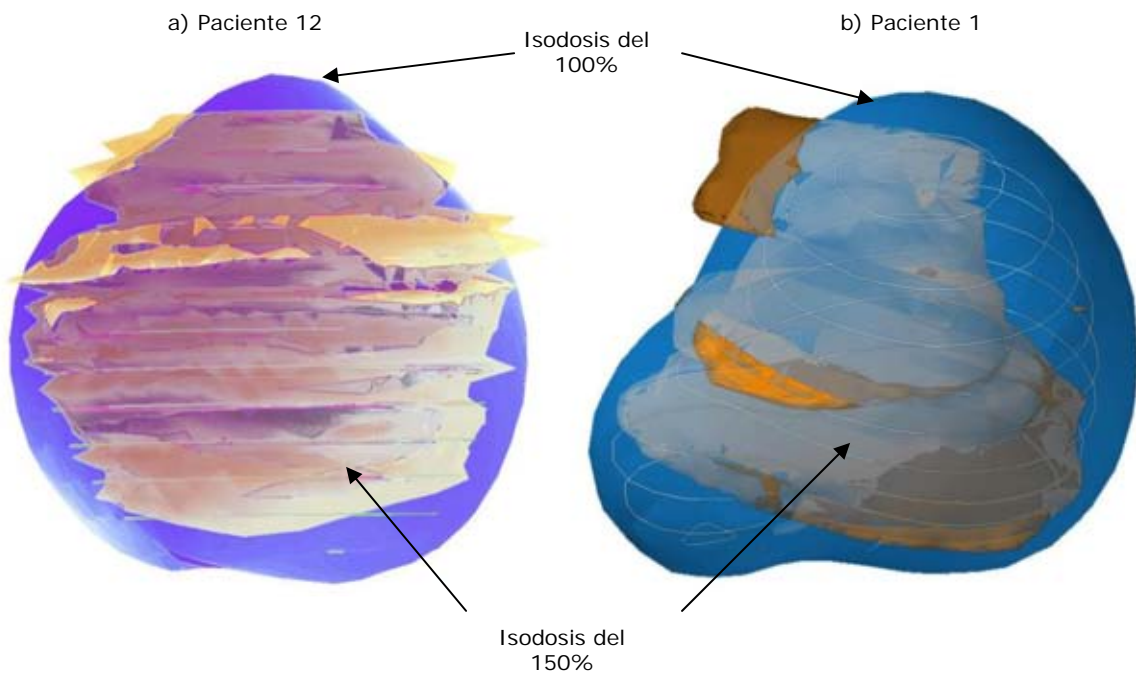
En la figura 4.5 se muestran los histogramas dosis-volumen de la planeación del tratamiento de los pacientes seleccionados (1 y 12). En estas gráficas se observa que para *IC* semejantes (0.938 paciente 1 y 0.947 paciente 12) a una planeación con un número mayor de conformalidad le corresponde un histograma cuya caída a una dosis mayor que la de referencia es más abrupta que la correspondiente a uno de menor *NC*, teniéndose también un valor mayor para el *COIN*; la superficie de isodosis se parece más a la forma del *PTV* y el volumen de tejido sano cubierto por la isodosis de referencia es menor, es decir, se irradia una proporción menor de tejido sano circundante al *PTV*.



**Figura 4.5** Histogramas dosis-volumen de dos pacientes con volúmenes prostáticos diferentes.

## 4.6 Curvas de isodosis

Como la diferencia entre los  $IC$  de los pacientes 1 y 12 es muy pequeña (0.95 %), y de acuerdo con la definición del  $NC$  (ecuación 3.6), se puede decir que la diferencia numérica entre estos números se debe a la diferencia numérica entre sus  $COIN$ , que es del 47%. Esto se refleja en la conformalidad de las curvas de isodosis, siendo mejor el  $COIN$  para el paciente 12, tabla 4.4. Esto se observa cualitativamente en la figura 4.6, la cual es una reconstrucción tridimensional del volumen prostático y de las curvas de isodosis correspondientes al 100% y 150% de la dosis de prescripción. En esta figura también se advierte que en el  $PTV$  del paciente 12 la dosis se distribuye de manera más homogénea que en el del paciente 1 y se conforma mejor la curva a la forma geométrica del volumen blanco de tratamiento, siendo esto consistente con lo mencionado previamente.

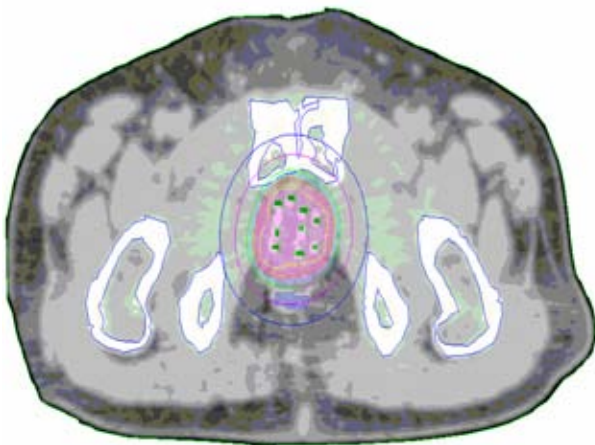


**Figura 4.6** a) Distribución de dosis en una planeación de tratamiento con  $NC = 0.640$  e  $IUD = 0.207$  b) Distribución de dosis en una planeación de tratamiento con  $NC = 0.335$  e  $IUD = 0.168$ .

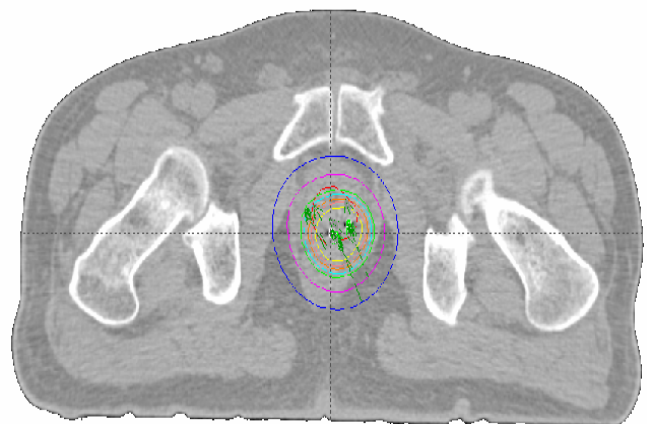
En la figura 4.7, se presenta un corte central axial de la próstata de cada paciente; en la imagen a) con  $PTV$  igual a  $64.756 \text{ cm}^3$  se obtuvieron 33 imágenes, mientras que en la imagen b) con un  $PTV$  de  $14.378 \text{ cm}^3$  se obtuvieron 15 imágenes. Como es de esperarse, un  $PTV$  menor disminuye la posibilidad de implantar más catéteres y lograr la mejor disposición geométrica de éstos y por consiguiente, de las fuentes. Sin embargo, esto no incide necesariamente en la optimización de la cobertura del  $PTV$ , pero sí puede incidir en la uniformidad de dosis y en el índice de conformalidad (tabla 4.4). Para los pacientes 1 y 12, la diferencia entre los respectivos índices de cobertura es igual a 0.95%, mientras que la diferencia entre los correspondientes índices de uniformidad y conformalidad es del 18.8 % y 47.2 %, respectivamente, siendo mejores para el paciente 12 (tabla 4.4).

#### Curvas de isodosis (cGy)

	1100		468
	825		275
	688		165
	550		



a) Curvas de isodosis, paciente 12



b) Curvas de isodosis. paciente 1

**Figura 4.7** Curvas de isodosis correspondientes a dos tratamientos: a) Número de conformalidad 0.640 e índice de cobertura 0.947. b) Número de conformalidad 0.335 e índice de cobertura 0.938.

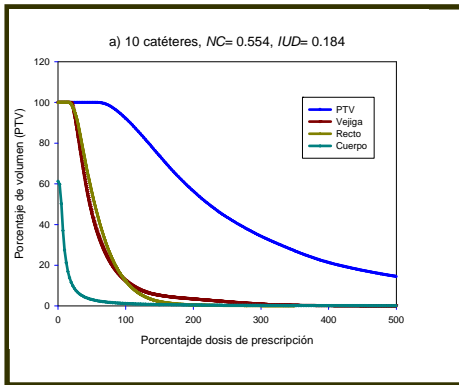


## 4.7 Índices de calidad como función del número de catéteres implantados

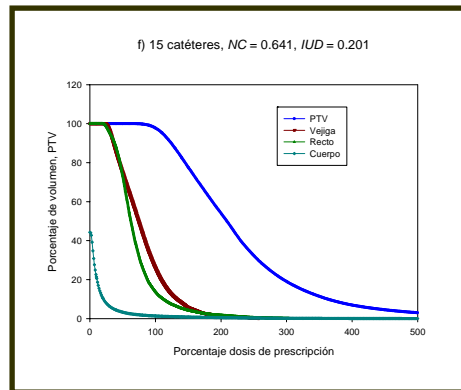
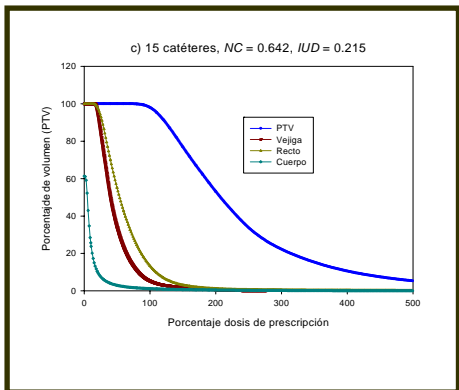
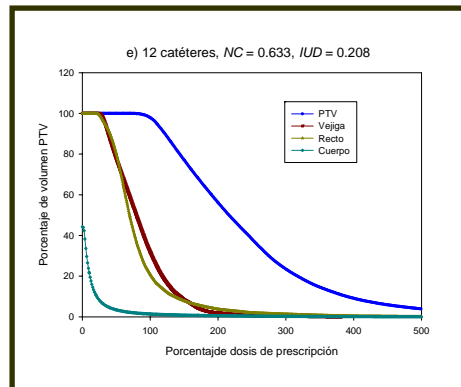
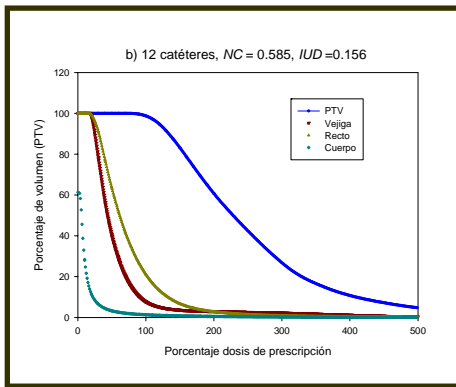
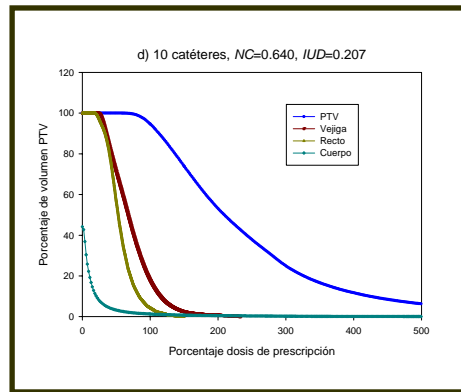
Con la finalidad de investigar el comportamiento de los diferentes índices de calidad como función del número de catéteres implantados, se realizaron simulaciones de planeaciones para dos pacientes (8 y 12). Para ello se mantuvieron los contornos originales de los tratamientos efectuados a los pacientes, y se varió el número de catéteres implantados (6, 9, 12 y 15) optimizando en cada caso el número de posiciones de la fuente radiactiva de  $^{192}\text{Ir}$  y el tiempo de permanencia. Los datos se resumen en la tabla 4.5 y en sus respectivos histogramas (figuras 4.8 y 4.9). Se observa que para el paciente 8, al variar el número de catéteres de 10 a 15, es más rápida la caída de la curva después de la dosis de prescripción. Dicha caída representa una fracción mayor de tejido sano no irradiado (0.7525 para 9 catéteres y 0.8088 para 15 catéteres). Esto es consistente con un aumento del  $NC$  de 0.554 a 0.642, lo que equivale a un incremento del 14%. Esta misma tendencia se manifiesta en el  $IUD$ , ya que aumenta de 0.184 a 0.192, (es decir, un aumento del 4.2 %).

Por otro lado, para el paciente 12, al variar el número de catéteres de 10 a 15, la variación en la caída en la curva es prácticamente imperceptible, lo cual concuerda con el hecho de que el  $NC$  varía de 0.640 a 0.641, aumenta solamente un 0.16%. La fracción de tejido sano no irradiado es 0.771 para 10 catéteres y 0.630 para 15 catéteres, este aumento en la fracción de tejido sano irradiado no contradice la relación entre el  $NC$  y la rapidez de la caída en el histograma, ya que los índices de cobertura son diferentes y el  $COIN$  para 10 catéteres es mayor que para 12 catéteres en un 2.96 % (tabla 4.5). Además, el  $IUD$  disminuye de 0.207 a 0.201 como consecuencia de una disminución en el índice de homogeneidad. Por esta razón, se puede inferir que al aumentar el número de catéteres implantados en un mismo volumen no necesariamente se obtiene una mejor planeación.

Paciente 8



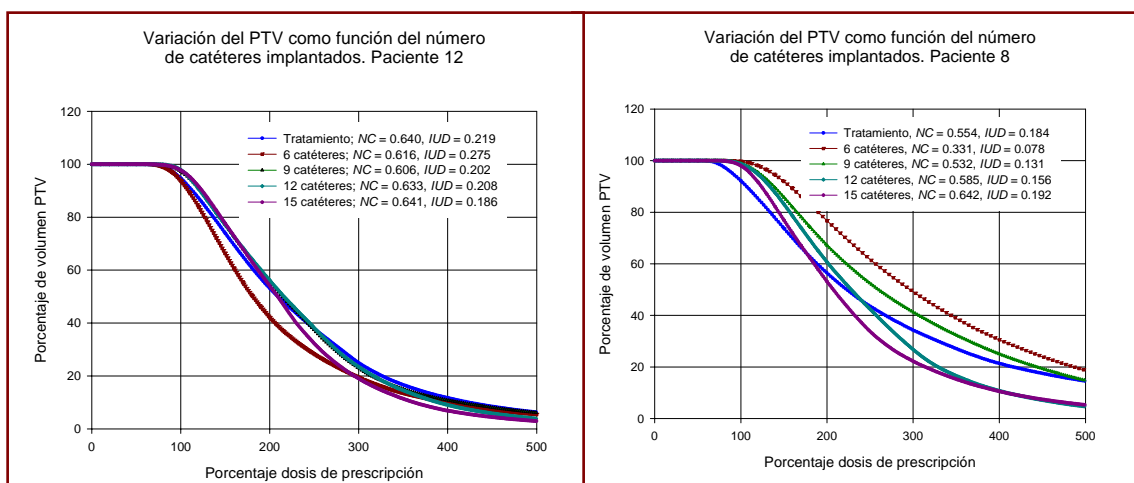
Paciente 12



**Figura 4.8** Histogramas dosis volumen para diferentes números de catéteres implantados en un mismo volumen prostático.

Paciente 12

Paciente 8



**Figura 4.9** Variación del histograma dosis-volumen del volumen blanco de planeación con respecto al número de catéteres implantados. Esto proporciona un criterio para decidir sobre cuál sería la mejor planeación de un tratamiento. Los volúmenes blanco de referencia son de 53.61 y 64.76 cm<sup>3</sup> para los pacientes 8 y 12, respectivamente.

**Tabla 4.5** Índices de calidad como función del número de catéteres implantados en un mismo volumen

# P	N <sub>cat</sub>	IC	COIN	NC	V <sub>100</sub> (cm <sup>3</sup> )	V <sub>150</sub> (cm <sub>3</sub> )	IHD	IUD
8	6	0.997	0.332	0.331	53.446	49.265	0.078	0.078
	9	0.988	0.538	0.532	52.984	45.982	0.132	0.131
	10	0.921	0.602	0.554	49.394	39.537	0.200	0.184
	12	0.987	0.593	0.585	52.924	44.583	0.158	0.156
	15	0.980	0.655	0.642	52.559	42.263	0.196	0.192
12	6	0.937	0.650	0.609	60.676	42.881	0.293	0.275
	9	0.973	0.623	0.606	62.999	49.951	0.207	0.202
	10	0.947	0.676	0.640	61.300	47.872	0.219	0.207
	12	0.979	0.647	0.633	63.388	49.948	0.212	0.208
	15	0.977	0.656	0.641	63.267	50.249	0.206	0.201

Cabe mencionar que en el caso del paciente 8, después de analizar diferentes planeaciones resulta que la mejor distribución de dosis y el mejor nivel de

conformalidad se hubiesen logrado con el implante de 15 catéteres. Esta situación no es procedente para el caso del paciente 12, ya que una vez analizadas diversas planeaciones se obtuvo que sí se podría mejorar de manera poco significativa el  $NC$  pero se deterioraría la uniformidad de la distribución de dosis.

De lo anterior, se puede inferir que a un mayor volumen blanco de tratamiento no necesariamente le corresponde un mayor número de catéteres para obtener una planeación óptima. Sin embargo, sí se mantiene la tendencia de que a un  $NC$  mayor con números de cobertura semejantes le corresponde un histograma con una caída más rápida de la curva, figura 4.9.

# Capítulo 5

## Conclusiones

En el presente trabajo se estudiaron diferentes índices de calidad para evaluar planeaciones de tratamientos con braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) y el número óptimo de catéteres de acuerdo al volumen prostático. Para llevar a cabo la primera parte y con base en la información extraída de los histogramas dosis-volumen del *PTV* y de las estructuras de riesgo se calcularon los diversos volúmenes utilizados en braquiterapia y posteriormente el índice de cobertura, el índice de conformalidad, el número de conformalidad, el índice de homogeneidad de dosis y el índice de uniformidad de dosis para cada una de las 18 planeaciones de tratamientos practicados a pacientes con cáncer de próstata. Además, se realizó la simulación de planeaciones en las cuales se varió el número de catéteres para un mismo volumen.

Como consecuencia del análisis de los histogramas y la comparación de los valores obtenidos para los diferentes parámetros dosimétricos se puede concluir que:

- Una planeación cuyo histograma dosis-volumen del *PTV* muestra una caída más rápida tiene asociado un número mayor de conformalidad, lo que significa que la curva de isodosis de prescripción se parece más a la forma del *PTV* y el volumen de tejido sano cubierto por la isodosis de referencia es

menor, es decir, se irradia una proporción menor de tejido sano circundante al *PTV*.

- Si la caída del histograma dosis-volumen del *PTV* es más abrupta, entonces la diferencia entre los volúmenes  $V_{100} - V_{150}$  es mayor y consecuentemente se tiene una mejor homogeneidad en la distribución de dosis, es decir, una mayor inclinación de la caída de la curva del histograma representa una mejor homogeneidad de distribución de dosis, esto se infiere de la definición del índice de homogeneidad de dosis.
- Un menor volumen blanco de planeación disminuye la posibilidad de implantar un mayor número de catéteres y lograr la mejor disposición geométrica de éstos. Sin embargo esto no incide necesariamente en la optimización de la cobertura del *PTV*, pero si puede influir en la conformalidad y en la uniformidad de dosis.
- Un aumento en el número de catéteres implantados para un mismo *PTV* no necesariamente implica una mejor planeación.
- Un mayor volumen blanco de planeación no necesariamente requiere un mayor número de catéteres para obtener una planeación óptima.
- Al comparar numérica o analíticamente los *NC* de una misma planeación se obtiene un criterio (sección 4.5) para determinar si una planeación es aceptable o debe ser revisada debido a sobreirradiación de órganos de riesgo.

Aunado a lo anterior, es importante mencionar que mientras mayor sea el número de conformalidad, la planeación que se evalúa representará un mejor tratamiento. Sin embargo, se debe tener cuidado con el índice de uniformidad de dosis, ya que es primordial procurar una buena distribución de dosis en el volumen tumoral y en las estructuras críticas, esto, para minimizar los gradientes de dosis y evitar puntos calientes que pueden generar efectos secundarios no deseados como la necrosis celular

Durante el desarrollo de este trabajo se observó que un factor importante es la disposición geométrica de los catéteres implantados, la cual depende fuertemente

de las dimensiones del templete y la configuración de los orificios utilizados para guiar las agujas: para utilizar la configuración interna de los orificios es conveniente que los diámetros de la próstata varíen entre 3 y 4 cm, mientras que para utilizar conjuntamente los arreglos interno y externo de los orificios es conveniente que los diámetros del volumen prostático sean superiores a los 5.1 cm.

A efecto de realizar planeaciones de tratamientos que reduzcan el número de catéteres implantados, mejoren la cobertura del *PTV*, la homogeneidad de la distribución de dosis y la irradiación no deseada de tejido sano, se recomienda que en el protocolo de tratamiento se cumplan las siguientes fases:

- Elaboración de un preplan: mediante un estudio de ultrasonido, en cuyas imágenes transferidas al sistema de planeación, el radio-oncólogo, el urólogo, el radiólogo y el físico-médico determinan la localización de la próstata e identifican las estructuras anatómicas adyacentes para que el físico-médico, a través de una reconstrucción tridimensional, determine el volumen prostático y de acuerdo a la dosis terapéutica prescrita por el radio-oncólogo, quien además indicará la máxima dosis tolerable que pueden recibir la uretra, el recto y la vejiga, determine el número y la posición de las agujas en el volumen prostático respetando la configuración de los orificios en el templete y verificando su optimización con el cálculo de los índices de calidad estudiados en este trabajo.
- Previo análisis costo-beneficio del preplan elaborado por el físico-médico y de común acuerdo con el radio-oncólogo y el urólogo, que forman parte del equipo multidisciplinario de la Unidad de Braquiterapia, se determinan las características definitivas del implante.
- Una vez autorizado el preplan se procede al implante de la agujas. Se tomen nuevamente imágenes tomográficas que son transferidas al sistema de planeación tridimensional, y se elabore la planeación definitiva del tratamiento, calculando el posicionamiento de la fuente radiactiva y tiempo de permanencia de cada una de ellas.

Por último, y con la finalidad de que este estudio tenga un impacto clínico, se tiene contemplado continuar con el mismo tipo de análisis (capitalizando las experiencias que la práctica otorga e incluyendo aspectos relacionados con la morbilidad y mortalidad, así como secuelas generadas por el tratamiento) para enriquecer las estadísticas y así, confirmar o descartar los resultados antes expuestos. Estos estudios se realizarían con la información adquirida en las futuras terapias con braquiterapia de alta tasa de dosis para tratar el cáncer de próstata que se lleven a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología.



# Bibliografía

- AN.00 A. Angelopoulos, L. Sakelliou, P. Sandilos, P. Karaiskos, "Monte Carlo dosimetry of a new  $^{192}\text{Ir}$  high dose rate brachytherapy source" *Med. Phys.* **27** (2000) 2521-2527
- AT.76 F.H. Attix, *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*, John Wiley & Sons, 1976
- BA.98 D. Baltas, C. Kolotas, K. Geramani, et al. "A conformal index (COIN) to evaluate implant quality and dose specification un brachytherapy", *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **40-2** (1998) 515-524
- CA.03 C. Charra-Brunaud, I.J. Hsu, V. Weinberg and J. Pouliot, "Analysis of interaction between number of implant catheters and dose-volume histograms in prostate high-dose-rate brachytherapy using a computer model", *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **56-2** (2003) 586-591
- GO.97 E.G. Steel, *Basic Clinical Radiobiology*. Ed. Arnold, 2nd edition, 1997
- HA.94 E.J. Hall, *Radiobiology for the Radiologist*, Lippincott Williams & Wilkins, 1994
- IC.50 ICRU Report 50, "Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy", International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993
- IC.58 ICRU Report 58, "Dose and Volumen Specification for Reporting Interstitial Therapy", International Commission on Radiation Units and Measurements, 1997
- IC.60 ICRU Report 60, "Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation", 1998
- IC.62 ICRU Report 62, "Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50)", International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999
- KE.99 P. Kneschaurek, W. Schiessl, R. Wehrmann, "Volume-based dose optimization in brachytherapy", *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **45-3** (1999) 811-815

- KH.03 F.M. Khan, *The physics of radiation therapy*, Lippincott Williams & Wilkins, 2003
- KO.94 I.K. Kolkman-Deurloo, A.G. Visser, C.G. Niël, N. Driver, P.C. Levendag, "Optimization of interstitial volume implants" *Radioth. Oncol.* **31** (1994) 229-239
- LA.03 M. Lahanas, D. Baltas, "Are dose calculations during dose optimization in brachytherapy necessary?", *Med. Phys.*, **30-9** (2003) 2368-2375
- LO.88 R.D. Lockart, G.F. Hamilton, *Anatomía Humana*, Nueva Editorial Interamericana, 1988
- LO.93 L.L. Anderson, "Plan optimization and dose evaluation in brachytherapy", *Seminars in Rad. Oncol.* **3-4** (1993) 290-300
- LO.86 L.L. Anderson, "A natural volume-dose histogram for brachytherapy", *Med. Phys.* **13** (1986) 898-903
- MO.95 R.F. Mould, *Introductory Medical Statistics*, Institute of Physics Publishing, Bristol and Philadelphia, 1995
- NA.95 R. Nath, L.L. Anderson, G. Luxton, K.A. Weaver, J.F. Williamson, A.S. Meigooni, "Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group N° 43" *Med. Phys.* **22-2** (1995) 209-234
- RO.00 M. Rodríguez-Villafuerte, "Evolution of Dose Distribution Calculations in Brachytherapy", *AIP Conf. Proc.* **538** (2000) 149-160
- SA.91 C.B. Saw, N. Suntharalingam, "Quantitative assessment of interstitial implants", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **20** (1991) 135-139
- WI.93 J.R. Williams, D.I. Thwaites, *Radiotherapy Physics*, 1<sup>st</sup> ed., Oxford University Press, 1993
- WW.01 *Cáncer de próstata*, <http://prostateinfo.com>
- WW.02 *Table of Nuclides*, <http://atom.kaeri.re.kr/index.html>