

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
POSTGRADO EN FÍSICA MÉDICA**



**PROPUESTA Y ANÁLISIS DE UN MÉTODO BASADO EN LA DOSIS EQUIVALENTE ASOCIADA (AED) QUE PERMITA EVALUAR LA CALIDAD DE LOS TRATAMIENTOS COMBINADOS DE RADIOTERAPIA EXTERNA, BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS Y RADIOSENSIBILIZADORES**

Trabajo de Grado de Maestría  
presentado ante la ilustre Universidad  
Central de Venezuela por la Lic.  
Francelys Dannys Gómez Romero, para  
optar al título de Magister Scientiarum,  
mención Física Médica

Tutor: Dr. Rafael Martín Landrove

Caracas-Venezuela  
Enero de 2017

## **Agradecimientos**

A Dios por darme vida y salud, por estar conmigo en todo momento guiándome siempre por el camino correcto.

A mis amados padres Franklin y Martina por la educación y valores que me han inculcado, por todo su apoyo, esfuerzo y sobre todo por ser un ejemplo de ética y honestidad a seguir, haciéndome una persona de bien.

A mis hermanos por todo el apoyo prestado y por ser parte importante en mi vida.

A mi estimado Dr. Rafael Martín Landrove a quien le agradezco la confianza y dedicación que no solo ha puesto en mí, sino en todos y cada uno de los estudiantes quienes han tenido el privilegio de asistir en algún momento a sus clases magistrales y a quienes les ha brindado la oportunidad de guiar siempre en busca de una constante mejora. Son pocas las personas que entregan su vida al conocimiento es por ello que exalto su trabajo, y agradezco de todo corazón la ayuda prestada. Siempre le estaré eternamente agradecida por haber compartido conmigo sus conocimientos y sobre todo su amistad. Gracias por apoyarme a lograr esta nueva meta, culminar mi maestría.

Al Dr. Nilo Guillen por su apoyo y dedicación en la realización de esta tesis.

*Francelys Gómez*

## Dedicatoria

A mi pequeño Franklin, por ser mi fuente de motivación e inspiración para poder superarme y poder así brindarte un mejor futuro. Te amo hijo.

*Francelys Gómez*

## Resumen

El cáncer de cuello uterino ocupa el primer lugar de incidencia y mortalidad en la población femenina de nuestro país y esto lo convierte en un verdadero problema de salud pública. En esta investigación se desarrolló un modelo radiobiológico que permite manejar simultáneamente los tratamientos de quimioterapia con uno o dos fármacos, teleterapia y braquiterapia, incluyendo radio sensibilización y el efecto bystander que corresponde a esa combinación mediante la estimación de la dosis equivalente asociada (*AED*, Associated Equivalent Dose) en pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas durante el periodo 2010-2015 en el Instituto Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño del estado Carabobo. El *AED* permitió medir el efecto de reducción en la población celular blanco, que es igual a la combinación de aquél que produce el fármaco administrado como agente químico y el debido a la acción de la radiación intensificada por los efectos radiosensibilizadores del mismo. La construcción de ese modelo llevó a la estandarización de parámetros que, aunque se establecieron tomando en cuenta todos los aspectos relevantes del tratamiento combinado y lograron describir muy bien lo observado, deben ser revisados periódicamente; esto es particularmente importante en el caso de los volúmenes estándar de tejido neoplásico en los estadios de la enfermedad. El modelo propuesto proporciona una probabilidad de control tumoral, *TCP*, que se correlaciona muy bien con la observación clínica realizada a largo plazo una vez que ha concluido el tratamiento y esto significa que posee el potencial de convertirse en una herramienta para el diseño de tratamientos y predicción de su resultado. La probabilidad de supervivencia de las pacientes fue mayor cuando la dosis asociada equivalente, *AED*, superó de manera importante el efecto crítico referencial del estadio correspondiente, y éste es un aspecto a ser tomado en cuenta en un primer acercamiento a un diseño de tratamiento. Cuantitativamente esto se maneja a partir del método de análisis Kaplan-Meier, donde obtenemos las curvas de supervivencia como función de la fracción de *AED* con respecto al efecto crítico referencial del estadio y se define en este trabajo como ganancia *AED* o  $\Lambda$ . Para evaluar lo recomendado en el Plan Nacional de Oncología se usaron datos que caracterizan pacientes reales y se simula el efecto de los protocolos allí propuestos. La probabilidad de control tumoral como función de  $\Lambda$  es universal ya que no se observan variaciones en su comportamiento en función del estadio de la enfermedad, de la modalidad del tratamiento o del protocolo a utilizar. Resulta que  $\Lambda$  es un parámetro importante desde el punto de vista terapéutico al demostrarse que podemos combinar diferentes modalidades de tratamiento. Hay una ventana para valores de  $\Lambda$  entre 0.2 y 0.4, donde *TCP* es 1 o muy cercano a 1, que debiera ser tomada en cuenta en el diseño de tratamientos. Los protocolos del Plan Nacional de Oncología representan procedimientos ideales cuyos efectos no se materializan por ser de mucha más intensidad que lo logrado en la práctica y adicionalmente llevan a situaciones donde *TCP* se degrada debido a una sobredosisificación que incrementa el riesgo de complicaciones.

**Palabras Claves:** cáncer de cuello uterino, quimioterapia, radioterapia, braquiterapia, *TCP*, Kaplan- Meier.

## Summary

Cervical cancer ranks first in incidence and mortality for the female population of our country, which makes it a real public health problem. In this investigation, a radiobiological model was developed to simultaneously handle treatments like chemotherapy with one or two drugs, teletherapy and brachytherapy. This model also includes radiosensitization and the bystander effect corresponding to that combination by estimating the associated equivalent dose (*AED*) in patients with cervical cancer treated during the period 2010-2013 in the Oncology Institute Dr. Miguel Perez Carreño, Carabobo State. The *AED* allowed the measurement of a reduction effect on target cell population and it is equal to the combination of the effect due to the administered drug as a chemical agent and the one due to the radiation action which is intensified by the radiosensitizing effects thereof. The construction of this model led to the standardization of parameters which should be reviewed periodically even although they were established by taking into account all relevant aspects of a combined treatment and were able to describe very well the observed outcome; this is particularly important in the case of standard volumes of neoplastic tissue in the disease stages. The proposed model provides a tumor control probability, *TCP*, which correlates well with the clinical observation made long after the treatment has been completed and this means that it has a potential to become a tool for designing and predicting the treatment outcome. The survival probability of patients was higher when the associated equivalent dose, *AED*, significantly exceeded the benchmark critical effect of the corresponding stage, and this is an aspect to be taken into account in a first approach to treatment design. Quantitatively this is handled through a Kaplan-Meier analysis, where we get survival curves as a function of the fraction of *AED* relative to the benchmark critical effect of the stage, which is defined in this work as *AED* gain or  $\Lambda$ . To evaluate the recommendations of the National Oncology Plan, data characterizing real patients were used and the effect of proposed protocols was simulated. The tumor control probability as a function of  $\Lambda$  is universal since changes in its behavior as a function of disease stage, treatment modality or protocol to be applied, were not observed. It turns out that  $\Lambda$  is an important parameter from a therapeutic standpoint by showing that different treatment modalities can be combined. There is a window for  $\Lambda$  values in a range between 0.2 and 0.4, where *TCP* is 1 or it is very close to 1, that should be taken into account for treatment design. The protocols of the National Oncology Plan represent ideal procedures whose effects do not materialize for being much more intense than what has been achieved in practice and additionally they lead to situations where *TCP* is downgraded due to overdosing which is going to increase complication risks.

**Keywords:** cervical cancer, chemotherapy, radiotherapy, brachytherapy, *TCP*, Kaplan Meier.

## ÍNDICE GENERAL

|   |            |
|---|------------|
| Agradecimientos.....  | ii         |
| Resumen.....  | iv         |
| Lista de Figuras.....   | viii       |
| Lista de Tablas.....  | ix         |
| <b>Capítulo 1 Introducción.....</b>   | <b>1</b>   |
| 1.1 Justificación.....  | 4          |
| 1.2 Objetivo General.....   | 5          |
| 1.3 Objetivos Específicos.....  | 5          |
| 1.4 Alcance de la Investigación.....  | 6          |
| 1.5 Estructura del documento.....   | 7          |
| <b>Capítulo 2 Modelo Cinético para la Descripción de la Evolución de los Fármacos Radiosensibilizadores.....</b>                    | <b>8</b>   |
| 2.1 Agentes Radiosensibilizadores.....  | 8          |
| 2.2 Modulación de la radiosensibilidad por citotostáticos. Estrategias para optimizar la combinación de quimio y radioterapia ..... | 8          |
| 2.3 Reseña histórica de los compuestos de platino.....  | 9          |
| 2.4 Química del Platino .....   | 11         |
| 2.5 El Carboplatino.....  | 13         |
| 2.6 Mecanismo de acción: Formación de ADN aducto.....   | 14         |
| 2.7 Mecanismos de Resistencia de los fármacos de platino en la célula.....  | 16         |
| 2.8 Aumento de reparación del ADN.....  | 17         |
| 2.9 Farmacología Clínica.....   | 17         |
| 2.10 Gemcitabina.....   | 19         |
| 2.11 Taxanos (Paclitaxel).....  | 23         |
| 2.12 Concentración Inicial en un Ciclo de Quimioterapia.....  | 26         |
| 2.13 Modelo Cinético para Describir la Evolución de la Concentración de los fármacos.....   | 28         |
| 2.14 Modelo Cinético para Describir la Evolución de la Fracción de Supervivencia.....   | 32         |
| <b>Capítulo 3 Marco Teórico de la Dosis Biológica Efectiva (BED) utilizada en la literatura...</b>                                  | <b>41</b>  |
| 3.1 Marco Teórico de la Dosis Biológica Efectiva (BED) utilizada en la literatura.....  | 41         |
| 3.2 Determinación de la Dosis Asociada Equivalente o AED.....   | 50         |
| 3.3 Herramienta de Software para el Estudio Personalizado.....  | 59         |
| <b>Capítulo 4 Análisis de Resultados.....</b>   | <b>63</b>  |
| 4.1 Probabilidad de Control Tumoral como Función de la Ganancia.....  | 63         |
| 4.2 Sobrevida de los Pacientes en Función de la Ganancia.....   | 68         |
| 4.3 Comparación con lo Propuesto por el Plan Nacional de Oncología.....   | 69         |
| <b>Capítulo 5 Conclusiones y Recomendaciones.....</b>   | <b>92</b>  |
| Referencias Bibliográficas.....   | 94         |
| <b>Apéndice A.....</b>  | <b>109</b> |
| A.1 Mecanismo Químico de los Compuestos de Platino en el Interior de la Célula.....   | 109        |
| <b>Apéndice B.....</b>  | <b>115</b> |
| B.1 Distribución Log Normal.....  | 115        |
| <b>Apéndice C.....</b>  | <b>118</b> |
| C.1 Reseña Histórica de BED. Antecedentes.....  | 118        |
| C.2 Orígenes de la Fórmula BED.....   | 121        |
| <b>Apéndice D.....</b>  | <b>125</b> |

|   |     |
|---|-----|
| Métodos Estadísticos No Paramétricos usados en cálculo del Análisis de Supervivencia..... | 125 |
| D.1 Método de Kaplan Meier.....   | 125 |
| D.2 Método de Logrank.....  | 127 |
| D.3 Método Kolmogorov-Smirnov.....  | 130 |

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Fig. 2.1 Estructura Molecular del cis-diaminodicloro platino II (cisplatino).....  | 10 |
| Fig. 2.2 Formas isomericas cis y trans del complejo sintetizado de platino.....  | 10 |
| Fig. 2.3 Estructura Molecular del cis-diaminodicloro platino II (carboplatino).....  | 13 |
| Fig. 2.4 Mecanismos de Resistencia de los fármacos de platino en la célula.  | 16 |
| Fig. 2.5 Estructura Molecular de la Gemcitabina ( $C_9H_{11}F_2N_3O_4$ ).....  | 21 |
| Fig. 2.6 Curva de sobrevivencia en función de la concentración para carboplatino.....  | 33 |
| Fig. 2.7 Curva de sobrevivencia en función de la concentración para cisplatino.....  | 36 |
| Fig. 2.8 Curva de sobrevivencia en función de la concentración para paclitaxel.....  | 37 |
| Fig. 2.9 Curva de sobrevivencia en función de la concentración para gemcitabina.....   | 38 |
| Fig. 2.10 Fracción de sobrevivencia cuando únicamente tenemos un tratamiento con quimioterapia.....  | 39 |
| Fig. 3.1 Estimación del log de muerte celular en tumor vs el tiempo de duplicación para células tumorales $T_p$ durante la radioterapia de los cuatro programas en el ensayo clínico de Grupo 90-03 de Terapia de Oncología de Radiación.....  | 42 |
| Fig. 3.2. Supervivencia total en pacientes tratados solo con RT, correlacionado a superior a la mediana (número de pacientes = 21) y debajo de la mediana (número de pacientes = 22). medio = 94.....  | 42 |
| Fig. 3.3. Curva de dosis respuesta ilustrando la distribución de la fracción de sobrevida de pacientes con respecto a la media $BED_{10}$ de los 43 pacientes con estadios IB, IIA y IIB de carcinoma cervical.....  | 49 |
| Fig. 3.4 Evolución del mismo conjunto de células neoplásicas donde con línea puntada se muestra el efecto de la interacción química solamente, por lo que tenemos el CED y con línea gruesa continua se muestran los desplazamientos que tienen lugar al aplicar radiación en fracciones, por lo que tenemos el AED..... | 52 |
| Fig. 3.5 Fracción de sobrevida de células HeLa irradiadas con rayos-X de 230 kVp.....  | 54 |
| Fig. 3.6. Curva de sobrevivencia de las células no irradiadas en presencia de medio de cultivo irradiado, la cual tiene forma de sigmoide invertida.....   | 56 |
| Fig. 3.7 Fracción de sobrevivencia para células HeLa como función del tiempo de exposición a paclitaxel a una concentración de 10 nM.....  | 57 |
| Fig.3.8 Imagen fotográfica de una sección del modelo radiobiológico desarrollado.....  | 61 |
| Fig. 3.9 Imagen de pantalla que muestra de hoja de cálculo desarrollada para el cálculo de AED para uno de los pacientes en el estudio.....  | 62 |
| Fig. 4.1 Comparación de la probabilidad de alcanzar el estado libre de enfermedad o estable con la probabilidad de control tumoral observada y la calculada por el modelo radiobiológico como funciones de la ganancia.....  | 65 |
| Fig. 4.2 .Distribuciones acumuladas para las $TCP$ , tanto del modelo como la observada.....   | 67 |
| Fig. 4.3 Probabilidad de sobrevida $P_S(t)$ para dos grupos de pacientes con ganancias de signo contrario.....   | 69 |
| Fig. 4.4 Comparación entre el conjunto de tratamientos que se aplicaron clínicamente y aquí se denominan reales y lo pautado en el Plan Nacional de Oncología (PNO).....   | 71 |
| Fig. 4.5 Distribuciones acumuladas del conjunto de tratamientos reales y de los tratamientos del Plan Nacional de Oncología (PNO).   | 72 |

## LISTA DE TABLAS

|  |    |
|--|----|
| Tabla II.1 Farmacocinética comparativa de los análogos del platino después de una corta infusión intravenosa.....  | 19 |
| Tabla II.2 Perfiles de Toxicidad de los compuestos del platino en uso clínico.....   | 19 |
| Tabla II.3 Valores límite de las ventanas de constante de tiempo usados en la descripción de la eliminación o aclaramiento de los fármacos a considerar.....   | 29 |
| Tabla II.4 Parámetros de las curvas de las curvas de supervivencia según el modelo de Gompertz modificado.....   | 33 |
| Tabla II.5 Clasificación de la FIGO para carcinomas en cuello uterino.....   | 35 |
| Tabla VI.1. Comparación de resultados clínicos con las predicciones del modelo radiobiológico y los protocolos del Plan Nacional de Oncología para pacientes tratadas con radioterapia solamente.....                    | 73 |
| Tabla IV.2. Comparación de resultados clínicos con las predicciones del modelo radiobiológico y los protocolos del Plan Nacional de Oncología para pacientes tratadas con cisplatino (Ci) y carboplatino (Co).....       | 74 |
| Tabla IV.3. Comparación de resultados clínicos con las predicciones del modelo radiobiológico y los protocolos del Plan Nacional de Oncología para pacientes tratadas con cisplatino (Ci) combinado con gemzar (G).....  | 79 |
| Tabla IV.4 Comparación de resultados clínicos con las predicciones del modelo radiobiológico y los protocolos del Plan Nacional de Oncología para pacientes tratadas con carboplatino (Ca) y gemzar (G).....             | 86 |
| Tabla IV.5. Comparación de resultados clínicos con las predicciones del modelo radiobiológico y los protocolos del Plan Nacional de Oncología para pacientes tratadas con cisplatino (Ci) combinado con taxol (T).....   | 88 |
| Tabla IV.6. Comparación de resultados clínicos con las predicciones del modelo radiobiológico y los protocolos del Plan Nacional de Oncología para pacientes tratadas con carboplatino (Ca) combinado con taxol (T)..... | 89 |

## Capítulo 1

# INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino ocupa el primer lugar de incidencia y mortalidad en la población femenina del país, lo cual lo convierte en un importante problema de salud pública. La última información disponible sobre la tasa de mortalidad por este tipo de patología en Venezuela indica que se tienen 11 fallecimientos al año por cada 100.000 mujeres (Negrín, 2006).

En América Latina el cáncer del cuello uterino es la primera causa de mortalidad por neoplasias malignas en mujeres de edades comprendidas entre los 20 y los 40 años de edad y la tercera entre las causas de mortalidad por cáncer en el género femenino, siendo solo superada por cáncer de glándula mamaria y de pulmón. Publicación OPS (2008).

(La Organización Panamericana de la Salud 2013) en su más reciente informe admite 274.883 muertes por esta enfermedad en los últimos 5 años, 80% de este reporte recopila información de los países menos desarrollados.

A nivel mundial la incidencia más baja para este tipo de neoplasia es en América del Norte, Europa y Australia, esto debido a programas especiales disponibles en esos países que tienen como objetivo atraer a la población femenina a hacerse pruebas de detección (Castellsagué et al 2007). A esto se suma el tener una estructura del grupo familiar donde predomina la formación de parejas estables que evita de manera importante la propagación de virus como el VPH (virus del papiloma humano) y el citomegalovirus, cuya presencia está estrechamente correlacionada con la aparición de la enfermedad (Koivusalo et al 2006). (Hausen, 2000)

La evolución de técnicas diagnósticas, de entrega de radiación y aplicación de fármacos con poder radiosensibilizador, así como la propuesta de nuevos modelos

radiobiológicos, han contribuido de manera positiva en la lucha contra enfermedades neoplásicas.

La experiencia clínica ha permitido establecer protocolos de tratamiento de acuerdo a cada tipo de lesión neoplásica, los cuales se toman como un patrón de referencia. Sin embargo, es posible mejorar esos protocolos de acuerdo al paciente y al tipo de lesión. El uso del mismo esquema de tratamiento en una población con una patología particular no siempre se traduce en la práctica en un control de la enfermedad.

Los tratamientos para el cáncer con radiaciones ionizantes se han visto dominados por criterios que se basan en resultados clínicos donde no se realiza un tratamiento cuantitativo del efecto combinado de agentes químicos empleados con todas las modalidades de radioterapia, así como también de aspectos que en las últimas décadas han demostrado su potencial relevancia en la dinámica de los procesos asociados al tratamiento como son el efecto “bystander” o del observador próximo (Marín et al, 2014), efectos abscopales o de acción remota (Michel et al, 2015) y temporales o de espaciado en tiempo para la aplicación de estas modalidades, los cuales van a tener una gran incidencia en el resultado como vamos a ver con los resultados de este trabajo.

El paradigma adoptado hasta ahora en radioterapia, acompañado de cierta importante experiencia clínica, es que el éxito en un tratamiento depende de la dosis de radiación, el volumen de tejido irradiado y de la dosis del fármaco que va a actuar como radiosensibilizador. Si bien es cierto que este acercamiento logra tener control de factores que van a ser muy importantes, también ignora algunos efectos mencionados anteriormente, particularmente el “bystander” (Martín et al 2014), (Chen et al 2011), (Collins, 2008) y los abscopales (Shankar et al 2013) que permiten reducir la presencia de metástasis o de tejido neoplásico no detectable por el estado del arte en métodos de imágenes y que por lo tanto van a reducir la probabilidad de aparición de recidivas.

Por otra parte es igualmente importante el disponer cuantitativamente de una herramienta que permita estimar de manera más precisa la dosificación de manera de evitar la tendencia a prescribir dosis altas que supuestamente aseguren una curación y que llevan a que la mayoría de los pacientes sufran efectos secundarios que aparte de indeseables pueden ser mortales en algunos casos. Al mismo tiempo si las dosis son lo suficientemente bajas para evitar efectos secundarios, puede no haber una respuesta adecuada y el tratamiento de la neoplasia falla.

El objetivo final de una planificación del tratamiento combinado, que incluya radioterapia, debiera ser el de encontrar un esquema que combine modalidades de manera de lograr una alta probabilidad de control tumoral (*TCP*, Tumor Control Probability) con una probabilidad de complicación para el tejido normal que sea aceptable (*NTCP*, Normal Tissue Complication Probability). Sin embargo, la mayor parte de planificación del tratamiento de hoy en día no se basa en la optimización de la *TCP* y la *NTCP*, sino más bien en que se cumplan las restricciones de dosis-volumen definidas por el planificador.

Este tópico fue recientemente abordado en un debate realizado en la sección "Point and Counterpoint" de la revista *Medical Physics* (Deasy et al, 2015) donde Deasy sugiere que la evaluación y optimización de la planificación de un tratamiento resultan ser más eficaces si están basadas en radiobiología y no en las evaluaciones dosis-volumen y que los modelos con capacidad de predecir el *TCP* y el *NTCP*, una vez validados frente a conjuntos de datos relevantes, se deben colocar en las manos de los profesionales clínicos. Su contendor Mayo indica que aunque lo señalado por Deasy puede ser lo ideal, el estado de los modelos radiobiológicos en uso actualmente no permitiría aun considerar esa posibilidad.

Como respuesta a Mayo y según Deasy (Deasy, et al 2015), para usar apropiadamente los modelos basados en la *TCP* y la *NTCP*, se necesita escribir

nuevos protocolos y establecer cuales permiten mayor personalización del tratamiento basado en los detalles anatómicos del caso de cada paciente. La prescripción de radioterapia externa estándar se ha convertido en un patrón que encaja en todos los casos con una misma patología con poca personalización de la enfermedad del paciente, a pesar del hecho de que se conoce perfectamente que la tolerancia a tejido normal está fuertemente relacionada al volumen de órganos y tejidos irradiados. A pesar de las posibles variaciones en el volumen tumoral, se administran dosis estándar con márgenes excesivamente generosos que llegan a solapar tejido sano, aspecto que tiene poco soporte desde el punto de vista radiobiológico y es probable que hasta sea contraproducente. Es por ello que debemos tener un enfoque más racional para la elección de los límites de dosis. Entonces en la actualidad hay una buena razón para revisar y desarrollar modelos basados en la *TCP*.

## 1.1 JUSTIFICACIÓN

En consecuencia la motivación de este estudio surge con la necesidad de poder contar con un modelo radiobiológico personalizado como lo plantea Deasy (Deasy, et al 2015) que permita cuantificar simultáneamente tratamientos combinados de quimioterapia con uno o dos fármacos, teleterapia y braquiterapia en pacientes tratadas con cáncer de cuello uterino mediante la estimación de la (*AED*, Associated Equivalent Dose), definida en este trabajo como la suma de la dosis química equivalente (*CED*, Chemical Equivalent Dose), y la dosis biológica efectiva (*BED*, Biological Effective Dose), que pueda convertirse en una herramienta fundamental en el diseño de tratamientos personalizados mediante la predicción de los resultados en términos de la . La dosis química equivalente va a venir expresada en unidades de dosis absorbida de radiación ya que representa la dosis química que produciría el mismo efecto de caída en la población celular y es una manera de facilitar el manejo del efecto total sobre el sistema neoplásico a considerar. El poder hacer esta cuantificación nos permitirá

saber si la dosis a administrar es la adecuada, facilitándole al médico radioterapeuta la toma de decisiones en cuanto al tratamiento a administrar.

Es importante resaltar que va a ser particularmente ventajoso el poder iniciar el desarrollo de esta herramienta partiendo del tratamiento de cáncer cervical ya que existe abundante literatura que respalda todos y cada uno de los parámetros que van a ser usados en éste modelo, algo que es poco común de encontrar en otro tipo de patología.

Haciendo uso del método de análisis Kaplan-Meier se puede obtener la probabilidad de sobrevivencia como función de la  o la ganancia , que representa la fracción  $\frac{1}{n} \sum_{i=1}^k \frac{t_i}{t_{i+1}}$  y donde el  es el tamaño del efecto crítico requerido para llevar el sistema neoplásico a su estado original con una sola célula en promedio. Éste resultado puede emplearse para establecer recomendaciones que permitan elevar la calidad de los tratamientos. En este sentido este trabajo está orientado a desarrollar una radiobiología que se adapte al caso de cada paciente.

Agradecemos la oportunidad que nos ofreció el Instituto Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño por poner a nuestra disposición la información cronológica y técnica útil sobre las historias clínicas de las pacientes, lo cual resultó ser esencial en el desarrollo de este trabajo.

## 1.2 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un método basado en la estimación del efecto que denominamos la dosis equivalente asociada (, Associated Equivalent Dose) o de la ganancia  que permita evaluar la probabilidad de control tumoral  y en consecuencia conocer aspectos de la calidad de los tratamientos combinados de radioterapia externa, braquiterapia de alta tasa de dosis y radiosensibilizadores, y que se

adapten a las necesidades de cada paciente. El presente trabajo no va considerar la estimación de la  $\Lambda$ .

### 1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- ✓ Considerar los diferentes esquemas o protocolos de radioterapia usados en la institución.
- ✓ Desarrollar una metodología para evaluar y analizar la dosis química equivalente  $EQD_2$ .
- ✓ Identificar la  $EQD_2$ , la ganancia  $G$  y/o su  $EQD_2$  derivada en los diferentes tratamientos según su duración y el esquema a seguir.
- ✓ Comparar la  $EQD_2$ , la ganancia  $G$  y/o su  $EQD_2$  derivada en los diferentes esquemas usados en servicios de radioterapia con lo propuesto por el Plan Nacional de Oncología.
- ✓ Determinar la distribución de probabilidad de supervivencia en función del  $EQD_2$  o la ganancia  $\Lambda$ .

### 1.4 ALCANCE DE LA INVESTIGACIÓN

Este trabajo es el primer paso para desarrollar un modelo radiobiológico que pueda ser usado como una herramienta por el especialista clínico y que permita evaluar la respuesta de un tratamiento de cáncer de cuello uterino en cualquiera de sus modalidades (radioterapia externa concurrente con quimioterapia y braquiterapia) considerando las condiciones del paciente, dosis aplicada, fraccionamiento, así como otros parámetros de interés con el fin de obtener una predicción del resultado. En este primer acercamiento se pretende trabajar con información de pacientes con cáncer de cuello uterino tratados en el Instituto Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño que fueron sometidas a una combinación de radioterapia externa, quimioterapia con uno o dos radiosensibilizadores y braquiterapia de alta tasa de dosis en el periodo 2010-2015. La muestra estará

formada por 117 pacientes con histopatología de tipo epitelial con estadios que abarcan desde IA hasta IVB y donde se comprenden todas las edades.

## 1.5 ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO

Después de esta breve introducción podemos dar una visión de la estructura del documento. En el capítulo II vamos a desarrollar el modelo que nos va a permitir describir la evolución y residencia fisiológica, así como considerar el papel como agentes radiosensibilizadores, de compuestos de platino, como el cisplatino y el carboplatino y otros compuestos como la gemcitabina y el paclitaxel o taxol. Esto va a ser fundamental para describir la dinámica de los efectos de radiosensibilización. En el capítulo III se contempla la incorporación del efecto de la radiación que incluye los efectos “bystander” y abscopales. Igualmente se desarrollan esquemas para producir el modelo final de tratamiento integrado que debe adaptarse al caso de cada paciente. Como el énfasis va a estar en el cálculo del *AED* o la ganancia  $\Lambda$  y no en un protocolo particular, todas las desviaciones del protocolo original que pueda sufrir un tratamiento no afectan el curso del presente trabajo. El capítulo IV presenta el análisis de los resultados obtenidos donde se valida el modelo integrado propuesto al lograr reproducir la probabilidad de control tumoral *TCP* observada clínicamente para todo el rango de interés. Igualmente se compara en conjunto la estrategia seguida en los tratamientos reales con los propuestos en el Plan Nacional de Oncología. La comparación tiene que hacerse con respecto a esos dos conjuntos porque con mucha frecuencia los tratamientos reales no pudieron seguir en forma completa los protocolos establecidos en el servicio por razones que estaban fuera del control del personal médico a cargo. En el capítulo VI se resumen las conclusiones y recomendaciones.

## Capítulo II

# Modelo Cinético para la Descripción de la Evolución de los Fármacos Radiosensibilizadores

En este capítulo vamos a desarrollar el modelo cinético que va a describir la evolución de los fármacos radiosensibilizadores. Los procesos de eliminación in vivo van a jugar un papel importante en la estimación del *AED* para cada paciente ya que determinan cambios en la intensidad de los efectos de radiosensibilización que van a tener un impacto en el programa de tratamiento para cada paciente.

### 2.1 Agentes Radiosensibilizadores

En términos generales, se aplica el nombre de radiosensibilizador a una sustancia que aumenta los efectos citotóxicos de las radiaciones ionizantes cuando se administra a la vez que éstas.

### 2.2 Modulación de la radiosensibilidad por Citostáticos. Estrategias para optimizar la combinación de quimio y radioterapia

El objetivo de la combinación de quimio y radioterapia es mejorar el control local, disminuir el riesgo de metastasis y aumentar la supervivencia sin aumentar significativamente la toxicidad. En última instancia, se persigue alcanzar un claro beneficio comparado con el resultado de tratamientos administrados separadamente. En cada situación clínica es necesario determinar en que grado mejora la respuesta antitumoral, como se traduce en un incremento de la supervivencia y cuál es la toxicidad máxima tolerable.

La programación de la quimioterapia se realiza sobre la base del tipo de células, la velocidad con que se dividen y el momento en que un fármaco determinado probablemente sea eficaz. Es por esta razón que la quimioterapia normalmente se administra en ciclos.

Los fármacos de platino representan una clase única e importante de compuestos antitumorales. Solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, cisplatino y sus análogos han tenido un impacto significativo en el tratamiento de una gran variedad de tumores.

### **2.3 Reseña histórica de los compuestos de platino**

La comprensión de que los complejos de platino que exhiben actividad antitumoral comenzó un poco por casualidad en una serie de experimentos llevados a cabo por (Rosenberg et al 1961). Estos estudios incluyeron la determinación del efecto de la radiación electromagnética sobre el crecimiento de bacterias en una cámara equipada con un conjunto de electrodos de platino. La exposición de las bacterias a un campo eléctrico resultó en un cambio profundo en su morfología, en particular, la aparición de filamentos largos que eran varios cientos de veces mayores que las de sus homólogos no expuestas.

Este efecto no se debió directamente al campo eléctrico, pero sí a los productos de electrólisis producidos por los electrodos de platino. Posteriormente un análisis de estos productos, reveló que la especie predominante fue cloroplatinato de amonio  $[\text{NH}_4]_2[\text{PtCl}_6]$ . Este compuesto era inactivo en la reproducción del crecimiento filamentosos observado originalmente; sin embargo, pronto se conoció que la conversión de este complejo a una especie neutra por la luz ultravioleta dio lugar a una especie activa. Los intentos de sintetizar el complejo de platino neutral activo fracasaron.

El cisplatino es una molécula inorgánica con una estructura simple, (ver figura 2.1)

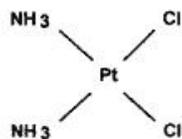


Fig. 2.1 Estructura Molecular del cis-diaminodichloro platino II (cisplatino), (De Vita 2011).

Sin embargo, el compuesto neutro podría existir en dos formas isoméricas, cis ó trans, y la última especie es el que había sintetizado. Posteriormente, el isómero cis fue sintetizado y se demostró el compuesto activo. (Rosenberg et al 1969).

La figura 2.2, muestra las diferentes formas isoméricas del complejo sintetizado de platino.

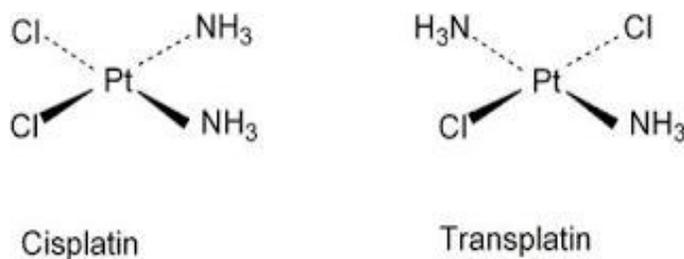


Figura 2.2 Formas isomericas cis y trans del complejo sintetizado de platino. El isómero trans del cisplatino no es un agente quimioterapéutico eficaz. Las diferentes geometrías de estos dos isómeros en consecuencia difieren en el modo de unión con el ADN. Extraído de (De Vita 2011).

La observación de que cis-diaminodichloro platino (II) y cis- diaminotetracloroplatino (IV) inhibiera el crecimiento de bacterias condujo a la prueba con cuatro compuestos de platino neutros, para determinar la actividad antineoplásica en los ratones portadores de las células tumorales sólidos Sarcoma-180 y leucemia L1210. Los cuatro compuestos mostraron actividad antitumoral significativa, con cis-diaminodichloro platino (II), presentó mayor eficacia.

Estudios en otros modelos de tumor confirmaron estos resultados indicando que el cisplatino exhibió un amplio espectro de actividad. Aunque los primeros ensayos clínicos mostraron actividad significativa contra varios tipos de tumores, en particular el cáncer de testículo pero la grave toxicidad renal y gastrointestinal causada por la droga casi llevó a su abandono. (Cvitkovic et al 1977), mostraron que estos efectos podrían ser mejorados, en parte, por una prehidratación agresiva, la cual reavivó el interés en su uso clínico.

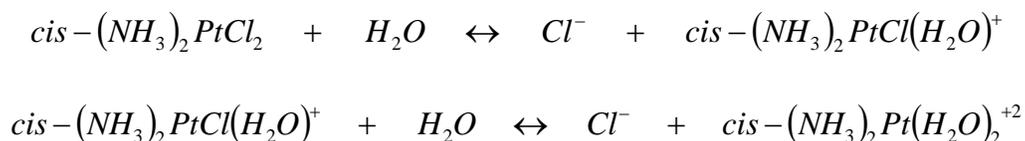
Actualmente es bien conocido que el cisplatino puede tener efectos curativos en el cáncer testicular y prolonga significativamente la supervivencia del cáncer de ovario, en combinación con otros regímenes. El fármaco también tiene beneficio terapéutico demostrado en cáncer de cabeza y cuello, vejiga, pulmón y cuello uterino, (O'Dwyer et al 1999).

## **2.4 Química del Platino**

El platino existe principalmente ya sea en un estado de oxidación +2 ó +4. Estos estados de oxidación, determinan la estereoquímica de los ligandos portadores y grupos salientes que rodean el átomo de platino. Los compuestos de platino (II) presentan una geometría plana cuadrada, mientras que los del platino (IV) poseen una geometría octaédrica. La cinética de cada reacción depende de la naturaleza de la unión de los ligandos. La naturaleza de los ligandos también determina la estabilidad del complejo y la tasa de sustitución.

Para compuestos de platino (II), la tasa de sustitución de un ligando está fuertemente influenciada por el tipo de ligando. Por lo tanto, los ligandos trans que se unen más fuertemente se estabilizará. Para cis-diaminodicloroplatino (II), los dos ligandos cloruro son propensos a la sustitución, mientras que la sustitución de los grupos amino es favorable termodinámicamente, (Thomson 1979).

Tal como se describió anteriormente, el mecanismo de acción de cisplatino transcurre en dos etapas; una etapa inicial que corresponde a la hidrólisis, considerada la etapa de activación, y una segunda etapa que involucra su interacción con el ácido desoxirribonucleico (ADN). Este comportamiento también puede ser descrito mediante las siguientes dos reacciones químicas:



Donde las constantes de equilibrio para cada reacción se pueden escribir:

$$K_1 = \frac{[Cl^-][cis-(NH_3)_2PtCl(H_2O)^+]}{[cis-(NH_3)_2PtCl_2]} \quad K_2 = \frac{[Cl^-][cis-(NH_3)_2Pt(H_2O)_2^{+2}]}{[cis-(NH_3)_2PtCl(H_2O)^+]}$$

Estas reacciones ilustran el papel clave de las concentraciones de cloruro en la determinación de las tasas de hidrólisis. En soluciones ácidas débiles, los complejos  $[Pt(H_2O)(NH_3)_2Cl]^+$  y  $[Pt(H_2O)_2(NH_3)_2]^{+2}$  del cisplatino son las especies predominantes así como también son las especies que predominan en ambientes que contienen bajas concentraciones de cloruro, como el núcleo, (ver figura A.2 en el apéndice A).

Un análisis detallado de las ecuaciones y constantes de velocidad que rigen estas reacciones han sido publicadas y están basadas en estudios de reacción de metabolitos de cisplatino con inosina. (Gormley 1979).

Desde sus inicios, el desarrollo clínico de cisplatino se hizo evidente ya que su toxicidad era una barrera para la aceptación generalizada, su actividad aunque llama la atención en ciertas enfermedades no se extendía a todos los tipos de cáncer. Estas observaciones dieron lugar a enfoques simultáneos en la modificación de la toxicidad y a la búsqueda de análogos estructurales con actividad en modelos de tumores resistentes al cisplatino.

Los avances en la comprensión de la química y la farmacocinética de cisplatino ha guiado el desarrollo de nuevos análogos. En general, la modificación del cloruro de grupos salientes ha resultado en compuestos con diferente farmacocinética, mientras que la modificación de los ligandos portadores del cisplatino altera la actividad del complejo resultante. Uno de los análogos más importantes del platino es el carboplatino.

El nombre químico del carboplatino es diamino [1,1-ciclobutanodicarboxilato (2-)-O,O] de platino, y su fórmula estructural se muestra en la Fig. 2.3

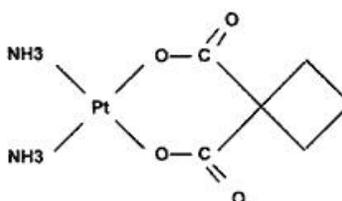


Fig. 2.3 Estructura Molecular del cis-diaminodicloro platino II (carboplatino). Extraído de (De Vita 2011)

La fórmula molecular del carboplatino es  $C_6H_{12}N_2O_4Pt$  y su peso molecular es 371.25 es soluble en agua a una tasa de aproximadamente 14 mg/ml y el pH de una solución al 1% es de 5 a 7.

## 2.5 El Carboplatino

La sustitución del cloruro de grupos salientes de cisplatino resultó en compuestos con nefrotoxicidad disminuida pero de actividad equivalente. Para determinar esta nefrotoxicidad se usó una pantalla murino de la cual se descubrió que la sustitución de un resto ciclobutanodicarboxilato para los dos ligandos de cloruro de cisplatino resultó en un complejo con la toxicidad renal reducida. Esta observación fue traducida a la forma clínica de un análogo de carboplatino más estable y predecible farmacocinéticamente, (Harrap 1985). Los resultados obtenidos en los modelos animales, se predijeron con precisión en los seres humanos, y la

toxicidad ósea en lugar de la nefrotoxicidad era el principal efecto secundario. A dosis eficaces, carboplatino produce menos náuseas, vómitos, nefrotoxicidad y neurotoxicidad que el cisplatino.

Por otra parte, la mielosupresión fue estrechamente asociada con la farmacocinética. El trabajo de (Calvert et al 1989, Egorin et al 1985) mostró que la toxicidad puede hacerse más predecible y menos variable dosificando estrategias basadas en la exposición. Se demostró que el carboplatino era indistinguible de cisplatino en su actividad clínica, menos en unos cuantos tipos de tumores y que es la forma más utilizada de platino.

## **2.6 Mecanismo de acción: Formación de ADN aducto.**

La observación realizada por (Rosenberg 1969), es que el cisplatino induce el crecimiento filamentoso en bacterias sin afectar el ARN y la síntesis de proteínas implicadas en el ADN como el objetivo citotóxico del fármaco. La diferencia de los efectos citotóxicos observados con los fármacos de platino se determinan, en parte, por la estructura y cantidad relativa de aductos formados de ADN.

El cisplatino y sus análogos reaccionan preferentemente en la posición N7 de guanina y residuos de adenina para formar una variedad de aductos monofuncionales y bifuncionales, ver Fig. A.1 en el apéndice A (Eastman 1987).

La secuencia de eventos que conduce a la muerte celular después de la formación de aductos de ADN de platino aún no se ha dilucidado; Sin embargo, las células tratadas con fármacos de platino muestran las características bioquímicas y morfológicas de la apoptosis, (Sorenson 1988). Estas características son comunes a las células tratadas con otros agentes citotóxicos y biológicos. Por lo tanto, la comprensión de la vía (s) que están implicadas en las primeras etapas de la muerte celular programada, que incluye la detección de la iniciación y las fases, es

importante para la comprensión de las actividades únicas de los fármacos de platino.

La sensibilidad de una célula a un fármaco de platino depende, en parte, del ciclo celular. Por ejemplo, las células proliferantes son relativamente sensibles, mientras que las células quiescentes o células en  $G_0$  o  $G_1$  son relativamente insensibles, por lo tanto, es posible que la muerte celular programada iniciada en varios puntos de control del ciclo celular esté regulada por diferentes proteínas y rutas de transducción de señal, (Evans 1993).

Un modelo para la muerte celular inducida por cisplatino ha sido proporcionado por (Sorenson et al 1990), usando diferentes células de reparación de ADN de ovario de hámster chino (CHO). En estos estudios, las células CHO/AA8 tratados con cisplatino experimentaron una progresión lenta a través de la fase S y acumulan en  $G_2$ .

A bajas concentraciones de fármaco, las células se recuperaron y continuaron el ciclo. A altas concentraciones de fármacos, las células murieron después de una detención prolongada en  $G_2$ . Una mitosis aberrante se observó antes de la apoptosis. Otros estudios con células  $G_2$ -sincronizado revelaron que el paso por la fase S es necesario para la detención en  $G_2$  y la muerte celular, lo que sugiere que la replicación del ADN en una secuencia dañada puede resultar en la acumulación de daño adicional, provocando que las células mueran en última instancia. Romper el punto de control  $G_2$  con agentes farmacológicos tales como la cafeína o la 7-hidroxiestaurosporina fue mostrado para mejorar la citotoxicidad del cisplatino.

Aunque las proteínas específicas que participan en el reconocimiento del ADN-platino aducto permanecen sin definir, una serie de eventos de señalización han demostrado que se producen después del tratamiento de una célula con cisplatino, (Siddik 2003).

A partir de estos estudios, es evidente que la sensibilidad inherente de una célula a cualquier fármaco está influenciada por una variedad de factores.

Con respecto a los agentes que dañan el ADN, tales como cisplatino, la magnitud y la duración de una señal apoptótica puede ser bien o mayormente suprimida por la actividad de otras vías de señalización celular. Por lo tanto, un umbral de daño o aducto de ADN puede existir que es único para cada célula del tumor y refleja el equilibrio global de señales proapoptóticas y prosupervivencia.

## 2.7 Mecanismos de Resistencia de los fármacos de platino en la célula

La principal limitación para el éxito del tratamiento de tumores sólidos con quimioterapia basada en platino es la aparición de células tumorales resistentes a los medicamentos (Siddik 2003). La resistencia a los fármacos de platino puede ser intrínseca o adquirida y puede ocurrir a través de múltiples mecanismos (ver Fig. 2.4).

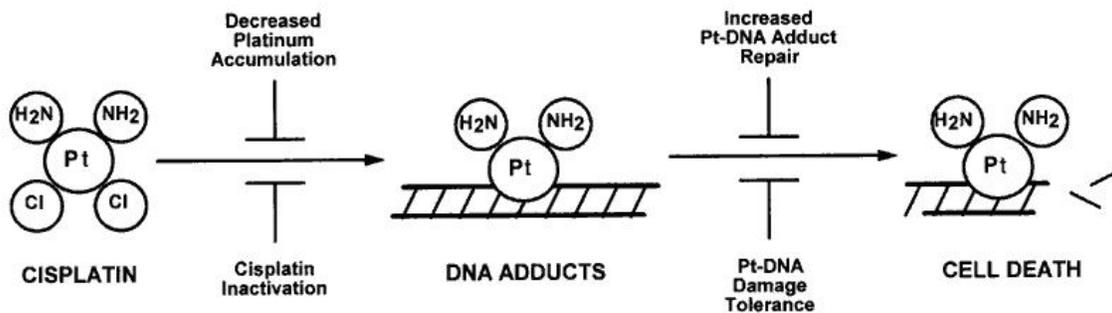


Fig. 2.4 Mecanismos de Resistencia de los fármacos de platino en la célula.

Estos mecanismos se pueden clasificar en dos grupos principales: (1) los que limitan la formación de aductos de ADN de platino citotóxicos, y (2) los que impiden que se produzca la muerte celular después de la formación de aductos de ADN-platino. El primer grupo de mecanismos incluye disminución de acumulación de fármaco y el aumento de la inactivación de drogas por la proteína celular y tiorles

no proteicos. El segundo grupo de mecanismos de reparación incluye el aumento de aducto de ADN de platino y el aumento de la tolerancia al daño de ADN-platino.

A pesar de los avances en la identificación de proteínas específicas que se encuentran involucrados en la resistencia a fármacos de platino, su importancia para la resistencia clínica aún está por definirse.

## **2.8 Aumento de reparación del ADN**

Una vez que se forman aductos de ADN-platino, las células deben repararse o tolerar el daño a sobrevivir. La capacidad para reparar rápidamente y eficientemente el daño en el ADN, desempeña claramente un papel en la determinación de la sensibilidad de una célula tumoral a los fármacos de platino y otros agentes que dañan el ADN. Hay evidencia para sugerir que las líneas celulares derivadas de tumores que son excepcionalmente sensibles al cisplatino, tales como tumores de células germinales testiculares no seminomatosos, son deficientes en su capacidad para reparar aductos de ADN-platino.

Los fármacos gemcitabina y fludarabina ambos han demostrado sinergia con cisplatino en la causa de la muerte celular en sistemas in vitro. Estos fármacos han demostrado interferir con la eliminación de los aductos de ADN de cisplatino.

La probabilidad de una mejora significativa en el índice terapéutico de cisplatino en pacientes por la administración conjunta de un inhibidor de la reparación se limita, sin embargo, por la naturaleza típicamente multifactorial de la resistencia en las células tumorales. La combinación de un inhibidor del proceso de reparación con otros moduladores de la resistencia puede ser una vía más viable en el tratamiento de pacientes con enfermedad recurrente.

## **2.9 Farmacología Clínica**

Después de la administración intravenosa, el cisplatino difunde rápidamente en los tejidos y se une covalentemente a las proteínas plasmáticas. Más de 90% de platino se une a las proteínas en plasma a las 4 horas después de la infusión (Extra 1988). La desaparición de platino ultrafiltrable es rápida y se produce de una manera bifásica. Las vidas medias de 10 a 30 minutos y de 0,7 a 0,8 h han sido reportados para las fases inicial y final, respectivamente. (DeConti1973).

La excreción de cisplatino es dependiente de la función renal, que representa la mayoría de su eliminación. El porcentaje de platino excretado en la orina se ha reportado que es entre el 23% y 40% a las 24 h después de ser administrado (Vermorken 1984). Sólo un pequeño porcentaje del total de platino se excreta en la bilis (Gormley et al 1979).

Las diferencias observadas en la farmacocinética entre cisplatino y carboplatino dependen principalmente del ritmo más lento de la conversión de carboplatino a una especie reactiva. Por lo tanto, la estabilidad de los resultados de carboplatino es una baja incidencia de nefrotoxicidad.

El carboplatino se difunde rápidamente en los tejidos después de ser inyectado en el paciente; sin embargo, es considerablemente más estable en el plasma. Sólo el 24% de una dosis se une a las proteínas del plasma a las 4 horas después de la infusión, (Casper et al 1979). La desaparición de platino a partir de plasma después de cortas infusiones intravenosas de carboplatino se ha reportado que se produce en una forma bifásica o trifásica. La vida media para la gama de platino total de 12 a 98 minutos durante la primera fase ( $T_{1/2r}$ ) y 1,3 a 1,7 horas durante la segunda fase ( $T_{1/2s}$ ).

Las vidas medias reportadas para el rango de fase terminal es de 8,2 a 40 horas. La desaparición de platino ultrafiltrable es bifásica, con valores e un  $T_{1/2r}$  y  $T_{1/2s}$  que van desde 7,6 hasta 87 minutos, y 01.07 a 05.09 horas, respectivamente.

El carboplatino se excreta principalmente por los riñones, y la excreción urinaria acumulada de platino es de 54% a 82%. La eliminación renal de carboplatino está estrechamente correlacionada con la tasa de filtración glomerular (TFG), (Harland et al 1984). La tabla II.1 muestra un resumen de la farmacocinética de los compuestos del platino, luego de ser administrados.

**Tabla II.1** Farmacocinética comparativa de los análogos del platino después de una corta infusión intravenosa.

|                        | <b>Cisplatino</b> | <b>Carboplatino</b> |
|------------------------|-------------------|---------------------|
| $T_{1/2} \alpha$ (min) |                   |                     |
| Platino total          | 14 – 49           | 12 - 98             |
| Ultrafiltrado          | 9 – 30            | 8 - 87              |
| $T_{1/2} \beta$        |                   |                     |
| Platino total          | 0.7 - 4.6         | 1.3 - 1.7           |
| Ultrafiltrado          | 0.7 - 0.8         | 1.7 - 5.9           |
| $T_{1/2} \gamma$       |                   |                     |
| Platino total          | 24 - 127          | 8.2 - 40            |
| Ultrafiltrado          | -                 | -                   |
| Proteína unida         | >90%              | 24 – 50%            |
| Excreción Urinaria     | 23 – 50%          | 54 – 82%            |

$T_{1/2} \alpha$ , para la primera fase.  $T_{1/2} \beta$  para la segunda fase y  $T_{1/2} \gamma$  para la fase terminal. Datos adaptados de (Calvert A 1989) y (Vasilevskaya 2003). Extraído de (Devita 2007).

La tabla II.2 muestra los perfiles de toxicidad para los compuestos del platino.

**Tabla II.2** Perfiles de Toxicidad de los compuestos del platino en uso clínico.

| <b>Toxicidad</b>  | <b>Cisplatino</b> | <b>Carboplatino</b> |
|-------------------|-------------------|---------------------|
| Mielosupresión    | X                 | X                   |
| Nefrotoxicidad    | X                 |                     |
| Neurotoxicidad    | X                 |                     |
| Ototoxicidad      | X                 |                     |
| Nauseas y Vómitos | X                 | X                   |

Extraído de (Devita 2007)

## 2.10 Gemcitabina

La gemcitabina es un fármaco antineoplásico (dFgC, difluorodesoxicidina). La actividad citotóxica de la gemcitabina se ha identificado para ser activo contra carcinomas en mama, vejiga, ovario, páncreas, cabeza y cuello, cervical, renal y carcinoma de células pequeñas de pulmón (NSCLC). La gemcitabina, un análogo de nucleósido, es una desoxicidina con restos di-fluoruro en la posición 2 (ver Fig. 2.5).

La actividad antiproliferativa de este fármaco ha sido reportada en un gran número de tumores, incluyendo tumores sólidos, (Castro 2004). Se requiere la fosforilación de sus metabolitos activos, gemcitabina-difosfato (dF-dCDP) y gemcitabina-trifosfato (dF-dCTP), con la fosforilación inicial por desoxitidina quinasa (dCK) siendo el paso limitante de la velocidad, (Shewach 1994). dF-dCTP inhibe la ribonucleótido reductasa, la enzima que regula la producción de desoxinucleótidos, que son necesarias para la síntesis de ADN y reparación (Plunkett et al 1995). El agotamiento de desoxinucleótido conduce a la creciente incorporación de dF-dCTP en el ADN, con lo que el bloqueo de la síntesis de ADN (terminación de cadena enmascarada). Tras la incorporación de dF-dCTP en el ADN, un aumento en el número de roturas de ADN de una sola hebra (SSB), roturas cromosómicas y micronúcleos se ha observado (Auer et al 1997).

Estudios In vitro e in vivo han demostrado que la gemcitabina es un radiosensibilizador potente (Castro et al, 2003). Sin embargo, en un estudio previo en pacientes con CPNM, la radioterapia concurrente con gemcitabina resultó en toxicidad pulmonar inaceptable, debido a la gran cantidad de radiación administrada a los pulmones (Scalliet 1998). Los ensayos de fase I han demostrado que la radioterapia en combinación con gemcitabina en dosis más bajas es factible no observándose toxicidad pulmonar grave (Blackstock et al 2001). Su mecanismo de acción único, la falta de toxicidad y el perfil de superposición de toxicidad favorable hace a la gemcitabina un candidato ideal para la terapia de combinación (Manegold 2000).

Existen numerosos estudios aleatorios en curso en los que la radioterapia se combina con gemcitabina. La gemcitabina ha sido investigada en células sensibles y resistentes a la gencitabina, SWp y SWg.

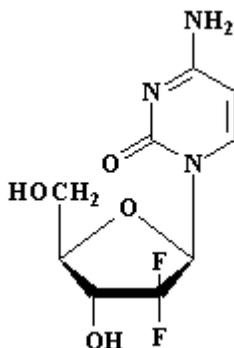


Fig. 2.5 Estructura Molecular de la Gemcitabina ( $C_9H_{11}F_2N_3O_4$ )

La farmacocinética de la gemcitabina es lineal a las dosis examinadas. La farmacocinética es afectada por el sexo. Los valores de depuración en la mujer son un 60%-80% mayor a los del hombre y son proporcionales al área de superficie corporal. El menor valor de depuración en la mujer puede conducir a concentraciones plasmáticas más elevadas que las observadas en el hombre con una misma dosis de gemcitabina (normalizada en función del área de superficie corporal). La depuración en la mujer sigue siendo rápida y representa aproximadamente el 30% del gasto cardíaco. A las dosis anticipadas de  $100 \text{ mg/m}^2$ , la menor depuración en la mujer no debería requerir disminuir la dosis de gemcitabina.

La farmacocinética no parece afectada por la edad. Las concentraciones plasmáticas máximas de gemcitabina obtenidas inmediatamente después de concluida una infusión de 30 minutos (dosis única de  $1.000 \text{ mg/m}^2$ ) oscilan entre 10 y  $40 \text{ mcg/ml}$  y las concentraciones plasmáticas de gemcitabina son descritas más adecuadamente por una curva bifásica con una vida media terminal de 17 min. Con infusiones únicas a dosis comprendidas entre  $1.000$  y  $2.500 \text{ mg/m}^2$ , por 1.1 horas o menos, la vida media oscila entre 11 y 26 minutos. Después de

infusiones más prolongadas (3.6 a 4.3 horas), la vida media oscila 18.5 y 57.1 minutos para dosis únicas de gemcitabina de 2.500 a 3.600 mg/m<sup>2</sup>.

Durante la dosificación múltiple, la vida media de la gemcitabina es más prolongada que la observada con dosis simples, independientemente de la infusión. La disposición de la gemcitabina es consistente después de la administración de ciclos múltiples. El volumen promedio de distribución del compartimiento central es de 11 l/m<sup>2</sup> (con un rango de 5 a 21 l/m<sup>2</sup>) y el volumen de distribución en estado estacionario promedio (V<sub>ss</sub>) es de 17 l/m<sup>2</sup> (rango: 9 a 30 l/m<sup>2</sup>).

La depuración sistémica promedio de la gemcitabina es de 90 l/hora/m<sup>2</sup> (rango: 40 a 130 l/hora/m<sup>2</sup>). La relación entre la gemcitabina y dFdU (inmediatamente después de concluida la infusión) se correlaciona con la depuración de gemcitabina (p=0.0007) sugiriendo que el rango 3 veces en la depuración de la gemcitabina puede reflejar diferencias individuales en la actividad de la citidina desaminasa.

La depuración renal promedio de la gemcitabina oscila entre 2 y 7 l/hora/m<sup>2</sup>. Las concentraciones plasmáticas máximas de dFdU después de una infusión única de 1.000 mg/m<sup>2</sup>/30 minutos de gemcitabina oscilan entre 28 y 52 mcg/ml y se obtienen en 3 a 15 minutos siguientes a la discontinuación de la infusión.

Las concentraciones plasmáticas de dFdU son descritas más adecuadamente por una curva trifásica y la vida media promedio de la fase terminal es de 65 horas (rango: 33 a 84 horas). La formación aparente de dFdU (determinada a partir de la fracción de la dosis de gemcitabina excretada en forma de dFdU) oscila entre un 91% y 98% de la depuración de la gemcitabina. Sobre la base de la tasa atribuida de formación de dFdU, el volumen promedio de distribución del compartimiento central en el caso del metabolito es de 18 l/m<sup>2</sup> (rango: 11 a 22 l/m<sup>2</sup>). El volumen de distribución promedio en estado estacionario es de 150 l/m<sup>2</sup> (rango: 96 a 228 l/m<sup>2</sup>).

La depuración aparente promedio de dFdU es de 2.5 l/hora/m<sup>2</sup> (rango: 1 a 4 l/hora/m<sup>2</sup>). Después de la dosificación semanal repetida de la gemcitabina, las concentraciones mínimas de dFdU (obtenidas inmediatamente antes de la dosis siguiente) oscilan entre 0.07 y 1.2 mcg/ml y no se acumula con la dosificación adicional. El metabolito activo, dFdCTP, puede ser extraído de las células mononucleares de la sangre periférica.

La vida media de la fase de eliminación terminal de dFdCTP por las células mononucleares oscila entre 0.7 y 12 horas. Las concentraciones intracelulares de dFdCTP aumentan proporcionalmente con respecto a la dosis de gemcitabina con velocidad de infusión en el rango de 35 a 350 mg/m<sup>2</sup>/30 min. Lo que tiene por efecto concentraciones plasmáticas de gemcitabina en estado estacionario en el rango de 0.4 a 5 mcg/ml respectivamente. A dosis que producen concentraciones plasmáticas de gemcitabina mayores de 5 mcg/ml, las concentraciones de dFdCTP en las células monocelulares no se incrementan, sugiriendo que la formación de dFdCTP en las células mononucleares es saturable. (Plunkett, 1995).

## **2.11 Taxanos (Paclitaxel)**

La estructura química única y mecanismo de acción de los taxanos, junto con sus actividades antitumorales generales, ha hecho de estos, una de las clases más importantes de agentes anticancerígenos. El interés en los taxanos se inició en 1963, cuando un extracto crudo de la corteza del árbol tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*, demostró tener actividad impresionante en modelos tumorales preclínicos.

En 1971, el paclitaxel fue identificado como el componente activo del extracto de la corteza, aunque el desarrollo temprano de paclitaxel fue obstaculizado por el suministro limitado de su fuente primaria; las dificultades inherentes a gran escala

de aislamiento, extracción y preparación del compuesto abundaron además de su escasa solubilidad en agua, el interés sobre este fármaco se renueva después de la caracterización de su novedoso mecanismo de acción citotóxica y la disponibilidad de un suministro de medicamentos adecuados para las evaluaciones preclínicas requeridas. Finalmente paclitaxel fue sintetizado a gran escala mediante la adición de una cadena lateral de 10-desacetilbacatina III.

Las estructuras de paclitaxel y su precursor, 10-desacetilbacatina III, que es un éster complejo, consta de un sistema de un anillo de taxano de 15 miembros enlazado a un anillo oxetan inusual de cuatro miembros. Los taxanos son comúnmente administrados por infusión intravenosa a dosis que oscilan desde 175 hasta 225 mg/m<sup>2</sup> en más de 3 horas (por paclitaxel; dosis indicada, 175 mg/m<sup>2</sup>) o 75 a 100 mg/m<sup>2</sup> en más de 1 hora.

La farmacocinética del paclitaxel ha sido evaluada en pacientes cancerosos cuya duración varió desde 3 a 24 horas. Después de la administración intravenosa de paclitaxel, la concentración plasmática cae en forma bifásica. La rápida declinación inicial representa la distribución en el compartimiento periférico y una metabolización de la droga. La fase posterior se debe en parte a una afluencia lenta de la droga desde el compartimiento periférico.

Se estima que la vida media del paclitaxel estaría entre 5.3 y 17.4 horas. La depuración corporal varía entre 5.8 y 16.3 l/h/m<sup>2</sup>. El volumen promedio de distribución al estado de equilibrio se encontraría entre 42 y 162 l/m<sup>2</sup>, que confirma la importancia de la difusión extravascular y la fijación tisular de la droga. Se demostró que en promedio la unión con proteínas plasmáticas es de aproximadamente 89%. La presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona y difenhidramina no afecta esta unión. Las concentraciones plasmáticas máximas son proporcionales a las dosis recibidas.

No hay evidencia de acumulación de paclitaxel en tratamientos múltiples. La eliminación urinaria de la forma no modificada se encuentra entre el 1.9 y 12.7% de la dosis recibida, lo cual indica un importante aclaramiento renal (Nota: Hay que tener presente que el “aclaramiento” de un fármaco representa la velocidad de eliminación medida en unidades de capacidad por unidad de tiempo). Se admite la existencia de una metabolización hepática extensa. Los principales metabolitos son los hidroxilados que se han aislado en la bilis. El metabolismo hepático y el aclaramiento biliar pueden ser el principal mecanismo para la depuración del paclitaxel. El efecto de la disfunción del fármaco aún no ha sido investigado.

El hígado, que es el principal órgano involucrado con el aclaramiento de paclitaxel, metaboliza y excreta paclitaxel y metabolitos en la bilis. (Rowinsky 1990). El noventa y ocho por ciento de la radiactividad se recupera de las heces recogidas durante 6 días después de que las ratas son tratadas con paclitaxel radiomarcado, y aproximadamente 71% de una dosis administrada de paclitaxel se excreta en las heces durante 5 días, ya sea como compuesto original o sus metabolitos en los seres humanos, con el principal metabolito, 6-hydroxypaclitaxel, que representan el 26% de la dosis. Sólo el 5% es paclitaxel sin cambios.

El aclaramiento renal de paclitaxel y sus metabolitos es mínima, lo que representa el 14% de la dosis. Lee, J. (2006). Administrado en los seres humanos, la mayor parte de la disposición de fármacos es el metabolismo por el citocromo P-450-oxidasas de función mixta, específicamente el CYP2C8 y CYP3A4 isoenzimas, que metabolizar paclitaxel a hidroxilado 3'-P-hidroxi-paclitaxel (menor) y 6 - hydroxypaclitaxel (mayor), así como metabolitos dihidroxilados, todos los cuales son inactivos. La principal toxicidad del paclitaxel es la neutropenia.

Se han observado interacciones farmacocinéticas y toxicológicas entre paclitaxel y otros agentes en quimioterapia que dependen de la secuencia de aplicación. La secuencia de cisplatino seguido por paclitaxel (después de 24 horas) induce una neutropenia más intensa que la secuencia inversa, lo que se explica por una

reducción del 33% en el aclaramiento de paclitaxel después de cisplatino. El menos tóxico secuencia-paclitaxel antes de cisplatino fue demostrado inducir más citotoxicidad in vitro; Por lo tanto, se seleccionó esta secuencia medicamento para el desarrollo clínico adicional.

El tratamiento con paclitaxel aplicado en un tiempo de 3 ó 24 horas seguido de carboplatino se ha demostrado que puede producir neutropenia equivalente y menos trombocitopenia en comparación con carboplatino como agente único, lo que no se explica por las interacciones farmacocinéticas.

## 2.12 Concentración Inicial en un Ciclo de Quimioterapia

El modelo cinético para describir la evolución de los fármacos requiere de una descripción adecuada de la evolución de la concentración del fármaco en la vecindad de las células neoplásicas a ser eliminadas. Esa descripción requiere primero el estimar el valor inicial de la concentración total alcanzada  $D_0$ , la cual puede obtenerse como

$$D_0 = \frac{\dots_{AC} d_Q}{W \times PM \times f_{AEC}} \quad (2.1)$$

donde  $d_Q$  es la dosis total del fármaco suministrada en el proceso de infusión,  $W$  es el peso del paciente,  $PM$  es el peso molecular del fármaco,  $\dots_{AC}$  es la densidad del agua corporal y  $f_{AEC}$  es la fracción en peso del agua extracelular corporal de manera que la fracción  $f_{AEC} \times W / \dots_{AC}$  representa el volumen de agua extracelular corporal. Es en este volumen donde el fármaco apenas ingresa al organismo del paciente se va a distribuir de manera muy rápida gracias a la turbulencia del flujo sanguíneo.

Para determinar  $f_{AEC}$  vamos a considerar que depende principalmente del índice de masa corporal  $BMI$  (Body Mass Index en inglés). La razón para hacerlo es que la ganancia o pérdida de masa corporal está asociada al incremento o reducción en el número de células, fundamentalmente de tejido muscular, adiposo u óseo, y el agua captada celularmente ya no forma parte del agua extracelular corporal. El defecto que tiene el  $BMI$  para determinar obesidad al necesariamente incluir los

efectos del tejido muscular y del óseo es precisamente lo que se requiere para poder calcular la fracción en peso del agua extracelular corporal. Entonces al incrementarse el  $BMI$  se pierde agua extracelular y viceversa. Al ser el agua un fluido incompresible, la fracción  $f_{AEC}$  debe tener una dependencia con el  $BMI$  que viene dada por

$$f_{AEC} = f_{AEC,0} - S_{AEC} BMI \quad (2.2)$$

es decir, la dependencia es lineal y hay que determinar los coeficientes  $f_{AEC,0}$  y  $S_{AEC}$ , los cuales deben ser positivos. Encontrar una situación que nos lleve al límite  $BMI \rightarrow 0$  nos permitiría encontrar el valor de  $f_{AEC,0}$  y ello en la práctica corresponde al estado fetal. Hay reportes y consenso de que el porcentaje en peso de fetos a los cinco meses de gestación es de 62% (Acta Paediatr. 1957, Polin et al 2011). Una alternativa a esto es tomar  $f_{AEC,0}$  como la fracción en peso de la totalidad del agua corporal, la cual con el incremento del  $BMI$  pasa de ser en su totalidad agua extracelular para  $BMI = 0$  a una combinación de agua extracelular e intracelular para  $BMI \neq 0$ . En ese sentido podemos considerar el estudio realizado por Odar-Cederlöf y colaboradores (Odar-Cederlöf et al 1996) en relación a la determinación precisa del agua corporal para pacientes que requieren hemodiálisis.

Esa determinación se puede hacer con precisión empleando agua tritiada (en la molécula de agua se ha reemplazado al menos un protón por un tritio) que tiene el inconveniente de ser radioactiva. La idea de Odar-Cederlöf y colaboradores fue emplear antipirina y agua tritiada para hacer una comparación con 16 pacientes. El resultado fue que con antipirina la fracción era 68% y con agua tritiada fue de 67%. La correlación en el comportamiento de las dos fue tal que  $r = 0.997$  con  $p = 0.001$ . La cercanía numérica de lo observado en fetos con lo registrado para pacientes de hemodiálisis sugiere que  $f_{AEC,0}$  tiene verdadero significado. El valor que vamos a adoptar para el modelo va a ser el promedio de todos los valores anteriores, es decir

$$f_{AEC,0} = \frac{0.62 + 0.67 + 0.68}{3} = 0.656666\dots = 2/3 - 0.01 \quad (2.3)$$

Para determinar  $S_{AEC}$  podemos irnos al otro extremo y considerar el valor mínimo que debe tener  $f_{AEC,0}$  para poder mantener al paciente teniendo en cuenta todos

los procesos que deben tener lugar en el volumen del agua extracelular. El valor aceptado en la literatura es 35% del agua corporal total y el *BMI* que puede adoptarse en este caso corresponde al valor promedio correspondiente a la población femenina de Kuwait, que como país es que lo tiene más alto con  $31.4 \text{ kg/m}^2$  (Index Mundi 2016) y este sería al mismo tiempo un valor de saturación. La saturación en la fracción en peso del agua extracelular corporal tiene que ocurrir para que el organismo sea un sistema viable. Entonces a manera de resumen podemos escribir para incorporar en el modelo

$$f_{AEC} = \left(\frac{2}{3} - 0.01\right) \otimes \begin{cases} 1 - \frac{0.65}{31.4 \text{ kg/m}^2} BMI & BMI < 31.4 \text{ kg/m}^2 \\ 0.35 & BMI \geq 31.4 \text{ kg/m}^2 \end{cases} \quad (2.4)$$

### 2.13 Modelo Cinético para Describir la Evolución de la Concentración de los fármacos

Aunque en principio todos los fármacos que vamos a considerar en este trabajo tienen un comportamiento que debiera ser al menos bifásico, se puede considerar que para las concentraciones que vamos a tener en la práctica la gemcitabina y el paclitaxel o taxol van a ser monofásicos (Calvert 1989), (Vasilevskaya 2003), en tanto que los compuestos de platino serán bifásicos (DeVita 2007). Esto nos obliga a considerar la evolución de la concentración del fármaco a partir de su inyección al comienzo de un ciclo de quimioterapia con la aparición de dos fases y desarrollar un modelo que nos permita predecir su comportamiento. El caso monofásico siempre puede ser estudiado con esta herramienta haciendo que los parámetros que regulan la segunda fase la conviertan en un proceso que ocurre a tiempos muy largos (lo que es equivalente a que no tenga lugar).

Para el modelo radiobiológico a considerar y en base a la discusión realizada en la sección 2.11 adoptamos para los valores límite de las ventanas de constante de tiempo los mostrados en la Table II.3. Allí  $\lambda_{I,L}(d^{-1})$  y  $\lambda_{I,U}(d^{-1})$  representan los límites inferior y superior de la ventana de constantes de tiempo de la primera fase. De la misma manera  $\lambda_{II,L}(d^{-1})$  y  $\lambda_{II,U}(d^{-1})$  representan los límites de la ventana de la segunda fase. Su relación con los parámetros a ser empleados en esta sección viene dada por las Ecs. (2.18)

**Tabla II.3** Valores límite de las ventanas de constante de tiempo usados en la descripción de la eliminación o aclaramiento de los fármacos a considerar

| Fármaco      | $\lambda_{I,L}(d^{-1})$ | $\lambda_{I,U}(d^{-1})$ | $\lambda_{II,L}(d^{-1})$ | $\lambda_{II,U}(d^{-1})$ |
|--------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Carboplatino | 12                      | 62.61                   | 0.6                      | 29.27                    |
| Cisplatino   | 29.39                   | 102.88                  | 0.1890                   | 1                        |
| Gemcitabina  | 15.32                   | 45                      | No Aplica                | No Aplica                |
| Paclitaxel   | 1.379                   | 4.528                   | No Aplica                | No Aplica                |

Para el intervalo donde ocurre la inyección, que es el comienzo del tratamiento, partimos de

$$\frac{dD_v}{dt} = -\lambda D_v + | \quad (2.5)$$

donde  $D_v$  es la concentración,  $\lambda^{-1}$  es la vida media para la excreción y  $|$  es la tasa de entrega a través de la vía intravenosa y viene dada por

$$| \equiv \frac{D_0}{T_D} \quad (2.6)$$

Siendo  $D_0$  la concentración total suministrada que consideramos antes y  $T_D$  el tiempo total en el que se administra la vía intravenosa. El proceso ocurre en el intervalo  $0 \leq t \leq T_D$  y además suponemos que  $D_v(t=0) = 0$ , por lo que la solución de la Ec. (2.5) viene dada por

$$D_v(t) = \frac{|}{\lambda} [1 - \exp(-\lambda t)] \quad (2.7)$$

En el instante  $t = T_D$  se desconecta la vía intravenosa y el proceso se rige por la Ec. (2.5) haciendo  $| \rightarrow 0$  por lo que aunque es continua allí, su derivada tiene una discontinuidad de  $-|$ . Entonces para  $t > T_D$  tenemos que

$$D_v(t) = \frac{|}{\lambda} [1 - \exp(-\lambda T_D)] \exp[-\lambda(t - T_D)] \quad (2.8)$$

Si suponemos que la constante de tiempo  $\lambda$  tiene una distribución lognormal asociada, hay que hacer la respectiva convolución. Para  $0 \leq t \leq T_D$  obtenemos

$$D_I(t) = | \int_0^\infty \frac{d\lambda}{\sqrt{2\pi f \lambda^2}} \exp\left[-\frac{(\ln \lambda - \lambda_I)^2}{2f \lambda^2}\right] [1 - \exp(-\lambda t)] \quad (2.9)$$

Empleando la Ec. (B.15) del apéndice B, la Ec. (2.9) se puede escribir como

$$\begin{aligned}
D_I(t) &= \left| \exp\left(-\tilde{\nu}_I + \frac{\dagger_I^2}{2}\right) - \int_0^\infty \frac{d\}}{\sqrt{2f\dagger_I}^2} \exp\left[-\frac{(\ln\} - \tilde{\nu}_I)^2}{2\dagger_I^2}\right] \exp(-\}t) \right. \\
&= \left| \exp\left(-\tilde{\nu}_I + \frac{\dagger_I^2}{2}\right) - \sum_{n=0}^\infty \frac{(-1)^n}{n!} t^n \int_0^\infty \frac{\}^{n-2} d\}}{\sqrt{2f\dagger_I}} \exp\left[-\frac{(\ln\} - \tilde{\nu}_I)^2}{2\dagger_I^2}\right] \right. \\
&= \left| \exp\left(-\tilde{\nu}_I + \frac{\dagger_I^2}{2}\right) - \sum_{n=0}^\infty \frac{(-1)^n}{n!} t^n \exp\left[(n-1)\tilde{\nu}_I + \frac{(n-1)^2}{2}\dagger_I^2\right] \right. \\
&= \left| \sum_{n=1}^\infty \frac{(-1)^{n+1}}{n!} t^n \exp\left[(n-1)\tilde{\nu}_I + \frac{(n-1)^2}{2}\dagger_I^2\right] \right.
\end{aligned} \tag{2.10}$$

Lo anterior se puede también escribir como (para  $0 \leq t \leq T_D$ )

$$D_I(t) = \left| t \sum_{n=1}^\infty \frac{(-1)^n}{(n+1)!} t^n \exp\left(n\tilde{\nu}_I + \frac{n^2\dagger_I^2}{2}\right) \right. \tag{2.11}$$

La serie dada por la Ec. (2.11) tiene la propiedad de ser absolutamente divergente ya que si tomamos el valor absoluto del cociente de dos términos consecutivos obtenemos

$$S_n = \frac{1}{n+2} t \exp(\tilde{\nu}_I) \exp\left[\frac{(n+1)^2 - n^2}{2}\dagger_I^2\right] = \frac{1}{n+2} t \exp(\tilde{\nu}_I) \exp\left[\left(n + \frac{3}{2}\right)\dagger_I^2\right] \tag{2.12}$$

Empleando la Ec. (2.12) vemos que  $S_n \rightarrow \infty$  cuando  $n \rightarrow \infty$ . La integral dada por la Ec. (2.9) está acotada para cualquier valor de  $t > 0$  y la siguiente opción es el cálculo numérico de la integral. Allí el problema reside en la extensa cola que tiene la distribución en un dominio de integración que va de cero a infinito. Para poderla calcular la vamos a separar en dos integrales y en la segunda integral hacemos el cambio  $\dagger = 1/\}$

$$\begin{aligned}
D_I(t) &= \left| \int_0^1 \frac{d\}}{\sqrt{2f\dagger_I}^2} \exp\left[-\frac{(\ln\} - \tilde{\nu}_I)^2}{2\dagger_I^2}\right] [1 - \exp(-\}t)] \right. \\
&\quad + \int_0^1 \frac{d\dagger}{\sqrt{2f\dagger_I}} \exp\left[-\frac{(\ln\dagger + \tilde{\nu}_I)^2}{2\dagger_I^2}\right] [1 - \exp(-t/\dagger)] \right.
\end{aligned} \tag{2.13}$$

Las integrales dadas en la Ec. (2.9) se pueden calcular numéricamente sin dificultad. Para  $t > T_D$  procedemos con la convolución

$$D_I(t) = \frac{1}{\sqrt{2f\tau_I}} \int_0^\infty \frac{d\tau}{\tau^2} \exp\left[-\frac{(\ln \tau - \tau_I)^2}{2\tau_I^2}\right] \{\exp[-\tau(t - T_D)] - \exp(-\tau t)\} \quad (2.14)$$

que puede reescribirse como

$$D_I(t) = \frac{1}{\sqrt{2f\tau_I}} \int_0^1 \frac{d\tau}{\tau^2} \exp\left[-\frac{(\ln \tau - \tau_I)^2}{2\tau_I^2}\right] \{\exp[-\tau(t - T_D)] - \exp(-\tau t)\} \\ + \frac{1}{\sqrt{2f\tau_I}} \int_0^1 \frac{d\tau}{\tau} \exp\left[-\frac{(\ln \tau + \tau_I)^2}{2\tau_I^2}\right] \{\exp[-(t - T_D)/\tau] - \exp(-t/\tau)\} \quad (2.15)$$

La segunda fase se representa mediante la integral

$$D_{II}(t) = \frac{D_{II,0}}{\sqrt{2f\tau_{II}}} \int_0^\infty \frac{d\tau}{\tau} \exp\left[-\frac{(\ln \tau - \tau_{II})^2}{2\tau_{II}^2}\right] \exp[-\tau(t - T_I)] \\ = \frac{D_{II,0}}{\sqrt{2f\tau_{II}}} \int_0^1 \frac{d\tau}{\tau} \exp\left[-\frac{(\ln \tau - \tau_{II})^2}{2\tau_{II}^2}\right] \exp[-\tau(t - T_I)] \\ + \frac{D_{II,0}}{\sqrt{2f\tau_{II}}} \int_0^1 \frac{d\tau}{\tau} \exp\left[-\frac{(\ln \tau + \tau_{II})^2}{2\tau_{II}^2}\right] \exp[-(t - T_I)/\tau] \quad (2.16)$$

Con el objetivo de determinar  $D_{II,0}$  y  $T_I$  se impone la continuidad de la función y su derivada en  $t = T_I$ . Empleando las Ecs. (2.12), (2.13) y (2.14) llegamos a

$$G(T_I) \equiv \exp(-\tau_{II} + \tau_{II}^2/2) \left\{ \int_0^1 \frac{d\tau}{\tau^2} [1 - \exp(-\tau T_D)] \exp\left[-\tau(T_I - T_D) - \frac{(\ln \tau - \tau_I)^2}{2\tau_I^2}\right] \right. \\ \left. + \int_0^1 \frac{d\tau}{\tau} [1 - \exp(-T_D/\tau)] \exp\left[-(T_I - T_D)/\tau - \frac{(\ln \tau + \tau_I)^2}{2\tau_I^2}\right] \right\} \\ - \int_0^1 \frac{d\tau}{\tau} [1 - \exp(-\tau T_D)] \exp\left[-\tau(T_I - T_D) - \frac{(\ln \tau - \tau_I)^2}{2\tau_I^2}\right] \\ - \int_0^1 \frac{d\tau}{\tau} [1 - \exp(-T_D/\tau)] \exp\left[-(T_I - T_D)/\tau - \frac{(\ln \tau + \tau_I)^2}{2\tau_I^2}\right] \quad (2.17)$$

donde para encontrar  $T_I$  resolvemos el problema de búsqueda de ceros para  $G(T_I) = 0$ .

La relación entre los parámetros usados en la descripción de la evolución de la concentración y los límites de las ventanas de constante de tiempo dados en la Tabla II.3 viene dada por

$$\dagger_I = \frac{1}{2\sqrt{2\ln 2}} \ln \frac{\} _{I,U}}{\} _{I,L}} \quad \dagger_{II} = \frac{1}{2\sqrt{2\ln 2}} \ln \frac{\} _{II,U}}{\} _{II,L}} \quad (2.18a)$$

$$\sim_I = \ln \} _{I,L} + \dagger_I^2 + \dagger_I \sqrt{2\ln 2} \quad \sim_{II} = \ln \} _{II,L} + \dagger_{II}^2 + \dagger_{II} \sqrt{2\ln 2} \quad (2.18b)$$

## 2.14 Modelo Cinético para Describir la Evolución de la Fracción de Supervivencia

Una vez conocida la evolución de la concentración  $D(t)$  del fármaco, la evolución para la fracción de supervivencia del tejido neoplásico clonogénica se puede manejar empleando una ecuación de Gompertz modificada. Esta propuesta se basa en el éxito ya alcanzado para describir este tipo de evolución en presencia de radiación como agente detrimental y crecimiento del tejido neoplásico al mismo tiempo (Ferreira-Rincón et al 2015, 2016). La diferencia ahora sería la de tener el tratamiento químico como agente detrimental. En ese acercamiento se supone que hay una supresión completa del sistema inmune, la cual está ampliamente reportada en la literatura para cáncer cervical (Patel et al 2009, Piersma 2011). La ecuación a considerar viene dada por

$$\frac{dS(t)}{dt} = -[r_G + s_R D(t)]S(t) \ln S(t) + [A_G + s_S D(t)]S(t) \quad (2.19)$$

donde  $r_G$  y  $A_G$  son los parámetros del modelo de Gompertz sin modificación (Ferreira-Rincón et al 2015, 2016). Lo que estos parámetros representan se modifica por la dependencia en la concentración del fármaco  $D(t)$  con parámetros  $s_R$  y  $s_S$ .

Con la finalidad de validar este modelo y extraer el valor de los parámetros consideramos los resultados experimentales in vitro para los cuatro fármacos a ser considerados en este trabajo. Si la concentración no depende del tiempo para el experimento in vitro, para  $t = T$ , la Ec. (2.19) tiene como solución

$$S(D, T) = \exp \left\{ \frac{A_G + s_S D}{r_G + s_R D} \left[ 1 - e^{-(r_G + s_R D)T} \right] \right\} / \exp \left\{ \frac{A_G}{r_G} \left[ 1 - e^{-r_G T} \right] \right\} \quad (2.20)$$

donde  $S(D,T)$  se ha normalizado a 1 para  $t=T$  para poder comparar con los datos experimentales (Koivusalo et al 2006). El resultado del ajuste con las curvas de sobrevivencia para los cuatro fármacos se puede ver en las Figs. 2.6 a 2.9 y los parámetros se presentan en la Tabla II.4. Al ajuste se le impuso como restricción que los parámetros  $r_G$  y  $A_G$  tuvieran el mismo valor para los cuatro fármacos, lo cual hace el ajuste más exigente. Tomando en cuenta esto último vemos que el ajuste es muy bueno y ello constituye una validación del uso del modelo de Gompertz modificado para describir la interacción química con el tejido neoplásico.

**Tabla II.4** Parámetros de las curvas de sobrevivencia según el modelo de Gompertz modificado

| Fármaco      | $r_G(d^{-1})$ | $A_G(d^{-1})$ | $S_R(-M^{-1}d^{-1})$ | $S_S(-M^{-1}d^{-1})$ |
|--------------|---------------|---------------|----------------------|----------------------|
| Carboplatino | 0.1099        | 2.880         | -0.06096             | -0.1642              |
| Cisplatino   | 0.1099        | 2.880         | -1.872               | -3.859               |
| Gemcitabine  | 0.1099        | 2.880         | 0.5040               | -0.6790              |
| Paclitaxel   | 0.1099        | 2.880         | 0.4190               | -0.04360             |

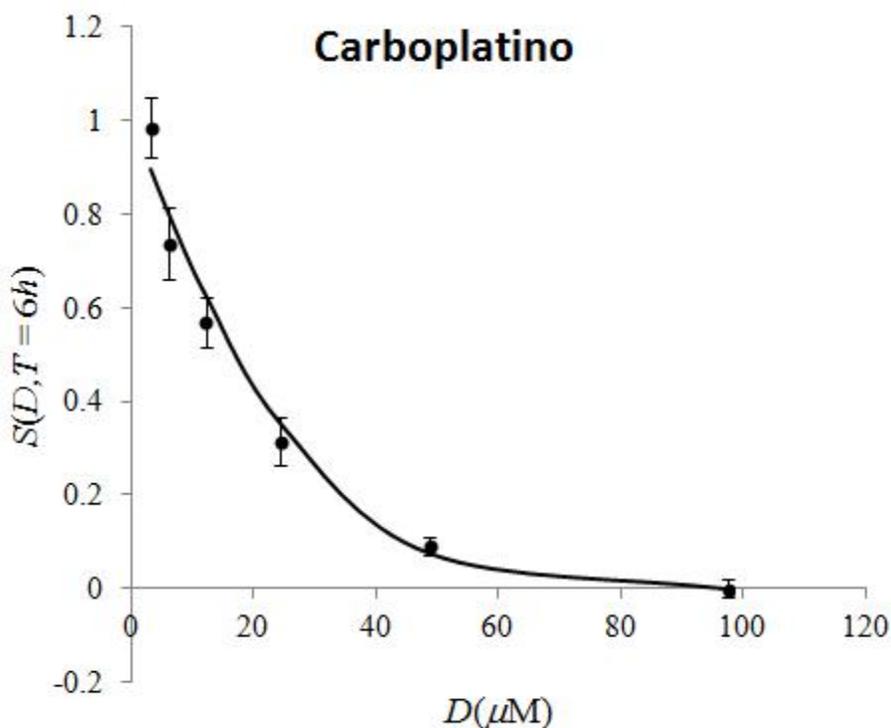


Fig. 2.6 Curva de sobrevivencia en función de la concentración para carboplatino. El error relativo medio del ajuste y fuera de las barras de error del modelo de Gompertz modificado es de 0.54% (Koivusalo et al 2006).

Adicionalmente a partir de la Ec. (2.19) podemos ver que el modelo predice una saturación a tiempo muy largo o infinito donde  $D(t \rightarrow \infty) \rightarrow 0$  y  $dD(t \rightarrow \infty)/dt \rightarrow 0$  para  $t \rightarrow \infty$ , debemos obtener

$$S(t \rightarrow \infty) = \exp\left(\frac{A_G}{r_G}\right) = 2.4 \times 10^{11} \quad (2.21)$$

Al utilizar los parámetros de la Tabla II.4 y el número resultante representa el número de células que tendría el tejido neoplásico de llegar a esa situación de saturación. Como el volumen de las células HeLa es de  $2000 \text{ } \mu\text{m}^3$ , ese número corresponde a un volumen total de  $480 \text{ cm}^3$  y que como debe infiltrar el tejido de órganos circundantes e incluir metástasis ósea, linfática, de cerebro y de pulmón, es una cantidad que va a exceder lo que el paciente puede tolerar. El fallecimiento debe producirse cuando se alcanza un volumen menor.

Conociendo por otra parte la tendencia en ciencias biológicas y medicina a establecer escalas o grados en términos de una escala en base dos (2), podemos tratar de construir una escala de tamaños para los estadios de la enfermedad. Entonces comenzamos por la saturación con  $480 \text{ cm}^3$ , supuestamente inalcanzable, seguida por un estadio que consideramos fatal de  $240 \text{ cm}^3$ , el estadio IV con  $120 \text{ cm}^3$ , el estadio III con  $60 \text{ cm}^3$ , el estadio II con  $30 \text{ cm}^3$  y finalmente el estadio I con  $15 \text{ cm}^3$ . En las tablas adoptadas internacionalmente para asignarle un estadio al cáncer cervical la única referencia a tamaño es para la transición del estadio IB2 a II y el volumen que puede extraerse corresponde a una esfera de  $2 \text{ cm}$ , lo cual corresponde a un volumen muy cercano a  $30 \text{ cm}^3$ . Esto puede verse en la Tabla II.5 que resume la clasificación FIGO.

**Tabla II.5** Clasificación de la FIGO para carcinomas en cuello uterino.

| Estadio     | Características   |   |
|-------------|---|---|
| Estadio I   | El carcinoma de estadio I se limita estrictamente al cuello uterino. No se debe tomar en cuenta la extensión al cuerpo uterino. El diagnóstico de los estadios IA1 y IA2 debe hacerse a partir de los exámenes microscópicos de un tejido extirpado, preferentemente un cono, que rodee la lesión entera.             |   |
|             | Estadio IA  | Cáncer invasor identificado a través de un examen microscópico únicamente. La invasión se limita a la invasión del estroma medida con un máximo de 5 mm de profundidad y 7 mm de extensión horizontal.          |
|             | Estadio IA1   | La invasión medida en el estroma no supera 3 mm de profundidad y 7 mm de diámetro.  |
|             | Estadio IA2   | La invasión medida en el estroma está entre 3 y 5 mm de profundidad y no supera 7 mm de diámetro  |
|             | Estadio IB  | Las lesiones clínicas se limitan al cérvix, o las lesiones preclínicas son mayores que en el estadio IA. Toda lesión macroscópicamente visible incluso con una invasión superficial es un cáncer de estadio IB. |
|             | Estadio IB1   | Lesiones clínicas de tamaño máximo de 4 cm.   |
|             | Estadio IB2   | Lesiones clínicas de tamaño superior a 4 cm.  |
| Estadio II  | El carcinoma de Estadio II se extiende más allá del cérvix, pero sin alcanzar las paredes pelvianas. Afecta la vagina, pero no más allá de sus dos tercios superiores.  |   |
|             | Estadio IIA   | Ninguna afección parametrial evidente. La invasión afecta los dos tercios superiores de la vagina.  |
|             | Estadio IIB   | Afección parametrial evidente, pero la pared pelviana no está afectada.   |
| Estadio III | El carcinoma de estadio III se extiende hacia la pared pelviana. En el examen rectal, todas las zonas están invadidas por el cáncer entre el tumor y la pared pelviana. El tumor afecta el tercio inferior de la vagina. Todos los cánceres con una hidronefrosis o una disfunción renal son cánceres de estadio III. |   |
|             | Estadio IIIA  | Ninguna extensión en la pared pelviana, pero afección del tercio inferior de la vagina.   |
|             | Estadio IIIB  | Extensión a la pared pelviana, hidronefrosis o disfunción renal.  |
| Estadio IV  | El carcinoma de estadio IV se extiende más allá de la pelvis verdadera o invade la mucosa de la vejiga y/o del recto  |   |
|             | Estadio IVA   | Extensión del tumor a los órganos pelvianos cercanos.   |
|             | Estadio IVB   | Extensión a los órganos distantes   |

Extraído de (American Joint Committee on cancer 2002).

Este último aspecto combinado con la calidad del ajuste logrado con el modelo de Gompertz modificado nos permite adoptar estos números como parte del modelo radiobiológico a considerar.

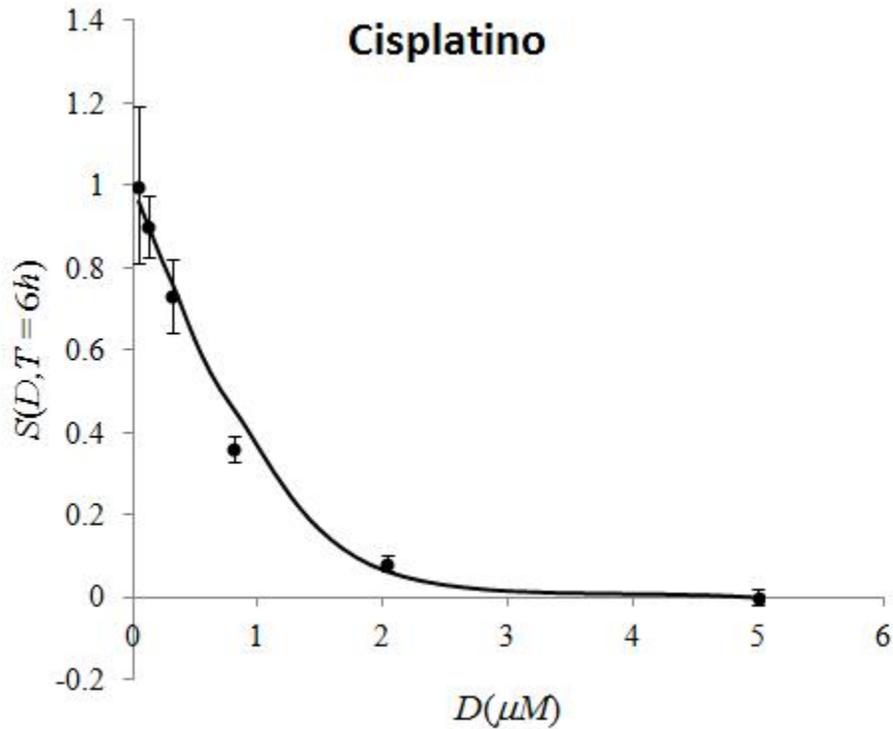


Fig. 2.7 Curva de sobrevivencia en función de la concentración para cisplatino. El error relativo medio del ajuste y fuera de las barras de error del modelo de Gompertz modificado es de 2.42 % (Koivusalo et al 2006).

La Ec. (2.19) la podemos resolver con el objeto de obtener la fracción de sobrevivencia del tratamiento de quimioterapia  $S_{Quim}(t)$  para una concentración arbitraria  $D(t)$  y el resultado es

$$S_{Quim}(t) = \exp[w(t)] \quad (2.22)$$

donde

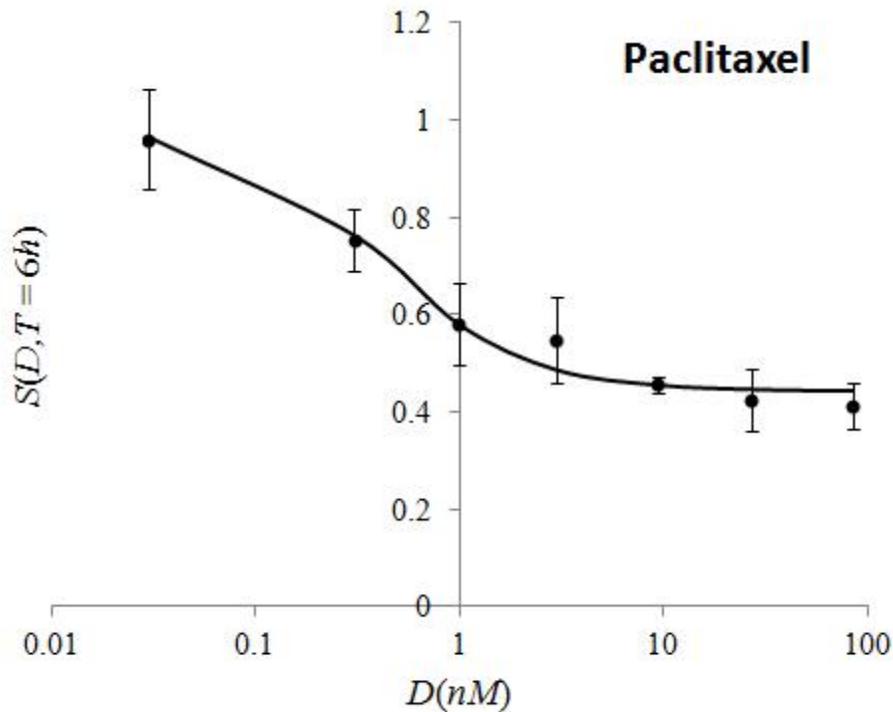


Fig. 2.8 Curva de supervivencia en función de la concentración para paclitaxel. El error relativo medio del ajuste y fuera de las barras de error es nulo. La curva del modelo de Gompertz modificado no sale de las barras de error (Koivusalo et al 2006).

$$\begin{aligned}
 w(t) = & w(t=0) \exp\left[-r_G t - s_R \int_0^t dt' D(t')\right] + \frac{S_S}{S_R} \left\{ 1 - \exp\left[-r_G t - s_R \int_0^t dt' D(t')\right] \right\} \\
 & + \left( A_G - \frac{r_G}{S_R} S_S \right) \exp\left[-r_G t - s_R \int_0^t dt' D(t')\right] \int_0^t dt' \exp\left[r_G t' + s_R \int_0^{t'} dt'' D(t'')\right]
 \end{aligned} \quad (2.23)$$

Aunque las Ecs. (2.22) y (2.23) nos dan la solución exacta, en el estudio de casos reales hay que resolver el problema numéricamente determinando primero  $D(t)$  en todo el intervalo de tiempo a ser analizado y después  $S_{Quim}(t)$ . A partir de la fracción  $S_{Quim}(t)$  se puede obtener el  $CED$  (dosis química equivalente) como

$$CED(t) = -\frac{1}{r_{LQ}} \ln S_{Quim}(t) \quad (2.24)$$

donde  $r_{LQ}$  es el parámetro de primer orden en el modelo Lineal-Cuadrático que consideraremos en el siguiente capítulo, el cual tiene unidades inversas de dosis de radiación absorbida y por lo tanto el  $CED$  tiene unidades de dosis de radiación absorbida. Entonces el  $CED$  mide el efecto de reducción de la población de

células neoplásicas debida a la acción química del fármaco que resulta equivalente a lo que se

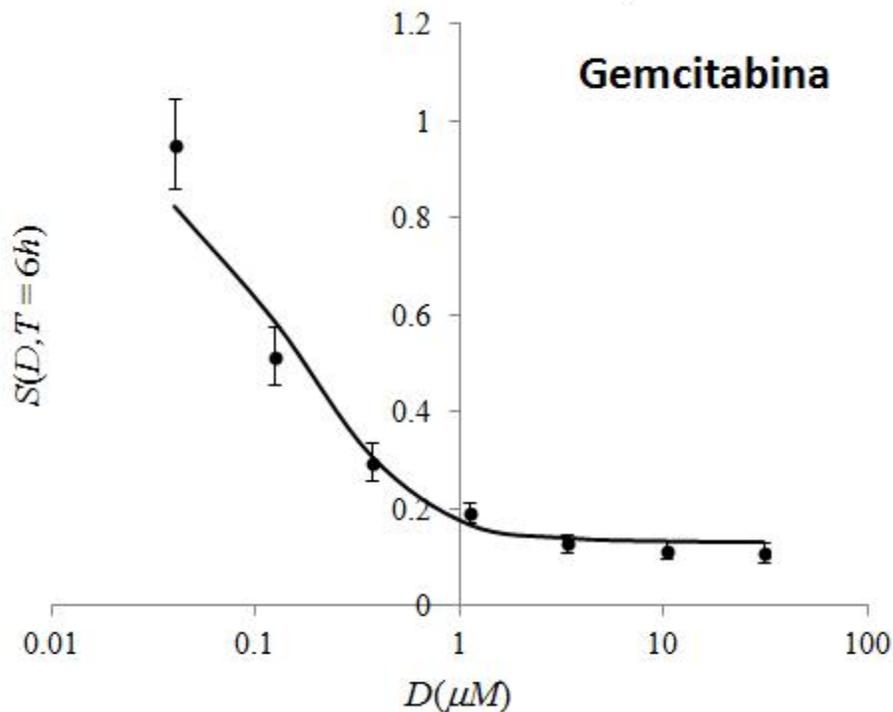


Fig. 2.9 Curva de sobrevivencia en función de la concentración para gemcitabina. El error relativo medio del ajuste y fuera de las barras de error del modelo de Gompertz modificado es de 1.33 % (Koivusalo et al 2006).

lograría solamente en materia de reducción con radiación. Como hay que manejar efectos que van en una secuencia temporal y por lo tanto las fracciones de cada uno deben multiplicarse para obtener la fracción neta, la suma de los exponentes nos permite de una manera muy sencilla calcular el correspondiente efecto neto. Esa es la razón para esta elección (Petit 2014).

En la Fig. 2.10 se muestra la evolución de una fracción  $S_{Quim}(t)$  producida por una baja concentración de fármaco que nos permita ver los efectos esenciales en este tipo de tratamiento. Allí vemos que a los cuatro días se produce el mayor efecto desde el punto de vista del control tumoral y a los siete días hay una recuperación total de la población que continua evolucionando hacia una situación de saturación a la que en la práctica nunca puede llegar porque el paciente fallece primero. En el caso de quimioterapia, como ya fue discutido al principio de este capítulo, hay mecanismos de reparación y son estos mecanismos los que no permiten que la senescencia sea definitiva en las células neoplásicas a controlar. Como contrase

esto si ocurre con radiación, tema que abordaremos en el próximo capítulo. A primer golpe de vista esta situación puede dar la impresión que la quimioterapia como alternativa terapéutica pudiera no tener gran significación, lo cual no es cierto.

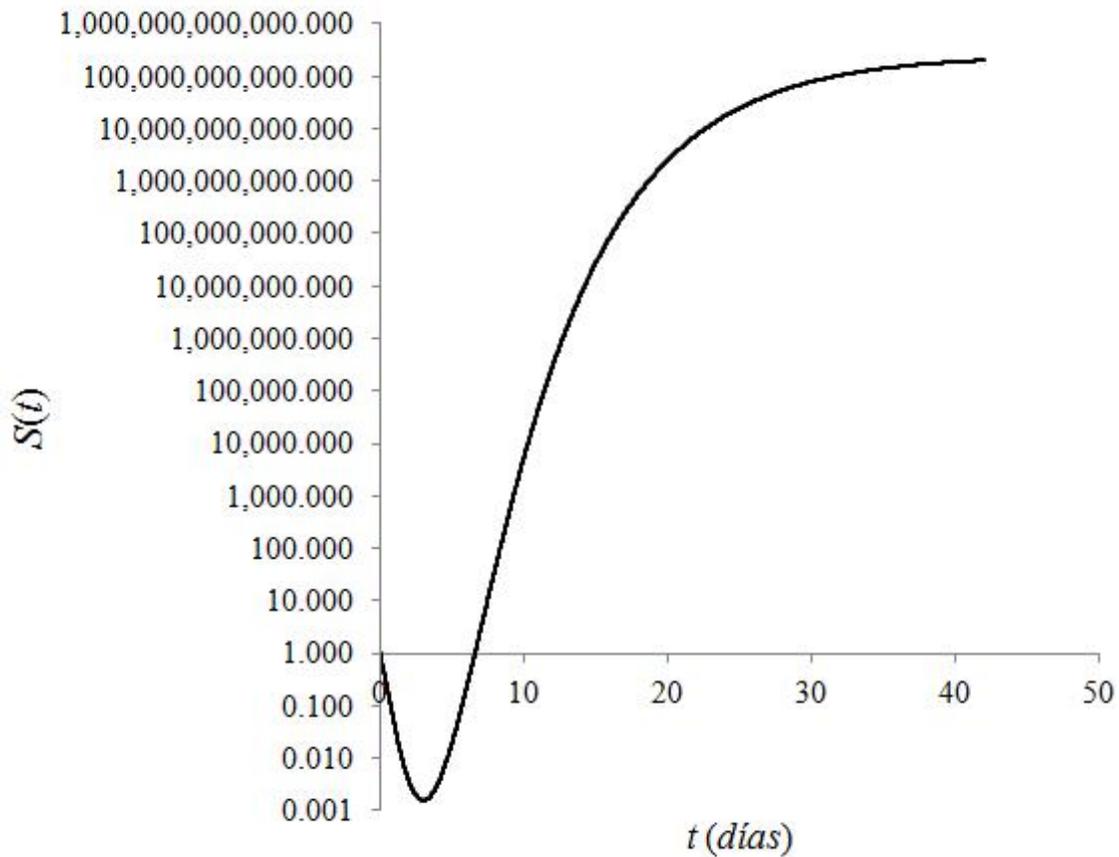


Fig. 2.10 Fracción de supervivencia cuando únicamente tenemos un tratamiento con quimioterapia. En este caso particular las condiciones de tratamiento (se tomó una concentración baja para tener efectos en pocos días) son tales que el efecto máximo hacia el control tumoral lo tenemos al cuarto día y al séptimo día la población inicial se recupera para continuar con el proceso de crecimiento. Los mecanismos de reparación y repoblación llevan en un tiempo suficientemente largo a la saturación predicha por la Ec. (2.20) ya que la quimioterapia no induce senescencia en la misma forma que la radiación lo hace y que es un tópico a abordar en el siguiente capítulo.

Siguiendo la evolución que se muestra en la Fig. (2.10) podemos decir que una selección de una adecuada combinación de fármacos y sus concentraciones puede llevar a una situación donde las escalas de tiempo de la Fig. (2.10) cambien

para permitir darle a los pacientes una adecuada calidad de vida durante un tiempo de supervivencia razonable, aunque en un tiempo de espera largo el proceso que se enrumba hacia la saturación precedida de la muerte tenga finalmente lugar. El papel fundamental de los fármacos en una estrategia que persiga resultados más duraderos está asociado a su poder radiosensibilización como vamos a ver más adelante. Igualmente la quimioterapia así llamada de “rescate” puede en la práctica ayudar a alcanzar más rápidamente el nuevo punto de saturación para la población de células neoplásicas por efecto senescente inducido por la radiación.

## Capítulo III

# Modelo para el Manejo Integrado de la Radiación en Presencia de los Fármacos Radiosensibilizadores

### 3.1 Marco Teórico de la Dosis Biológica Efectiva (BED) utilizada en la literatura

Para estimar el efecto de la radiación sobre el tejido vivo a ser tratado con radiaciones se ha venido empleando el concepto de *BED* o dosis biológica efectiva (para ver los detalles históricos y sus orígenes ir al apéndice C) y viene dada por

$$BED = nd(1 + d/[r/s]) - \ln 2(T - T_k)/rT_p \quad (3.1)$$

donde  $n$  es el número de fracciones de dosis  $d$  en Gy que son dadas en un tiempo total de  $T$  días y la repoblación del tumor no comienza hasta el día  $T_k$  (demora de la repoblación) y se le conoce como kick-off time o comienzo de la repoblación retardada durante la irradiación fraccionada. El tiempo  $T_p$  es el que toma duplicar la población y los parámetros  $r$  y  $s$  corresponden al modelo lineal-cuadrático o LQ.

El logaritmo de la fracción de sobrevivencia  $S$  que puede asociarse al efecto sobre el conjunto celular fue inicialmente calculado a través de la expresión del modelo LQ en su forma más sencilla, es decir,  $-\ln S = r_1d + r_2d^2$  (Barendsen 1982). Para derivar la fórmula BED destinada a remplazar los cálculos de NSD y TDF (Ellis and Fowler 1989) se tomó esta simple fórmula convertida a la relación  $r/s$  de (Barendsen 1982) por su conocida relevancia radiobiológica, y se añadió el termino negativo sugerido por (Travis and Tucker 1987, Vande Geijn, 1987). A principios de 1989 The British Journal of Radiology publicó la fórmula reescrita tal como se ve en la Ec. (3.1).

Hay que señalar que el término de repoblación seguido por (Withers et al, 1982), supone una tasa de repoblación constante, es decir, una constante de tiempo de duplicación celular  $T_p$  hasta el final del tratamiento radiante. Cabe señalar que  $T_p$  es un poco más corto que  $T_{pot}$  (tiempo de duplicación potencial medido antes de que el tumor haya recibido algún tratamiento citotóxico), como se ilustra en la Fig. 3.1, (Támesis y Withers et al, 1980), habían llevado a cabo pruebas para igualar el efecto de cada fracción, igual dosis antes de que el tiempo  $T_k$ . Por alguna razón BED fue más ampliamente asimilada que la dosis de tolerancia extrapolada (ETD) o dosis de respuesta extrapolada (ERD).

BED significa estrictamente lo que la ecuación (3.1) dice, y es una dosis biológicamente efectiva para un tejido con una sola relación  $r/s$  en particular. La parte más importante de este algoritmo LQ es la fórmula básica (Barendsen 1982).

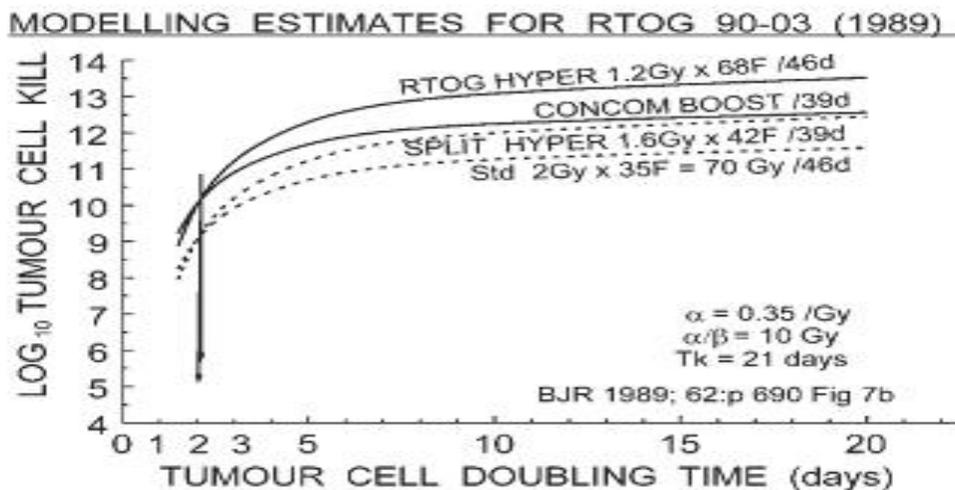


Fig. 3.1 Estimación del log de muerte celular tumoral vs el tiempo de duplicación de células tumorales durante la radioterapia de cuatro programas de ensayo clínico del Grupo 90-03 de Terapia Oncológica de Radiación. El inicio de la repoblación  $T_k$  fue asumido para ser de 21 días. Nótese la rápida disminución de los efectos del tumor y como tiempo de duplicación disminuye. Los dos pares de programas están previstos para dar resultados idénticos en dos niveles diferentes de muerte celular. En ambos programas  $T_p = 2$  días. Rediseñado para log de muerte celular. Tomado de (Fowler 1989).

Aunque era evidente que no todos los profesionales que laboran en el área de la radiación tenían los conocimientos en esta parte básica de su contenido, vale la pena recalcar que BED no quiere decir "dosis biológicamente equivalente" y no pocas veces se utilizó de esta manera equivocada, con la consiguiente secuela de errores en el manejo de la dosis.

BED significa estrictamente lo que la Ec. (3.1) dice, y es una dosis biológicamente efectiva del tejido que tiene un cociente  $r/s$  particular. El aspecto más importante de este concepto asociado al modelo LQ es la fórmula básica (Barendsen 1982), dada por

$$BED \text{ o } ERD = dosis \text{ total } \times RE \quad (3.2)$$

$$\text{Donde: } RE = \text{eficacia relativa} = (1 + d/[r/s]) \quad (3.3)$$

Si la irradiación dura más de unos pocos minutos,

$$RE = (1 + gd/[r/s]) \quad (3.4)$$

Donde  $g$  es el factor de la tasa de dosis para la reparación intracelular de las lesiones de radiación (Lea 1942):

$$g = <1 = 2[\tilde{T} - 1 + \exp(-\tilde{T})]/(\tilde{T})^2 \quad (3.5)$$

Donde  $\tilde{T} = 0,693/T^{1/2}$  y  $T$  = duración de irradiación ( $h$ ),  $T^{1/2}$  es frecuentemente tomado como  $1.5 h$  o en un modelo de reparación de 2 componentes como 60% de  $0.4 h$  + 40% a  $4 h$ . Todos los tiempos correspondientes dependen inversamente en  $r/s$  como muestra la Ec. (3.4).

Esto nos posiciona en la fascinante perspectiva de que una fracción que se entrega lentamente entre 35 o 45 minutos en IMRT puede ahorrar complicaciones

tardías de reparación en un 10% de la  $BED_3$  pero no escatimaría la mayoría de los tumores (con  $r/s \sim 10$  o  $20$  Gy).

En cualquier cálculo LQ,  $RE$  es el primer término que se calcula, y una vez que haya calculado  $RE$  se puede tener una visión de cómo la radiación daña mucho más un tejido en comparación con sólo el número de dosis física obvia. Los efectos pueden ser también modificados por radiosensibilizadores o radioprotectores químicos, biológicos o genéticos, y en particular por la repoblación o por la tasa de dosis, pero el daño total de la dosis comienza con  $RE$  y aún no hay escape de esta relación básica.

**(Beskow et al 2012)** Realizaron un estudio retrospectivo evaluando los parámetros dosimétricos calculados con dosis biológicamente efectiva (BED) en 171 pacientes con cáncer cervical de cuello uterino tratados con diferentes protocolos que incluían radioterapia con y sin cirugía en el periodo comprendido desde junio de 1989 hasta diciembre de 1991.

Los pacientes fueron clasificados en función de su estadio. Para realizar radioterapia externa fue usado un acelerador lineal con fotones de 6-21 MV, la braquiterapia (BT) fue colocada con un equipo de carga remota manual de baja tasa de dosis.

El tratamiento usado en el Departamento de Oncología y Ginecología del Hospital Universitario de Karolinska consistió en aplicar a las pacientes con estadio IB y IIA braquiterapia preoperatoria intracervical; sí en la cirugía se evidenciaba presencia de recesión de los márgenes se aplicaba radioterapia.

Los pacientes con estadios IIB fueron tratados solo con radioterapia. Para 128 pacientes el protocolo aplicado en cada caso incluyó 2 fracciones de braquiterapia, con intervalos de tres semanas, seguido de cirugía radical conforme al

procedimiento aplicado desde 1944 de Wertheim-Meig, cuatro semanas después de la segunda fracción de braquiterapia.

La dosis a recto y a vejiga fue estimada por medidas de tasa de dosis con un gammameter de acuerdo al reporte 38 de La Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación. La mediana obtenida para punto A fue de 45 Gy en un rango de (28-52 Gy). Los detalles de la técnica de braquiterapia fueron bien reportados por Beskow (Beskow et al 2002). La media del tiempo de seguimiento fue de 66 meses, los resultados en términos de sobrevida y control local fueron evaluados a los 5 años. Los efectos tardíos se registraron hasta la muerte o hasta que se perdió el seguimiento.

Se compararon varias técnicas de tratamiento basadas en BED. Este hecho permitió una fácil adición y comparación de varios de los efectos de tratamientos completos o parciales independientemente de los métodos o patrones de entrega empleados.(Barendsen and Fowler 1989).

Para los pacientes que recibieron radioterapia externa (EBRT, external beam radiation therapy), el BED fue calculado de acuerdo a la Ec. 2.4

$$BED_{EBRT} = nd \left\{ 1 + \frac{d}{r/s} \right\} \quad (3.5)$$

donde  $n$  es el número de fracciones,  $d$  es la dosis por fracción y  $r/s$  es la proporción de los parámetros del modelo Lineal Cuadrático (LQ) de los tejidos investigados.

La Ec. (3.5) también fue usada para determinar la dosis en órganos en riesgo cuando se usaron protecciones individuales para el recto y la vejiga.

Para braquiterapia intracavitaria de baja tasa de dosis, donde la reparación significativa del daño ocurre durante el tratamiento, el BED fue calculado con la Ec. (3.6)

$$BED_{BT} = D \left\{ 1 + \frac{2D}{(r/s)\tilde{\tau}T} \left[ 1 - \frac{1}{\tilde{\tau}T} (1 - e^{-\tilde{\tau}T}) \right] \right\} \quad (3.6)$$

donde  $D$  es la dosis de radiación,  $T$  es la duración de la sesión de braquiterapia y  $\tilde{\tau}$  es el parámetro característico de la reparación de daño subletal en los tejidos irradiados, dado por  $\tilde{\tau} = \ln(2)/T_{1/2}$  y donde  $T_{1/2}$  es la vida media de la reparación del daño subletal.

La Ec. (3.7) fue usada para la combinación de tratamientos, denotado como BED total. Donde  $BED_i$  es la dosis biológica efectiva individual para cada sesión de radioterapia (RT).

$$BED_{tot} = \sum_i BED_i \quad (3.7)$$

La Ec. (3.7) muestra la expresión general del BED que no toma en cuenta la proliferación durante el tratamiento. Sin embargo estudios cinéticos de células tumorales mostraron que la proliferación de las células después del inicio del tratamiento podría ser significativamente mayor que la proliferación antes del inicio de la irradiación y por lo tanto la dosis biológica efectiva al tumor podría disminuir tanto como 1 Gy por día. (Gasinska 2004).

Los efectos de proliferación podrían ser expresados a través de un término complementario para el  $BED_{tot}$  que lo reduce, como se muestra en la Ec. (3.8).

$$BED_{prolif} = \sum_i BED_i - \frac{\ln(2)}{r} T_{trat} - \frac{T_k}{T_p} \quad (3.8)$$

donde  $T_{trat}$  es el tiempo total de tratamiento,  $T_k$  es el tiempo para el comienzo de la proliferación (Withers 1988),  $T_p$  es el tiempo de duplicación efectiva durante la proliferación y  $r$  es el parámetro del modelo lineal cuadrático (LQ). El tiempo de repoblación  $T_p$  describe la proliferación del tumor después de que el daño se ha producido a través del tratamiento. El tiempo real disponible para la repoblación es  $T_{trat} - T_k$ .

Las Ecs. (3.5) a (3.8) fueron usadas para calcular el BED para el tumor y los tejidos normales. Los parámetros usados en los cálculos fueron elegidos de acuerdo a la literatura existente. (Ganinska 2004, Bianchi 2008, Withers 1988).

Valores genéricos de 10 y 3 Gy para  $r/s$  fueron adoptados para tumores y tejidos normales respectivamente. La correspondiente dosis biológica efectiva para tumor fue denotada  $BED_{10}$  y para los órganos a riesgo  $BED_3$  respectivamente.

La reparación de vida media para daño subletal fue de 1.5 h, resultando en un parámetro de reparación de  $\lambda = 0.46h^{-1}$ , un tiempo para el comienzo de la reparación  $T_k = 21$  días, el tiempo de duplicación para proliferación efectiva  $T_p = 5$  días y  $r = 0.3Gy^{-1}$ .

La dosis biológica efectiva (BED) fue calculada como describe la sección anterior pero también como la dosis total equivalente en 2 Gy por fracción,  $EQD_2$  ( $EQD_2$  equivalent total dose in 2 Gy fraction) calculada como:

$$EQD_2 = \frac{BED}{1 + \frac{2}{r/s}} \quad (3.9)$$

De esta manera la comparación de los resultados con estudios reportados previamente usando el concepto BED se pudo realizar con facilidad, pero también

podrá ser aplicado en estudios futuros, dependiendo de las nuevas recomendaciones del Grupo Europeo de Braquiterapia Ginecológica /Sociedad Europea de Radiología Terapéutica y Oncología (GEC-ESTRO), para la presentación de informes de dosis (Pötter 2006), el cual recomienda el uso de  $EQD_2$ .

Los resultados arrojados en este estudio mostraron que existe una correlación positiva entre  $BED_{10}$  y los resultados de tratamiento para los pacientes que recibieron solo radioterapia. Esto es ilustrado en la Fig. 3.2, donde  $BED_{10}$  por encima de los valores de la mediana de  $94 Gy_{10}$  corresponde a una dosis equivalente en  $2 Gy$  por fracción ( $EQD_2$ ) de  $81 Gy$ , que es la correlación con mejor supervivencia global ( $p=0.0075$ ). La misma tendencia se mantuvo si la proliferación es tomada en cuenta para el cálculo de  $BED_{10}$ .

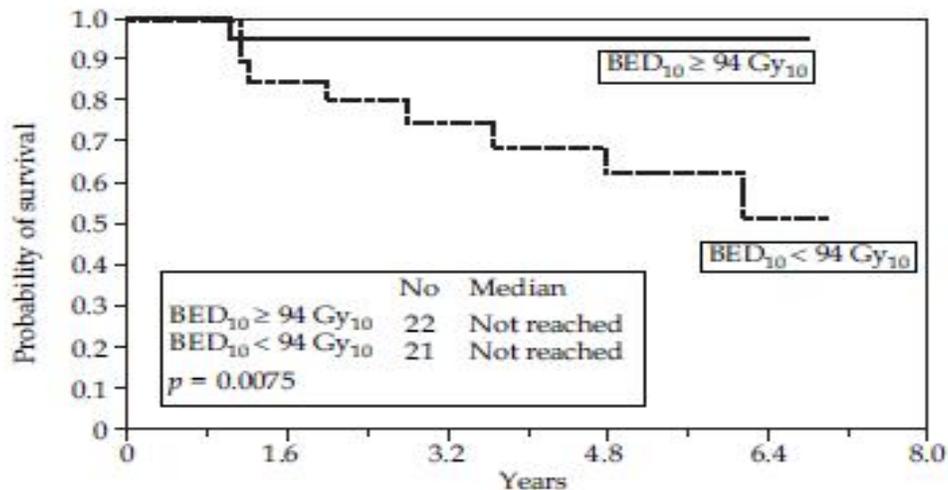


Fig. 3.2. Supervivencia total en pacientes tratados solo con RT, correlacionado a  $BED_{10}$  superior a la mediana (número de pacientes = 21) y debajo de la mediana (número de pacientes = 22).  $BED_{10}$  medio =  $94 Gy_{10}$

La dependencia de dosis de sobrevida global para los 43 pacientes tratados con RT sola se representa en la Fig. 3.3. Un ajuste logit en los rendimientos de los datos a  $D50$  de  $85.2 Gy_{10}$ , la dosis media biológicamente efectiva para el tumor que

corresponde a la fracción de supervivencia del 50% de los pacientes, correspondiente a un  $EQD_2$  de 71 Gy. La pendiente gamma fue 1.62. Un análisis similar fue realizado con  $BED_{10}$  que incluye el efecto potencial de proliferación, con rendimiento de  $D50 = 55.7 Gy_{10}$  ( $EQD_2 = 46 Gy$ ) y  $\gamma = 1.04$ .

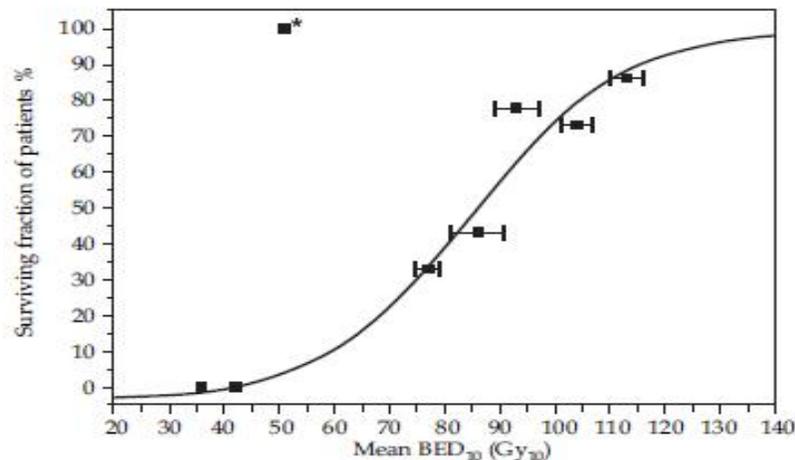


Fig. 3.3. Curva de dosis respuesta ilustrando la distribución de la fracción de supervivencia de pacientes con respecto a la media  $BED_{10}$  de los 43 pacientes con estadios IB, IIA y IIB de carcinoma cervical. El punto de datos marcado con asterisco (\*) ha sido excluidos del estudio.

Fueron reportadas complicaciones a recto y a vejiga que ocurrieron 3 meses después de la aplicación de la radioterapia. No se encontró correlación entre el BED y toxicidad tardía para recto y vejiga.

Este estudio mostró que los resultados de tratamientos se correlacionan con la dosis biológica efectiva para pacientes tratados solo con terapia de radiación pero no para pacientes tratados con radioterapia y cirugía.

**(Barboza et al 2013).** Realizaron un estudio retrospectivo con 226 pacientes tratadas desde el año 2000-2010 cuyo tratamiento consistió en radioterapia externa utilizando fotones con energía de 4 MV y 18 MV, aplicando 4 campos pélvicos conformados. La dosis fracción entregada se encontraba entre 180 y 200

cGy y la dosis promedio de RT externa fue de 4552,3 cGy a la pelvis; la dosis a parametrios varió entre 400 y 1800 cGy, con una media de 1000 cGy, concurrente con un estándar de quimioterapia semanal basada en cisplatino ( $40 \text{ mg/m}^2$ ) por 6 ciclos, seguido o intercalado con braquiterapia de alta tasa.

La supervivencia global y la libre de enfermedad se calcularon utilizando el método de Kaplan-Meier. El 81,7% de la población en estudio recibió RT concurrente con QT. Los trabajos reportados por (Lukka et al 2002) mostraron que tiempos de tratamientos mayores de 7 semanas reducen el control local. Este estudio reportó que el 50,6 % de las pacientes cumplieron el tiempo total de tratamiento en menos de 8 semanas ya que tiempos prolongados de tratamiento tienen un impacto importante en el control local de la enfermedad, debido a la repoblación acelerada de células clonogénicas durante la radioterapia.

El carcinoma epidermoide, constituyó el tipo histológico más frecuente. En este trabajo al comparar la supervivencia entre los pacientes con carcinoma epidermoide vs. adenocarcinoma, se observó que no existió diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, a los 5 años la supervivencia de los pacientes con carcinoma epidermoide fue de 85,2% y 66,1% para los adenocarcinoma, (Nag et al 2000, Chen et al 2006, Hopkins et al 1991, Farley et al 2003). Los resultados obtenidos en este trabajo son comparables a los publicados internacionalmente y la adición de cisplatino como terapia estándar reduce la recurrencia y la muerte relacionada con enfermedad para todos los estadios. Los tratamientos con espacios de tiempo adecuado garantizan una mejor sobrevida.

### **3.2 Determinación de la Dosis Asociada Equivalente o AED**

El *BED* considerado en la sección anterior tiene importantes limitaciones. Una muy importante es que va a subestimar los efectos a ser considerados para determinar la probabilidad de control tumoral *TCP*. El *AED* es la cantidad llamada a reemplazar al *BED* en el modelo radiobiológico considerado en este trabajo y

los resultados de las tablas IV.1 a IV.6 muestran que el *AED* allí obtenido es mayor que el *BED* reportado en la literatura por un factor que puede estar entre 2 y 3. Como los resultados clínicos observados en pacientes se pudieron reproducir con excelente grado de acuerdo (ver capítulo IV), la comparación con los resultados con el *BED* no van a proceder por esa gran diferencia que sin lugar a dudas lleva a una situación donde no es posible reproducir lo observado clínicamente y ello explicaría el que todavía no haya sido verdaderamente empleado para planificar tratamientos a pesar de ser un concepto con varias décadas de desarrollo.

Otra limitación importante del *BED* es la relacionada con la pérdida de información sobre la evolución del sistema neoplásico y que trata de superarse con la inclusión de términos que incorporan información asociada al tiempo. Esto en principio no sucede con el tratamiento del problema desarrollado en el capítulo anterior donde podemos en principio tener información detallada sobre la evolución del sistema neoplásico en su interacción con un agente químico.

A ese acercamiento desarrollado en el capítulo anterior tenemos que añadirle los efectos debidos a la radiación y su interacción con fármacos que son radiosensibilizadores. Hay que incluir igualmente el efecto “bystander” y efectos abscopales que han sido reportados ampliamente en la literatura y que un modelo radiobiológico de los tratamientos realista no debe ignorar. Comenzamos por considerar la inclusión de las sesiones de radiación en el tiempo de manera de modificar por la acción de su efecto la curva que describe la evolución de la fracción de supervivencia como la mostrada en la Fig. 2.10. Para hacerlo notamos que el tiempo de duración de tratamiento radiante por fracción es prácticamente despreciable comparado con la escala de tiempo a usar para la duración del tratamiento total, de manera que para propósitos de manejo de la curva de sobrevivencia lo vamos a considerar como un salto puntual en el tiempo como se muestra en la Fig. 3.4.

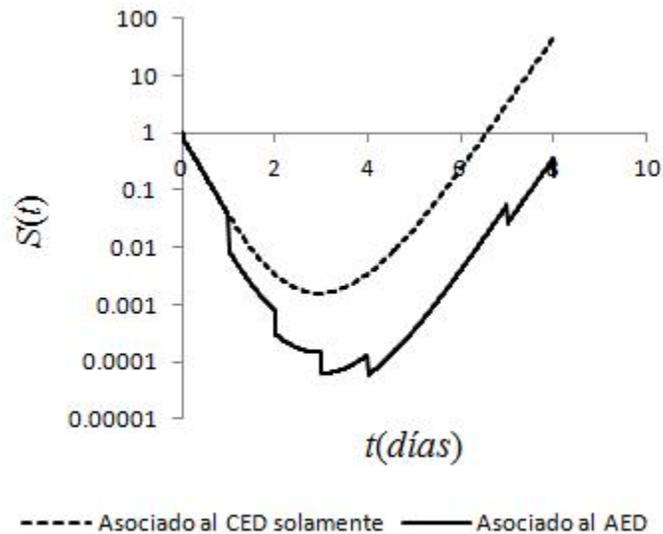


Fig. 3.4 Evolución del mismo conjunto de células neoplásicas donde con línea puntada se muestra el efecto de la interacción química solamente, por lo que tenemos el *CED* y con línea gruesa continua se muestran los desplazamientos que tienen lugar al aplicar radiación en fracciones, por lo que tenemos el *AED*. Los saltos corresponden a las fracciones y contribuyen a un descenso que igualmente tiene lugar en el valor de saturación a tiempos muy largos o infinitos.

Los saltos mostrados en la Fig. 3.4 hacen descender la fracción de supervivencia al tiempo que también inciden en el descenso del valor de saturación para la población de células neoplásicas debido a que la radiación induce senescencia (Wang et al 2016, Rodier et al 2010, Collado et al 2010) en esa población de células, lo cual las hace pasar de células inmortales a células que pierden su capacidad de reproducirse en forma permanente. Por contraste en quimioterapia estos mecanismos de arresto son temporales porque existen mecanismos de reparación química muy eficientes.

Adicionalmente hay evidencia de que la radiación produce el efecto “bystander” o del observador próximo (Ferreira-Rincón et al 2016, 2015), donde células que no han recibido la radiación directamente se afectan igual que aquellas que si lo han sufrido, y efectos abscopales donde poblaciones de células neoplásicas objeto del tratamiento pero que se encuentran muy alejadas de la región de tratamiento son igualmente afectadas e inclusive hay casos de remisión total del tejido neoplásico en esas regiones (Takaya et al 2007). Estos dos efectos requieren de la existencia de una comunicación bioquímica entre células de la cual ya existe evidencia (Widel 2011, 2016).

El tratamiento del efecto “bystander” que vamos a incorporar en el modelo radiobiológico (Ferreira-Rincón et al 2016, 2015) parte de considerar un modelo cinético que provee al mismo tiempo información sobre los efectos de la dosis

absorbida y la evolución del sistema. Este mismo acercamiento se empleó en el capítulo anterior con el manejo de la interacción química. Bajo la suposición natural de que el número total de células es proporcional al número total de cadenas de ADN, susceptibles de ser afectadas, la evolución puede describirse por el conjunto de ecuaciones dado por

$$\frac{dN}{dt} = [-r_0 \ln(N/N_\infty) - |_{RAD}(t)]N + |_{REP} N_R \quad (3.10a)$$

$$\frac{dN_R}{dt} = (1 - \chi) |_{RAD}(t)(N - N_R) - |_{REP} N_R \quad (3.10b)$$

$$\frac{dN_{NR}}{dt} = |_{RAD}(t)[(1 - \chi)N_R + \chi N] \quad (3.10c)$$

donde  $N$  es el número de células clonogénicas cuyo ADN no está dañado,  $N_R$  es el número de células con ADN dañado en manera reversible y  $N_{NR}$  es el número de células con ADN dañado de manera irreversible. Al mismo tiempo  $\alpha_0$  y  $N_\infty$  son los parámetros del modelo de Gompertz [10] y corresponden al factor de retardo y a la población de saturación, respectivamente. El modelo de Gompertz ha representado adecuadamente hasta la fecha el crecimiento tumoral *in vitro* tanto en dos como en tres dimensiones y esa es la razón fundamental para incluirlo. El parámetro  $\kappa_{REP}$  es la probabilidad por unidad de tiempo de que ocurra la reparación de ADN en una célula. La probabilidad por unidad de tiempo de que tenga lugar el daño reversible producido por la radiación en el ADN de una célula está dada por  $(1 - \gamma) \kappa_{RAD}(t)$ . De la misma manera  $\gamma \kappa_{RAD}(t)$ , en forma complementaria y excluyente, es la probabilidad por unidad de tiempo para tener daño irreversible de la misma estructura. Si  $t_0$  es el tiempo de duración del tratamiento o de una fracción dentro del esquema de tratamiento donde se irradia uniformemente entonces podemos escribir

$$|_{RAD}(t) \equiv |_{0^*}(t) (t_0 - t) \quad (3.11)$$

y ello significa que la radiación va a aplicarse a una tasa constante. Es conveniente introducir el conjunto de variables adimensionales definidas como

$$\kappa \equiv \frac{N_R}{N} \quad \cdot \equiv \frac{N_{NR}}{N} \quad w \equiv \ln(N/N_\infty) \quad (3.12a)$$

$$\ddagger \equiv |_0 t \quad \ddagger_0 \equiv |_0 t_0 \quad (3.12b)$$

$$\epsilon \equiv \frac{r_0}{|_0} \quad \dagger \equiv \frac{|_{REP}}{|_0} \quad (3.12c)$$

donde  $\ddagger$  y  $\ddagger_0$  pueden verse como intervalos de tiempo medidos en unidades de  $|_0^{-1}$ . En la misma forma introducimos

$$\Psi(\dagger) \equiv \frac{N(\dagger)}{N(\dagger=0)} \quad X(\dagger) \equiv \frac{N_R(\dagger)}{N(\dagger=0)} \quad Z(\dagger) \equiv \frac{N_{NR}(\dagger)}{N(\dagger=0)} \quad (3.13a)$$

$$\Psi(\dagger=0) = 1 \quad X(\dagger=0) = 0 \quad Z(\dagger=0) = 0 \quad (3.13b)$$

donde para  $\dagger = 0$  no hay daño al ADN y  $N(\dagger = 0)$  es el número total de células de tejido neoplásico a ser irradiadas. Entonces las Ecs. (3.10) se pueden volver a escribir como

$$\frac{d\Psi}{d\dagger} = [-\epsilon \ln \Psi - 1 + y] \Psi + \dagger X \quad (3.14a)$$

$$\frac{dX}{d\dagger} = (1 - x)(\Psi - X) - \dagger X \quad (3.14b)$$

$$\frac{dZ}{d\dagger} = (1 - x)X + x\Psi \quad (3.14c)$$

donde

$$y \equiv \epsilon \ln(N_\infty/N_0) \quad (3.15)$$

Se emplea un tratamiento perturbativo para obtener la solución de las Ecs. (3.14) con  $\epsilon$  como parámetro de perturbación. La contribución de orden cero viene dada por

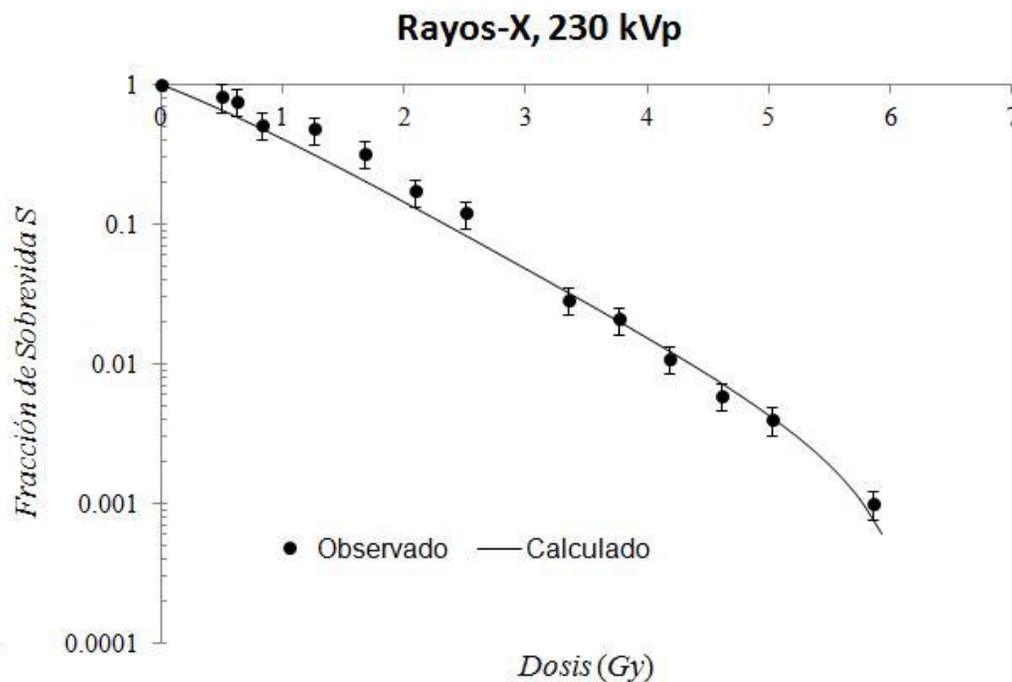


Fig. 3.5 Fracción de supervivencia de células HeLa irradiadas con rayos-X de 230 kVp. La curva calculada corresponde al modelo cinético que incluye el efecto "bystander" considerado en este trabajo (Ferreira-Rincón et al 2015, 2016)

$$\Psi_0(t) = \exp\left[-\frac{1}{2}(2-x-y+t)t\right] \left\{ \frac{y-x+t}{2\Gamma} \sinh(\Gamma t) + \cosh(\Gamma t) \right\} \quad (3.16a)$$

$$X_0(t) = \frac{1-x}{\Gamma} e^{-\frac{1}{2}(2-x-y+t)t} \sinh(\Gamma t) \quad (3.16b)$$

donde

$$\Gamma \equiv \sqrt{\frac{1}{4}(2-x+t-y)^2 - (1-x)(1-y) - t(x-y)} \quad (3.17)$$

La contribución a primer orden en  $\epsilon$  corresponde al sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned} \Psi_1(t) = & -\exp[-(1-y)t] \int_0^t dt' \exp[(1-y)t'] \Psi_0(t') \ln \Psi_0(t') \\ & + t \exp[-(1-y)t] \int_0^t dt' \exp[(1-y)t'] X_1(t') \end{aligned} \quad (3.18a)$$

$$X_1(t) = (1-x) \exp[-(1-x+t)t] \int_0^t dt' \exp[(1-x+t)t'] \Psi_1(t') \quad (3.18b)$$

el cual puede resolverse por métodos iterativos. Este esquema perturbativo nos lleva a un algoritmo que converge muy rápidamente. Entonces la fracción de supervivencia viene dada por

$$S(D) = \Psi_0(\xi D) + X_0(\xi D) + \epsilon [\Psi_1(\xi D) + X_1(\xi D)] \quad (3.19)$$

Un algoritmo de optimización basado en recocido simulado permitió encontrar los parámetros (Ferreira-Rincón et al 2016, 2015) para el caso de células HeLa y el resultado del ajuste se presenta en la Fig. 3.5. De los parámetros obtenidos tomamos dos,  $\epsilon = -0.716$  y  $y = -1.15$ , que nos van a permitir estimar la reducción en la población de células neoplásicas en el tiempo después de la aplicación de la radioterapia. La fracción de supervivencia asociada a este efecto se muestra en la Fig. 3.6 y su representación analítica viene dada por

$$S_{Bystander} = \exp\left\{-\frac{y}{\epsilon} [1 - \exp(-\xi_B T)]\right\} \quad (3.20)$$

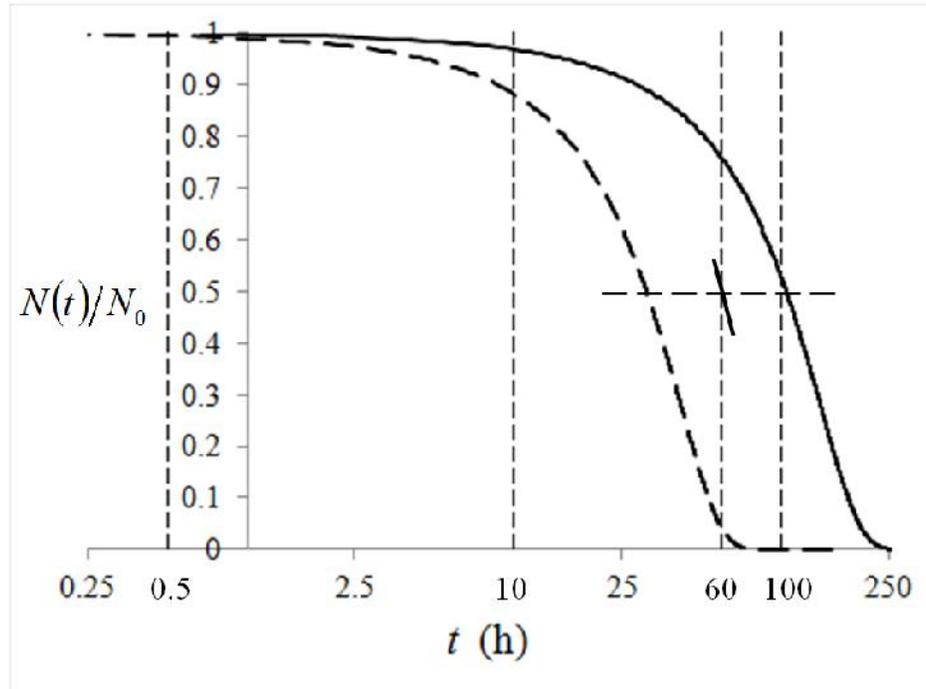


Fig. 3.6. Curva de supervivencia de las células no irradiadas en presencia de medio de cultivo irradiado, la cual tiene forma de sigmoide invertida. Los detalles resaltantes corresponden a un primer periodo de latencia que empieza a caer después de las 10 horas y que la curva que debiera seguir la tendencia que esta en el medio (solamente se muestra un trazo) cae a la mitad en 60 horas (Hall 2003).

donde  $T$  es el tiempo transcurrido entre irradiaciones consecutivas y

$$\} _B = -\frac{24}{T_{B,1/2}} \ln \left( 1 - \frac{y}{\epsilon} \ln 2 \right) \quad (3.21)$$

y  $T_{B,1/2}$  es el tiempo de media vida. El efecto viene dado por

$$E_{B_{ys \ tan \ der}} = -\frac{1}{r_{LQ}} \ln S_{B_{ys \ tan \ der}} = \frac{y}{\epsilon r_{LQ}} [1 - \exp(-\} _B T)] \quad (3.22)$$

En la literatura hay reportados dos valores para el tiempo de media vida (Hall 2003, Yildiz et al 2000), 18 y 60 horas, cuyos efectos se muestran en la Fig. 3.7 y Fig. 3.6, respectivamente.

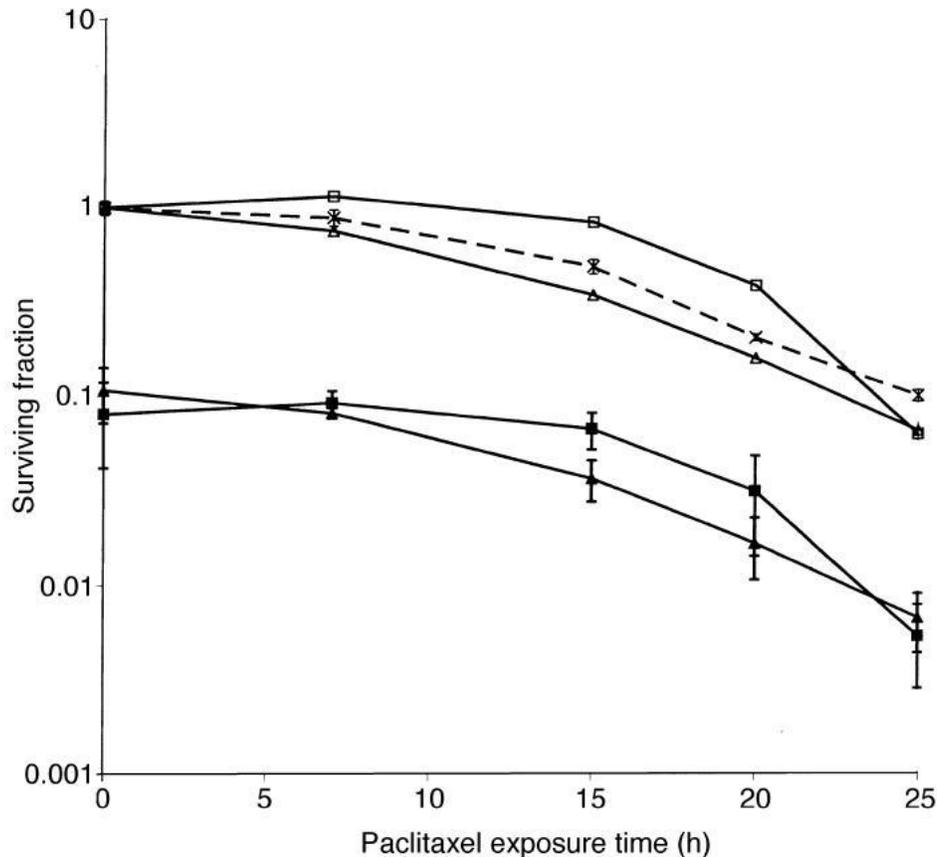


Fig. 3.7 Fracción de sobrevivencia para células HeLa como función del tiempo de exposición a paclitaxel a una concentración de 10 nM. (a) Puntos con cruces (×) representan el paclitaxel actuando solo. (b) Puntos con cuadrados llenos (■) representan la irradiación a 7 Gy inmediatamente después de administrar el paclitaxel. (c) Puntos con triángulos llenos (▲) representan una irradiación a 7 Gy seguida de la administración de paclitaxel 10 horas después. Las mismas curvas normalizadas a 1 en presencia de radiación se muestran con los mismos símbolos en blanco (Yildiz et al 2000).

Para saber cuál de los dos tiempos hay que asignarle a una paciente vemos primero que el efecto Bystander es modulado por el flujo de calcio (Shao et al 2006) de manera que a mayor flujo de calcio el efecto Bystander y viceversa. El segundo aspecto es que el área superficial corporal o *ASC* puede emplearse para determinar cuando ese flujo es alto y el valor crítico corresponde a  $1.71 \text{ m}^2$  (Roy et al 2012). Por encima de ese número el flujo de calcio es alto y por lo tanto el efecto Bystander es de mayor intensidad y el tiempo de media vida debe ser de 18 horas. En caso contrario el efecto Bystander es menos intenso y el tiempo de media vida es de 60 horas.

El efecto radiosensibilizador de los fármacos es proporcional a la concentración y para cada uno de los agentes químicos la constante de proporcionalidad es diferente. Según lo publicado en la literatura para el cisplatino tomamos  $1 \sim M^{-1}$

(Franken et al 2013), para carboplatino  $0.6 \sim M^{-1}$  (Schwachöfer et al 1991), para paclitaxel  $2.33 \sim M^{-1}$  (Yildiz et al 2000) y para gemcitabina  $2 \sim M^{-1}$  (Mose et al 2003). Cuando se trabaja con dos fármacos en forma simultánea, cada contribución se pesa en función de la concentración presente de cada uno.

En el análisis resultó útil introducir la ganancia  $\Lambda$  como

$$\Lambda \equiv \frac{AED - AED_{crit}}{AED_{crit}} \quad (3.23)$$

donde  $AED_{crit}$  es el efecto que habría que aplicar para lograr un número medio de células neoplásicas igual a la unidad, utilizando de base un modelo de Poisson para describir la distribución de tejido neoplásico por número de células. Puede verse como otra forma de referirse al tamaño del tejido neoplásico a someter.

Finalmente para obtener la probabilidad de control tumoral  $TCP$  que dentro del modelo debe corresponder a la observada en la práctica se hizo la convolución entre la probabilidad de control tumoral basada en el modelo de Poisson, comúnmente empleado en radiobiología para describir la distribución tumoral por número de células y una distribución lognormal donde el ancho de la misma va a ser el único parámetro libre. La distribución lognormal corresponde a un proceso de Gompertz (Engen et al 1996) como el considerado en este trabajo y nos da información de cómo varía  $AED$  durante la evolución del sistema neoplásico. Para evaluar los efectos a largo plazo estamos interesados en encontrar el valor del  $AED$  para tiempos muy alejados de la fecha de finalización del tratamiento. Esto significa que tenemos que considerar el comportamiento asintótico del  $AED$ , el cual designamos como  $AED_{\infty}$  y la ganancia usar en el análisis se calculara en base a esta cantidad. La convolución en cuestión tiene la forma

$$TCP(y) \equiv \frac{1}{\sqrt{2f} \dagger_E} \int_0^{\infty} \frac{dy_c}{y_c} e^{-\frac{(\ln y_c - \tau_E)^2}{2\dagger_E^2}} e^{-\frac{y}{y_c}} \quad (3.24)$$

donde  $y \equiv \exp(r_{LQ} AED_{\infty})$  y  $y_c \equiv \exp(r_{LQ} \overline{AED}_{crit})$ , siendo  $\overline{AED}_{crit}$  el valor critico al que hicimos referencia antes y que en principio puede variar a lo largo del tratamiento según la distribución lognormal considerada, aunque la moda de esa distribución debe corresponder al valor  $AED_{crit}$  ya adoptado para el estadio particular del sistema neoplásico considerado. Entonces podemos escribir

$$AED_{crit} = \tau_E - \dagger_E^2 \quad (3.25)$$

El modelo de Poisson nos da una probabilidad de control tumoral que puede viene dada por

$$TCP_{Poisson} = \exp(-\langle n \rangle) \quad (3.26)$$

y a su vez el número medio de células  $\langle n \rangle$  se puede escribir en este caso como

$$\langle n \rangle = \exp \left[ r_{LQ} \left( AED_{\infty} - \overline{AED}_{crit} \right) \right] = \frac{y}{y_c} \quad (3.27)$$

La Ec. (3.25) deja un parámetro libre en la convolución dada por la Ec. (3.24) y debe proveerse un criterio que fije su valor. Para eso podemos tomar el ancho de la distribución lognormal  $\dagger_E$  y hacerlo variar hasta obtener un máximo para el  $TCP$  resultante. Ello se justifica tomando la convolución dada por la Ec. (3.24) como una cantidad proporcional a la función de partición  $Z_E$  asociada al sistema que conforma el tejido neoplásico. Este tratamiento puede abordarse de la misma manera basándose en teoría de información, pero en este caso tenemos un sistema físico bien definido que es el tejido neoplásico y podemos proseguir con el análisis desde el punto de vista físico. Al obtenerse un máximo para la  $TCP$ , donde  $TCP \propto Z_E \gg 1$  (la constante de proporcionalidad es un número positivo muy pequeño ya que  $TCP \leq 1$ ), tenemos un mínimo para la energía libre  $F_E$  del sistema ya que  $F_E \propto -\ln Z_E$  (con constante de proporcionalidad positiva) y entonces un máximo para su entropía  $S_E$  como debe ocurrir cuando el sistema está en equilibrio termodinámico. Este enfoque permite añadir efectos entrópicos que en la región de alta ganancia  $\Lambda$  degradan  $TCP$  y que entonces permiten explicar lo observado en la práctica clínica.

### 3.3 Herramienta de Software para el Estudio Personalizado

Se desarrolló una hoja de cálculo en Excel que toma en cuenta todos y cada uno de los detalles de los tratamientos administrados a las pacientes según el protocolo aplicado. El modelo propuesto se ajusta muy bien a la dosis del o los fármacos administrados, el índice de masa corporal del paciente, el volumen del tumor en función del estadio, tiempo de vida media de los fármacos administrados, tiempo en el cual el fármaco difunde por el torrente sanguíneo, tiempo de lavado de la vía (en caso de que se administre más de un fármaco), la tasa de captación

entre otros. Conforme a lo consultado en la literatura, se pueden mencionar algunos los parámetros usados en el modelo propuesto:

- El coeficiente alfa, tomado del modelo lineal cuadrático  $\alpha(LQ, Gy^{-1}) = 0.3$
- El coeficiente  $\alpha/\beta (LQ, Gy^{-1}) = 10$  tomado del modelo lineal cuadrático.
- Los valores de  $\alpha_G$  y  $A_G$  poseen valores conocidos  $2.28 d^{-1}$  y  $0.10992 d^{-1}$ , fueron extraídos de la curva de células HeLa y están asociados a la tasa de crecimiento.
- $\lambda_{SI}(d^{-1})$  y  $\tilde{S}_{SI}$  son parámetros asociados al efecto Bystandar.
- El volumen de una célula tomando como referencia el patrón por excelencia en este tipo de neoplasia, la célula HeLa, es de  $2000 \mu m^3$
- Del trabajo de Ferreira (Ferreira, 2014) se extrajeron los parámetros  $\eta = -1.15$  y  $v = -0.716$ .

La herramienta desarrollada es sensible a los tiempos de infusión de los fármacos y tiempos de espera del tratamiento. El detalle del basamento matemático se encuentra en el apéndice B.

Es importante mencionar que todas y cada una de las 117 pacientes en estudio posee su propio modelo de tratamiento ya que éste es basado en los detalles anatómicos del caso de cada paciente y tal como lo estipula Deasy (Deasy et al 2015).

La Fig. 3.8 muestra una imagen fotográfica realizada en una sección de la hoja de cálculo desarrollada en Excel para una de las pacientes tratadas. Ésta sección resume el tratamiento aplicado en detalle y muestra los parámetros anteriormente mencionados usados en los cálculos.

La dosis química equivalente calculada en éste modelo está expresada en unidades de dosis absorbida de radiación y representa la dosis química que produciría el mismo efecto de caída en la población celular blanco y es una

manera de facilitar el manejo del efecto total sobre el sistema neoplásico a considerar.

| $D_C (\mu M)$ | $T_D (d)$   | $\kappa (\mu M/d)$ | $\lambda_{LL} (d^{-1})$ | $\lambda_{LU} (d^{-1})$ | $\lambda_{LL} (d^{-1})$  | $\lambda_{LU} (d^{-1})$      | $D_{II}(t=0, \mu M)$          | $T_I (d)$                         | $t_0$           | $\Delta t$             | Volumen HeLa ( $\mu m^3$ ) |
|---------------|-------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------|------------------------|----------------------------|
| 37,1003578    | 0,04166657  | 890,403587         | 12                      | 62,6086957              | 0,6                      | 2,925829268                  | 15,18969792                   | 0,0427181                         | 0               | 0,005                  | 2000                       |
| $\mu_I$       | $\sigma_I$  | $\mu_{II}$         | $\sigma_{II}$           | Droga                   | $\alpha_G (d^{-1})$      | $A_G (d^{-1})$               | $\beta_R (\mu M^{-1} d^{-1})$ | $\Delta\beta (\mu M^{-1} d^{-1})$ | CED (Gy)        | $\alpha (LQ, Gy^{-1})$ |                            |
| 3,80305204    | 0,70153876  | 0,73444825         | 0,67297937              | Carboplat.              | 0,10952                  | 2,88                         | -0,01224                      | -0,1884                           | -85,41139805    | 0,3                    |                            |
|               |             |                    |                         |                         |                          | $P Mol (g/mci)$              | Vol ( $cm^3, IIB$ )           | Peso (kg)                         | Dosis (mg)      |                        |                            |
| $t (d)$       | Localizador | $S_{Quim}(t)$      | Integral 1              | Integral 2              | BED <sub>Frac</sub> (Gy) | $S(t)$                       | 371,249                       | 60                                | 63,2            | 268                    |                            |
| 0             | 0           | 1                  | 0                       | 0                       |                          | $\alpha/\beta (LQ, Gy^{-1})$ | Número de Células             | BED (Gy)                          | D (Frac, Gy)    |                        |                            |
| 0,005         | 0           | 1,01263796         | 0,00975858              | 0,00500108              |                          | 1,012637957                  | 3000000000                    | 114,2228638                       | 1,8             |                        |                            |
| 0,01          | 0           | 1,02203622         | 0,0368774               | 0,01000377              |                          | 1,02208522                   | Talla (m)                     | Efecto CRT (Gy)                   | AED (Gy)        | Mínimo S(t)            |                            |
| 0,015         | 0           | 1,02895747         | 0,07768818              | 0,01500714              |                          | 1,028567466                  | 1,58                          | 80,4148774                        | 27,31146575     | 0,753427096            |                            |
| 0,02          | 0           | 1,03374073         | 0,12956971              | 0,02001041              |                          | 1,033740726                  | Frac. (Agua Extr.)            | BMI ( $kg/m^2$ )                  | Día             |                        |                            |
| 0,025         | 0           | 1,0367585          | 0,19056653              | 0,02501298              |                          | 1,035758501                  | 0,285303454                   | 27,31933985                       | 1               |                        |                            |
| 0,03          | 0           | 1,03823909         | 0,25917436              | 0,03001434              |                          | 1,038299068                  | $\gamma_{Ca} (\mu M^{-1})$    | $\gamma_{Gem} (\mu M^{-1})$       | Efecto MAL (Gy) |                        |                            |
| 0,035         | 0           | 1,03853658         | 0,33421248              | 0,03501404              |                          | 1,038586576                  | 0,5                           | 2,33                              | 0,895792153     |                        |                            |
| 0,04          | 0           | 1,03780412         | 0,41473274              | 0,04001173              |                          | 1,037804115                  |                               |                                   |                 |                        |                            |
| 0,045         | 0           | 1,03682848         | 0,49624521              | 0,04500722              |                          | 1,035828485                  |                               |                                   |                 |                        |                            |
| 0,05          | 0           | 1,03625293         | 0,57570615              | 0,05000053              |                          | 1,035252928                  |                               |                                   |                 |                        |                            |
| 0,055         | 0           | 1,03587553         | 0,65414998              | 0,05499176              |                          | 1,035875527                  |                               |                                   |                 |                        |                            |
| 0,06          | 0           | 1,03569223         | 0,73159673              | 0,05998096              |                          | 1,035692233                  |                               |                                   |                 |                        |                            |
| 0,065         | 0           | 1,03569522         | 0,80806596              | 0,06496822              |                          | 1,035699221                  |                               |                                   |                 |                        |                            |
| 0,07          | 0           | 1,03589288         | 0,88357654              | 0,0695357               |                          | 1,035892879                  |                               |                                   |                 |                        |                            |

Fig.3.8 Imagen fotográfica de una sección del modelo radiobiológico desarrollado. Se observa claramente los resultados obtenidos de BED (color rojo) CED (color ocre) y el AED (color amarillo) definida en este trabajo como la suma de la dosis química equivalente ( $CED$ , Chemical Equivalent Dose), y la dosis biológica efectiva ( $BED$ , Biological Effective Dose).

La Fig. 3.9 muestra un resumen del tratamiento administrado en una paciente que recibió tratamiento concurrente de quimioterapia y radioterapia posteriormente braquiterapia. En la columna (a) está cargado el tratamiento recibido de quimioterapia, la columna (b) contiene el números en orden ascendentes, aquí se refleja los días que trascurrieron para la administración de los ciclos de quimioterapia, denotados en color rojo. Seguidamente se muestra la columna correspondiente a la radioterapia administrada donde se detallan los días que realmente recibió tratamiento radiante. Al final de la columna (e) se muestra el AED obtenido correspondiente a la contribución de la quimioterapia y radioterapia posteriormente en la columna (f) se observa el detalle de tratamiento administrado con braquiterapia en este caso el protocolo usado correspondió a ser 3 fracciones

aplicadas de 5 Gy cada una hasta un total de 15 Gy, la columna (f) muestra el total de días transcurridos entre la administración de la quimio-radioterapia y el comienzo de la braquiterapia.

La sección resaltada en azul muestra un resumen de los resultados obtenidos entre ellos se encuentra el AED total, la ganancia y la probabilidad de control tumoral para posteriormente realizar la respectiva estadística conducente a las curvas de Kaplan-Meier.

| a                      | b                                 | c         | d                    | e                     | f   | g | h                                       |
|------------------------|-----------------------------------|-----------|----------------------|-----------------------|-----|---|---|
| <i>Efecto CRT (Gy)</i> | <i>AED<sub>n</sub> (Gy, Rep.)</i> | <i>D</i>  | <i>D (Frac., Gy)</i> |                       |     |   |   |
| 78.10438679            | 87.33624454                       | 1.8       | QmT+RxT              |                       | 5   |   | QmT+RxT+BrT                             |
|                        |                                   |           | <i>Acumulado</i>     |                       |     |   | <i>Acumulado</i>                        |
| SEQUERA ROSA           | RxT                               | tto       | <i>AED (Gy)</i>      | BRAQUITERAPIA         |     |   | <i>AED (Gy)</i>                         |
| 8/30/2010              | 8/30/2010                         | 1         | 15.6501027           | 6/28/2011             |     |   | 183.1452144                             |
| 8/31/2010              | 1                                 | 8/31/2010 | 20.1609401           | 6/29/2011             | 258 |   |   |
| 9/1/2010               | 2                                 | 9/1/2010  | 24.1056377           | 6/30/2011             | 259 |   |   |
| 9/2/2010               | 3                                 | 9/2/2010  | 30.3135998           | 7/1/2011              | 260 |   |   |
| 9/3/2010               | 4                                 | 9/3/2010  |                      | 7/2/2011              | 261 |   |   |
| 9/4/2010               | 5                                 | 9/4/2010  |                      | 7/3/2011              | 262 |   |   |
| 9/5/2010               | 6                                 | 9/5/2010  |                      | 7/4/2011              | 263 |   |   |
| 9/6/2010               | 7                                 | 9/6/2010  |                      | 7/5/2011              | 264 |   |   |
| 9/7/2010               | 8                                 | 9/7/2010  | 45.9637026           | 7/6/2011              | 265 |   | 194.6206423                             |
| 9/8/2010               | 1                                 | 9/8/2010  | 50.47454             | 7/7/2011              | 266 |   |   |
| 9/9/2010               | 2                                 | 9/9/2010  | 54.4192375           | 7/8/2011              | 267 |   |   |
| 9/10/2010              | 3                                 | 9/10/2010 | 59.6389237           | 7/9/2011              | 268 |   |   |
| 9/11/2010              | 4                                 | 9/11/2010 |                      | 7/10/2011             | 269 |   |   |
| 9/12/2010              | 5                                 | 9/12/2010 |                      | 7/11/2011             | 270 |   |   |
| 9/13/2010              | 6                                 | 9/13/2010 | 67.0424185           | 7/12/2011             | 271 |   | 207.476161                              |
| 9/14/2010              | 7                                 | 9/14/2010 |                      | 3 F x 5 Gy= 15 Gy     |     |   |   |
| 9/15/2010              | 1                                 | 9/15/2010 |                      | $\eta$                |     |   | <i>AED<sub>n</sub> (Gy)</i>             |
| 9/16/2010              | 2                                 | 9/16/2010 |                      | -1.15                 |     |   | 120.1399165                             |
| 9/17/2010              | 3                                 | 9/17/2010 |                      | $\nu$                 |     |   | <i>TCP (<math>\sigma = 0</math>)</i>    |
| 9/18/2010              | 4                                 | 9/18/2010 |                      | -0.716                |     |   | 0.999996664                             |
| 9/19/2010              | 5                                 | 9/19/2010 |                      | $\omega_B$            |     |   | $\Lambda$                               |
| 9/20/2010              | 6                                 | 9/20/2010 |                      | 1.606145251           |     |   | 0.538196783                             |
| 9/21/2010              | 7                                 | 9/21/2010 |                      | $\lambda_B (d^{-1})$  |     |   | $\langle n \rangle (\sigma = 0)$        |
| 9/22/2010              | 1                                 | 9/22/2010 |                      | 0.225943426           |     |   | 3.33626E-06                             |
| 9/23/2010              | 2                                 | 9/23/2010 |                      | <i>Media Vida (h)</i> |     |   | <i>Vol. (cm<sup>3</sup>)</i>            |
| 9/24/2010              | 3                                 | 9/24/2010 |                      | 60                    |     |   | 6.67253E-15                             |
| 9/25/2010              | 4                                 | 9/25/2010 |                      |                       |     |   | <i>TCP (<math>\sigma \neq 0</math>)</i> |
| 9/26/2010              | 5                                 | 9/26/2010 |                      |                       |     |   | 0.804183638                             |
| 9/27/2010              | 6                                 | 9/27/2010 | 70.4012467           |                       |     |   | <i>Prob. Recidiva</i>                   |

Fig. 3.9 Imagen de pantalla que muestra de hoja de cálculo desarrollada para el cálculo de AED para uno de los pacientes en el estudio.

Adicionalmente se realizó el cálculo de AED para cada una de las pacientes en el estudio basado en el tratamiento contemplado en el Plan Nacional de Oncología con el objetivo de comparar los resultados. La figura 3.9 muestra una sección de la hoja de cálculo donde se observa los detalles usados en cada paciente en este caso, la paciente presenta un esquema de tratamiento de radioterapia externa concurrente con quimioterapia y posteriormente braquiterapia. Los resultados obtenidos para todas las pacientes se encuentran tabulados a finales del capítulo IV.

## Capítulo IV

### Análisis de Resultados

En este capítulo se van a presentar y discutir los tres resultados logrados con el conjunto de 117 pacientes: (1) Buena predicción de la probabilidad de control tumoral como función de la ganancia y el carácter universal de ella. (2) La dependencia de la sobrevida con el signo de la ganancia. (3) Disponer de una herramienta que permite comparar la calidad de los tratamientos.

#### 4.1 Probabilidad de Control Tumoral como Función de la Ganancia

Para cada una de las 117 pacientes consideradas en este estudio se calculó la probabilidad de control tumoral  $TCP$  variando el parámetro  $\dagger_E$  que regula el ancho de la distribución lognormal asociada al proceso de Gompertz (Engen et al 1996) que describe la evolución del sistema neoplásico que se desea controlar de manera que la  $TCP$  alcance su valor máximo como fue discutido en el capítulo anterior.

Para hacer la comparación con la situación clínica de manera de verificar la calidad del modelo recurrimos a la información de todos los pacientes recopilada en las Tablas IV.1 a IV.6 incorporadas al final de este capítulo y que comprenden tratamientos con radioterapia solamente con teleterapia y braquiterapia y las dos modalidades anteriores combinadas con el uso de radiosensibilizadores como cisplatino, carboplatino, cisplatino con gemcitabina, carboplatino con gemcitabina, cisplatino con paclitaxel y carboplatino con paclitaxel.

Basados en un estudio detallado de las historias clínicas clasificamos el resultado del tratamiento para cada paciente en tres categorías: (1) Libre de Enfermedad. (2) Estable y (3) No hay control tumoral. En las dos primeras categorías consideramos hay control tumoral. En el caso donde la paciente se declara libre de enfermedad claramente hay control tumoral, pero lo mismo es cierto para casos donde la paciente alcanza la condición calificada de estable. En esa última condición la enfermedad está presente pero no hay crecimiento, el sistema neoplásico alcanza una situación de equilibrio que se traduce como un nuevo punto de saturación en el proceso de crecimiento de ese tipo de tejido y por supuesto siempre hay la posibilidad de que el sistema abandone ese equilibrio.

En la Fig. 4.1 presentamos los resultados donde tenemos un histograma LDE+Estable (que corre sobre la ganancia  $\Lambda$  de -1 a 3.4 con pasos de 0.2) para los tratamientos que han conducido al control tumoral de acuerdo a las historias

clínicas. Ese histograma está normalizado a 1 sin tomar en cuenta el ancho de cada barra porque vamos a considerar cada intervalo de  $\Lambda$  por separado. La predicción correspondiente al modelo del *TCP* produce una curva que tiene un comportamiento cercanamente universal. El *TCP* observado se obtiene a partir del histograma analizando lo que ocurre para  $\Lambda \geq 0$ . Una condición muy importante que no puede observarse clínicamente de manera directa es aquella donde el sistema neoplásico alcanza ganancia nula o  $\Lambda = 0$  y ello ocurre cuando el número promedio de células de tejido neoplásico es igual a la unidad, es decir,  $\langle n \rangle = 1$ . En ese punto tenemos que  $TCP = e^{-1} = 0.3678\dots$  y ese valor se vuelve a alcanzar para  $\Lambda_{Max} = 2.882\dots$ , lo que permite definir un intervalo en el dominio de  $\Lambda$  dado por  $-1 \leq \Lambda \leq \Lambda_{Max}$  y donde los casos que llegaron a tener control tumoral fueron encontrados solamente dentro de ese intervalo como puede verse en la Fig. 4.1.

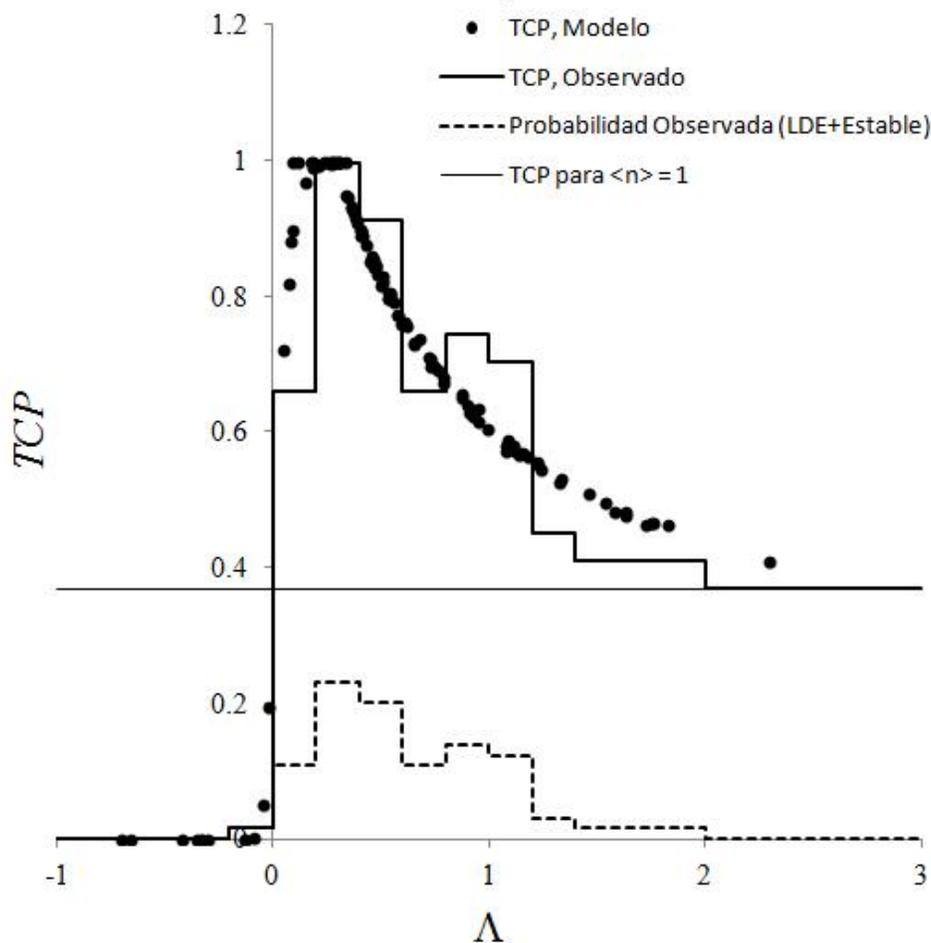


Fig. 4.1 Comparación de la probabilidad de alcanzar el estado libre de enfermedad o estable con la probabilidad de control tumoral observada y la calculada por el modelo radiobiológico como funciones de la ganancia. La *TCP* obtenida por el modelo tiene un comportamiento cercanamente universal.

Si definimos un número efectivo  $\langle n \rangle_{ef}$  de células de tejido neoplásico como

$$\langle n \rangle_{ef} \equiv -\ln(TCP) \quad (4.1)$$

notamos que  $\langle n \rangle_{ef} \leq 1$  en el intervalo  $0 \leq \Lambda \leq \Lambda_{Max}$ , en tanto que  $\langle n \rangle_{ef} > 1$  para  $\Lambda < 0$  ó  $\Lambda > \Lambda_{Max}$ . Para  $\langle n \rangle_{ef} < 1$  en  $0 < \Lambda < \Lambda_{Max}$  se da una situación donde se ha ido más allá de la situación de equilibrio donde  $\langle n \rangle_{ef} = 1$  y que corresponde a tener un caso libre de enfermedad o estable. Si la probabilidad de llegar a ese equilibrio viene dada por  $P[\langle n \rangle_{ef} = 1] = e^{-1}$  y la de tener un caso libre de enfermedad o estable (LDE+Estable), dada la condición de haber alcanzado el equilibrio, es  $P[(LDE + Estable) \cap (\langle n \rangle_{ef} = 1)]$ , entonces la probabilidad de control tumoral observada  $TCP_{Observada}$  está dada por la probabilidad condicional

$$\begin{aligned} TCP_{Observada} &= P[(LDE + Estable) \cap (\langle n \rangle_{ef} = 1)] / P[\langle n \rangle_{ef} = 1] \\ &= e P[(LDE + Estable) \cap (\langle n \rangle_{ef} = 1)] \end{aligned} \quad (4.2)$$

La Ec. (4.2) nos permite obtener a partir de  $P[(LDE + Estable) \cap (\langle n \rangle_{ef} = 1)]$ , que es la probabilidad asociada al histograma LDE+Estable de la Fig. 4.1, la  $TCP_{Observada}$  que reproducimos en la misma figura. En la región donde  $\Lambda < 0$  tenemos que simplemente se verifica  $TCP_{Observada} = P[(LDE + Estable) \cap (\langle n \rangle_{ef} = 1)]$ .

En la Fig. 4.1 aunque hay un buen acuerdo entre lo predicho por el modelo y lo observado podemos someter el resultado a la prueba de Kolmogorov-Smirnov que se detalla en el apéndice D con el objeto de determinar si se trata o no de la misma distribución. La hipótesis nula es que las distribuciones son iguales. Las distribuciones acumuladas y normalizadas a 1, tanto para la  $TCP_{Observada}$  como para la  $TCP_{Modelo}$  se muestran en la Fig. 4.2. La distancia entre las distribuciones corresponde a la separación absoluta máxima entre las dos curvas en el intervalo relevante. En este caso esa separación es  $d_{117,\infty} = 0.041401 \dots$  y entonces como

$$d_{n,m} = C(r) \sqrt{\frac{n+m}{nm}} \Rightarrow d_{117,\infty} = \frac{C(r)}{\sqrt{117}} \quad (4.3)$$

tenemos que  $C(r) = 0.447827\dots$  y donde tenemos presente que estamos trabajando con una muestra de 117 pacientes y otra que al ser continua tiene un número infinito de puntos. Como el número de pacientes es grande, para calcular la probabilidad de que

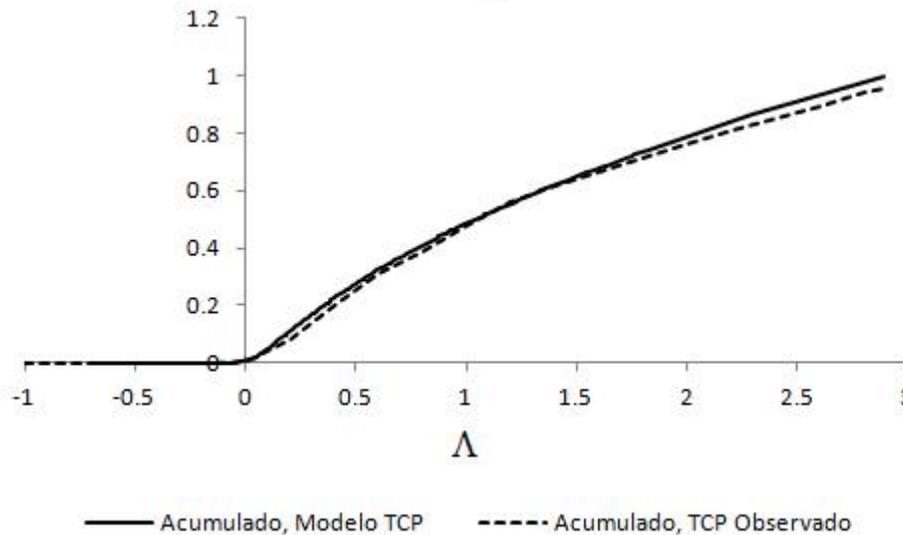


Fig. 4.2 Distribuciones acumuladas para las *TCP*, tanto del modelo como la observada. La separación máxima (que es la que hay que tomar para la prueba Kolmogorov-Smirnov) dentro del intervalo relevante ocurre en el extremo derecho.

las distribuciones sean distintas podemos emplear la expresión límite correspondiente al caso donde ese número es infinito y corresponde a

$$P(\text{No Iguales}, z = C(r)) = 1 - 2 \sum_{k=1}^{\infty} (-1)^{k-1} \exp(-2k^2 z^2) = 0.0119227\dots \quad (4.4)$$

La Ec. (4.4) nos dice que las distribuciones son iguales con una significación de  $r = 0.0119227\dots$  o lo que es equivalente, se confirma la hipótesis nula con ese grado de significación.

La *TCP* predicha por el modelo radiobiológico tiene la propiedad de ser universal porque no se observan prácticamente variaciones en su comportamiento en función del estadio de la enfermedad, de la modalidad particular de tratamiento o del protocolo a ser utilizado. Lo único que parece ser relevante en cuanto a la dependencia que puede exhibir es la ganancia  $\Lambda$  con respecto a la condición inicial del paciente, la cual es resultado del efecto neto del tratamiento. Este resultado indica que desde el punto de vista terapéutico podemos combinar las modalidades de tratamiento de manera de obtener la ganancia  $\Lambda$  que resulte conveniente para un paciente particular. Eso claramente se puede hacer con las modalidades consideradas en este trabajo pero muy posiblemente pueda también

hacerse con modalidades de tratamiento cuya investigación y desarrollo está actualmente en curso, incrementando de manera dramática la gama de opciones a considerar. La Fig. 4.1 igualmente indica que la ventana de valores de  $\Lambda$  entre 0.2 y 0.4 corresponde a un tratamiento óptimo con un máximo de la *TCP* igual o muy cercano a 1 y entonces los tratamientos a considerar para las pacientes deben tener un  $\Lambda$  que pertenezca a este intervalo.

Es igualmente interesante observar que al incrementar  $\Lambda$  y por ende tener una sobredosificación con miras a tratar de asegurar el control tumoral en un tratamiento, se reduce sistemáticamente la *TCP* en desmedro de lo que queremos lograr. Ello no tiene que sorprender porque esa sobredosificación induce efectos entrópicos en el sistema, a los que ya hicimos referencia en el capítulo anterior y que le permiten al tejido neoplásico encontrar rutas de escape para evadir el control y continuar con su crecimiento. Ello tiene que llevar a una reducción de la *TCP* como la que observamos en la Fig. 4.1 y pone de manifiesto la importancia de evitar la sobredosificación, no solamente en lo referente al control tumoral sino también para evitar complicaciones. De manera interesante la ventana de  $\Lambda$  que produce resultados óptimos nos aleja naturalmente de la región de valores altos para  $\Lambda$ .

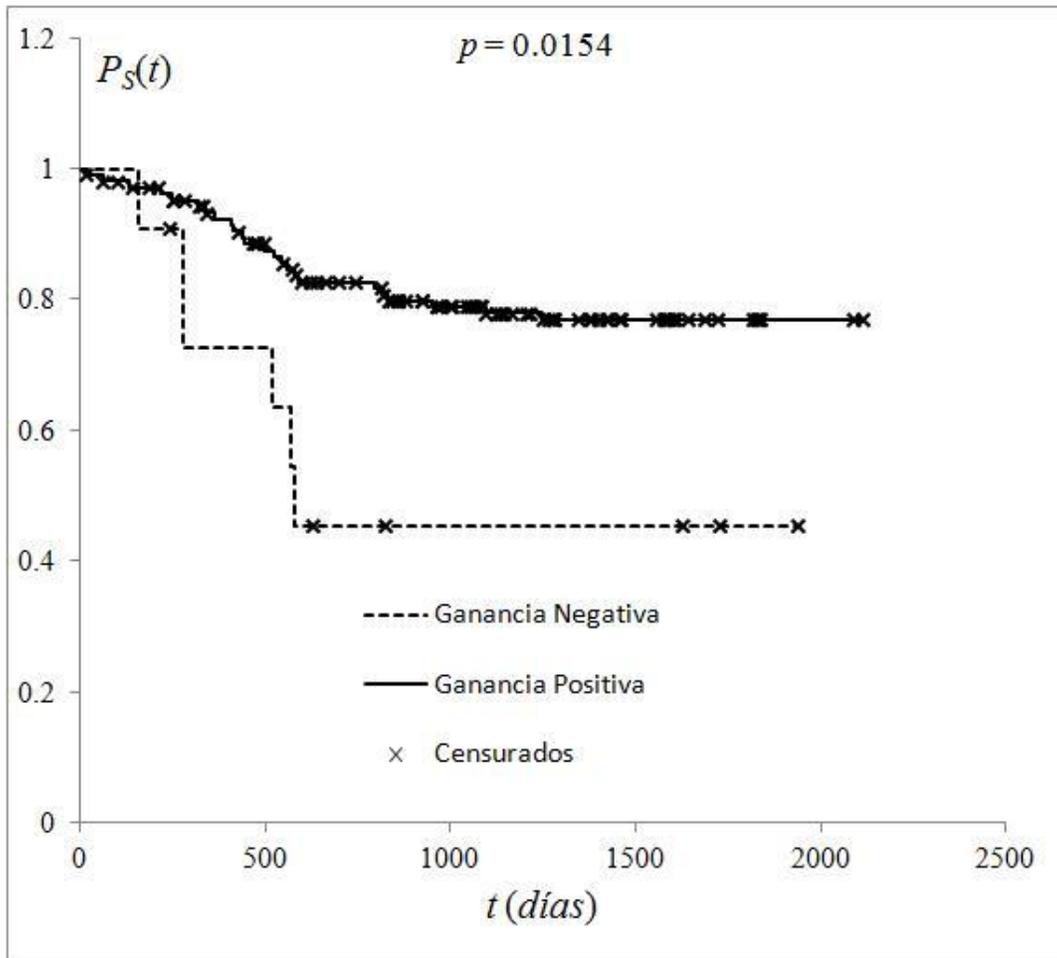


Fig. 4.3 Probabilidad de supervivencia  $P_S(t)$  para dos grupos de pacientes con ganancias de signo contrario. Las curvas son diferentes con alta significación y ello es consistente con lo observado en el comportamiento de la probabilidad de control tumoral  $TCP$ , mostrada en la Fig. 4.1. El salto abrupto en el valor de la  $TCP$  va acompañado de una diferencia importante en la supervivencia de las pacientes.

## 4.2 Supervivencia de los Pacientes en Función de la Ganancia

Un aspecto importante a examinar es la supervivencia que los pacientes alcanzan después de ser sometidos a un tratamiento. Como por el resultado discutido en la sección anterior, el parámetro relevante es la ganancia  $\Lambda$ , podemos hacer un análisis de la supervivencia basándonos en el método Kaplan-Meier y para conjuntos de pacientes con ganancias de signo contrario en la Fig. 4.3 se muestran los resultados con alto grado de significación ( $p=0.0154$ ). Allí vemos que hay una diferencia abrupta entre los dos grupos que se correlaciona con lo observado en la Fig. 4.1 y que en ese sentido se convierte en una prueba sobre la consistencia de los resultados que estamos obteniendo. El cambio de la  $TCP$  cuando la ganancia  $\Lambda$  cambia de signo también es abrupto. Ello refleja la importancia de evitar una subdosificación y entonces el modelo radiobiológico se puede convertir en una herramienta para evitar esta situación.

### 4.3 Comparación con lo Propuesto por el Plan Nacional de Oncología

Se puede comparar tratamientos o conjunto de tratamientos basándonos en los resultados discutidos previamente, basándonos en la ganancia  $\Lambda$  o de manera equivalente, en el efecto que deben producir en el control de la enfermedad. Entonces la comparación entre los tratamientos aplicados en la práctica clínica real se puede comparar con aquellos propuestos en el Plan Nacional de Oncología (PNO) simulando los efectos para este último con la información de los pacientes reales. En nuestro estudio hubo que excluir tres (3) casos por no tener acceso a la información requerida y ello hace que los conjuntos de pacientes sean de 117 para los tratamientos reales y 114 para el PNO, razón por la cual se pueden considerar prácticamente iguales y entonces la comparación puede ser procedente.

Los valores a considerar para construir los histogramas que se reproducen en la Fig. 4.4 proviene de las Tablas IV.1 a IV.6 incorporadas al final de este capítulo. Allí vemos que la distribución asociada al PNO es más estrecha y está ubicada en la región de alto  $\Lambda$  lo que implica que los tratamientos propuestos por el PNO están afectados por la sobredosificación y ello degrada su  $TCP$  como puede verse en las Tablas IV.1 a IV.6 y en la Fig. 4.4. Los tratamientos reales no siguieron las directrices del PNO pero inclusive tampoco pudieron seguir los protocolos pautados en el servicio por razones que escaparon del control del personal médico a cargo, el cual dentro de lo posible trató de cumplir con esos protocolos. Esta situación fue la que en este trabajo nos permitió poder hacer un muestreo sobre un amplio rango de valores para la ganancia  $\Lambda$ . El conocimiento de estos efectos y resultados lo hemos obtenido *a posteriori*, cuando se nos dio la oportunidad de acceder a la información en el servicio sobre lo ya ejecutado y en ese sentido es importante señalar que no hay conflicto de naturaleza ética.

Para el conjunto de tratamientos reales la distribución tiene un ancho mayor y el pico está muy cerca de la ventana para la ganancia  $\Lambda$  que debe dar resultados óptimos. Desafortunadamente en este caso la distribución penetra la región donde la ganancia  $\Lambda$  es negativa, lo que indica que hubo casos con subdosificación, así como también la región de alto  $\Lambda$ .

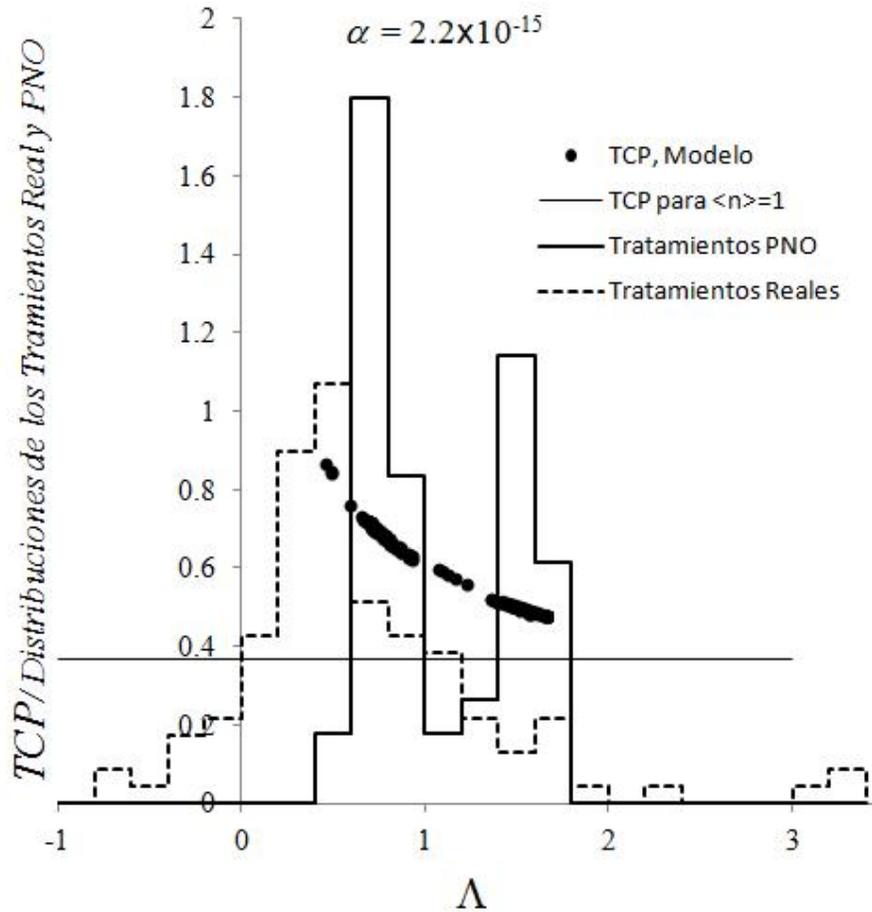


Fig. 4.4 Comparación entre el conjunto de tratamientos que se aplicaron clínicamente y aquí se denominan reales y lo pautado en el Plan Nacional de Oncología (PNO). Con el modelo radiobiológico y la información de 114 sobre 117 pacientes sometidas a tratamientos reales se simuló lo que podría ocurrir con el PNO de manera que esta comparación se hace sobre un conjunto de pacientes prácticamente igual. Hubo que excluir tres (3) casos por no tener la información requerida para la simulación. Empleando la prueba Kolmogorov-Smirnov se determinó que las distribuciones son completamente diferentes desde el punto de vista estadístico con altísima significación. El *TCP* predicho por el modelo radiobiológico para los tratamientos del PNO se representa como un conjunto de puntos.

La distancia entre las distribuciones que es la separación absoluta máxima entre las dos curvas en el intervalo relevante se muestra como un pico en la Fig. 4.5. En este caso esa separación es  $d_{114,117} = 0.546108\dots$  y entonces empleando la Ec. (4.3) obtenemos  $C(r) = 4.1497\dots$ . Tenemos presente que estamos trabajando con una muestra de 117 pacientes para el tratamiento real y otra de 114 pacientes para el Plan Nacional de Oncología (PNO) por no disponer en tres (3) casos de la información requerida para poder simular el tratamiento. Como el número de pacientes es grande en ambos casos, para calcular la probabilidad de que las distribuciones sean iguales podemos emplear el complemento de la expresión

límite correspondiente al caso donde ese número es infinito, dada por la Ec. (4.4) y que corresponde a

$$P(\text{Iguales}, z = C(r)) = 2 \sum_{k=1}^{\infty} (-1)^{k-1} \exp(-2k^2 z^2) = 2.2 \times 10^{-15} \quad (4.5)$$

La Ec. (4.5) nos dice que las distribuciones son diferentes con una significación de  $r = 2.2 \times 10^{-15}$  o lo que es equivalente, se rechaza la hipótesis nula de que son iguales con ese grado de significación.

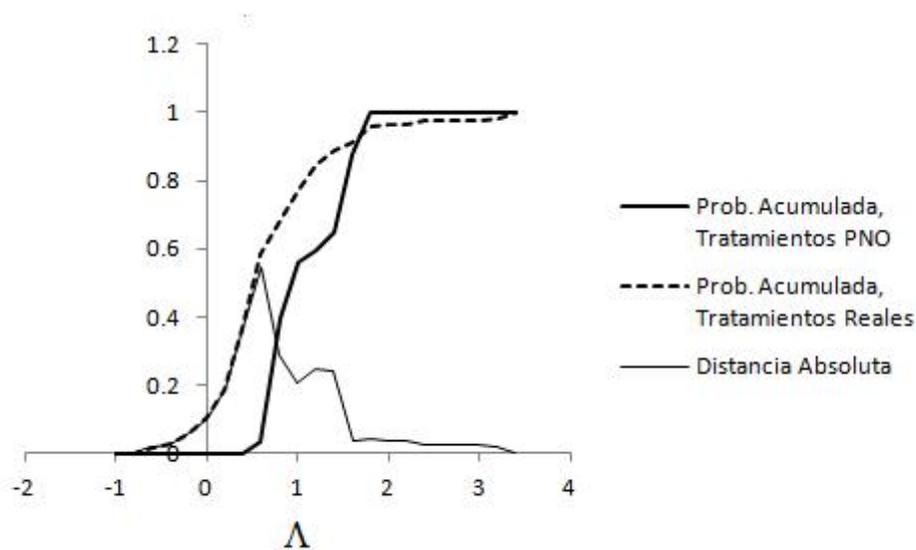


Fig. 4.5 Distribuciones acumuladas del conjunto de tratamientos reales y de los tratamientos del Plan Nacional de Oncología (PNO). La separación máxima (que es la que hay que tomar para la prueba Kolmogorov-Smirnov) que hay que tomar se muestra como el pico máximo en la curva de distancia absoluta.

A continuación se muestran las tablas IV.1 a IV.6 usadas para comparar los resultados clínicos con las predicciones del modelo radiobiológico de los diferentes tratamientos administrados.

**Tabla VI.1.** Comparación de resultados clínicos con las predicciones del modelo radiobiológico y los protocolos del Plan Nacional de Oncología para pacientes tratadas con radioterapia solamente

| Paciente (Estadio) | Dosis ( $mg/m^2$ )                         | TCP $\langle n \rangle_{ef}$                               | Ganancia $\Lambda$          | Evolución Clínica y Observaciones   |
|--------------------|--|--|-----------------------------|---|
| Ra1 (IB)           | 60 Gy<br>PNO:<br>6x40<br>(+68 Gy)          | 0.970<br>0.0308<br>PNO:<br>0.576<br>0.552                  | 0.153<br>PNO:<br>1.17       | 06/11/2013: finaliza tratamiento. 15/08/2013: persiste enfermedad antes de la braquiterapia. 29/04/2014: libre de enfermedad.   |
| Ra2 (IB)           | 78 Gy<br>PNO:<br>6x40<br>(+68 Gy)          | 0.820<br>0.198<br>PNO:<br>0.842<br>0.172                   | 0.071<br>PNO:<br>0.494      | 28/09/2011: finaliza tratamiento. 27/03/2012: sin lesión macroscópica. 24/01/2014: Sin lesión macroscópica, hay dolor en ambas piernas. 07/02/2014: recibe radioterapia paliativa por presentar metástasis ósea (recibe 30 Gy). 19/09/2014: estable. 15/01/2015: MT ósea.   |
| Ra3 (IIB)          | 73 Gy<br>PNO:<br>6x40<br>(+76 Gy)          | 0.000561<br>7.487<br>PNO:<br>0.695<br>0.364                | -0.129<br>PNO:<br>0.755     | 11/08/2011: finaliza tratamiento. 07/06/2012: Lesión osteoblástica.   |
| Ra4 (IIB)          | 76 Gy<br>PNO:<br>6x40<br>(+76 Gy)          | 0.711<br>0.341<br>PNO:<br>0.516<br>0.662                   | 0.717<br>PNO:<br>1.348      | 14/07/2014: finaliza tratamiento. Evaluada el 22/9/2014 la hospitalizan y transfunden ambulatoriamente (hemoglobina en 7.7 mg/dl). 10/11/2014: le realizan colostomía de asa. 3/12/2014 hospitalizada (presenta fistula recto vesical). 09/12/2014: fallece por dolor abdominal, sangrado y fiebres mayores a 38°C. |
| Ra5 (IIIB)         | 53.4 Gy<br>PNO:<br>6x40<br>(+83 Gy)        | $1.63 \times 10^{-16}$<br>36.353<br>PNO:<br>0.733<br>0.311 | -0.705<br>PNO:<br>0.649     | 04/11/2015: finaliza tratamiento. 17/11/2015: persiste enfermedad que infiltra 1/3 parametrios. 12/01/2016: hospitalizada por 4 días (hemoglobina baja). 16/01/2016: fallece el por sangrado vaginal actínico.  |
| Ra6 (IIIB)         | 63 Gy<br>PNO:<br>6x40<br>(+83 Gy)          | 1<br>0<br>PNO:<br>0.486<br>0.722                           | 0,281<br>PNO:<br>1.568      | 04/12/2012: finaliza tratamiento. 03/12/2013: persiste enfermedad. 07/04/2014: hospitalizada por dolores generalizados.   |
| Ra7 (IIIB)         | 82.8 Gy<br>PNO:<br>No Aplica               | 1<br>0<br>PNO:<br>No Aplica                                | 0.0935<br>PNO:<br>No Aplica | Caso tomado de la literatura. Se conoce el espaciado en tiempo de los pasos del tratamiento sin registro de fecha de inicio.  |
| Ra8 (IIB)          | 5x80<br>(60 Gy)<br>PNO<br>6x40<br>(+76 Gy) | $1.054 \times 10^{-08}$<br>18.368<br>PNO<br>0.711<br>0.341 | -0.350<br>PNO<br>0.718      | 13/04/2011: finaliza tratamiento. 13/04/11: MT ósea. 14/11/2012: fallece la paciente.   |

**Tabla IV.2.** Comparación de resultados clínicos con las predicciones del modelo radiobiológico y los protocolos del Plan Nacional de Oncología para pacientes tratadas con cisplatino (Ci) y carboplatino (Co)

| Paciente (Estadio) | Dosis ( $mg/m^2$ )                            | TCP $\langle n \rangle_{ef}$                                     | Ganancia $\Lambda$             | Evolución Clínica y Observaciones  |
|--------------------|---|--|--------------------------------|--|
| Ci01 (IB)          | 5x40 (+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40 (+68 Gy) | 0.658<br>0.419<br><b>PNO:</b><br>0.586<br>0.534                  | 0.878<br><b>PNO:</b><br>1.12   | 12/11/2013: finaliza tratamiento. 12/09/2013: sin lesión macroscópica. 10/11/2013: libre de enfermedad. 03/12/2015: citología: negativa para lesión intraepitelial o malignidad. 14/07/2016: refiere dolor pélvico en miembro inferior que no le permite deambular libremente y hombro derecho, citología: negativa para lesión intraepitelial o malignidad. |
| Ci02 (IIB)         | 4x40 (+63 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40 (+76 Gy) | 0.805<br>0.217<br><b>PNO:</b><br>0.486<br>0.722                  | 0.537<br><b>PNO:</b><br>1.62   | 31/01/2012: finaliza tratamiento. 14/08/2012: persiste enfermedad clínica macroscópica. 09/07/2013: hospitalizada por presentar cuadro de fiebre acompañado de rectitis actínica. 13/08/2013: falleció la paciente.  |
| Ci03 (IIB)         | 6x40 (+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40 (+76 Gy) | 0.555<br>0.588<br><b>PNO:</b><br>0.479<br>0.736                  | 1.224<br><b>PNO:</b><br>1.67   | 11/11/2013: finaliza tratamiento. 27/01/2014: persiste lesión macroscópica. 26/3/2015: dolores generalizados. 03/06/2015: se observa enfermedad, parametrios fibrosados. 25/05/2016: paciente 80% estable, se observa enfermedad, proponen plan de quimioterapia de rescate.   |
| Ci04 (IIB)         | 7x40 (+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40 (+76 Gy) | 0.570<br>0.562<br><b>PNO:</b><br>0.480<br>0.734                  | 1.158<br><b>PNO:</b><br>1.66   | 30/10/2013: finaliza tratamiento. 11/03/2013: rectitis actínica. 27/12/2013: dolor abdominal. 19/01/2014: hospitalizada (fibrosis uterina). 22/05/2014: dolor rectal, examen ginecológico dentro de lo normal. 21/06/2016: asintomática parametrios fibrosados, citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad.                                  |
| Ci05 (IIB)         | 2x40 (+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40 (+76 Gy) | $2.83 \times 10^{-8}$<br>17.380<br><b>PNO:</b><br>0.639<br>0.448 | -0.330<br><b>PNO:</b><br>0.905 | 21/06/2012: finaliza tratamiento. 25/02/2014: persiste enfermedad con mioma engrosado. 02/02/2016: rectitis actínica, paredes vaginales aun con lesión. 12/07/2016: estable.   |
| Ci06 (IIB)         | 6x40 (+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40 (+76 Gy) | 0.805<br>0.217<br><b>PNO:</b><br>0.479<br>0.736                  | 0.537<br><b>PNO:</b><br>1.67   | 28/06/2012: finaliza tratamiento. 31/1/2013: estable. 25/6/2013: asintomática. 21/10/2016: libre de enfermedad, citología negativa para malignidad.  |
| Ci07 (IIB)         | 6x40 (+63 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40 (+76 Gy) | 0.846<br>0.167<br><b>PNO:</b><br>0.479<br>0.736                  | 0.475<br><b>PNO:</b><br>1.66   | 11/12/2012: Finaliza tratamiento. 15/8/2013: dolor lumbar acompañado de dolor de cabeza constantes, parametrios fibrosados. citología: negativo para lesión intraepitelial o malignidad. 02/04/2014 recibe quimioterapia paliativa por MT encéfalo.  |
| Ci08               | 6x40  | 0.933  | 0.360                          | 30/10/2013: finaliza tratamiento.  |

|               |   |   |                                |   |
|---------------|---|---|--------------------------------|---|
| (IIB)         | (+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+76 Gy)         | 0.069<br><b>PNO:</b><br>0.633<br>0.457                            | <b>PNO:</b><br>0.926           | 25/05/2013: estable. 13/1/2014: asintomática, citología negativa para malignidad. 31/03/2015: asintomática. 28/09/2015: asintomática, citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad.   |
| Ci09<br>(IIB) | 4x50<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+76 Gy) | 1<br>0<br><b>PNO:</b><br>0.496<br>0.701                           | 0.182<br><b>PNO:</b><br>1.55   | 20/06/2012: finaliza tratamiento. 15/02/2014: estable. 23/03/2015: incontinencia urinaria, refiere dolores óseos, sinequia vaginal. 21/06/2016: estable, cúpula vaginal sin lesiones, citología negativo para lesión intraepitelial o malignidad.   |
| Ci10<br>(IIB) | 7x40<br>(+63 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.890<br>0.117<br><b>PNO:</b><br>0.496<br>0.701                   | 0.414<br><b>PNO:</b><br>1.545  | 21/11/2012: finaliza tratamiento. 11/6/2013: persiste enfermedad. 26/06/2013: hospitalizada (deshidratación palidez cutánea dolor generalizado fiebre alta), al examen ginecológico se evidencia fistula recto vaginal. 19/11/2013: falleció por paro respiratorio.   |
| Ci11<br>(IIB) | 1x40<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+76 Gy) | 3.180x10 <sup>-10</sup><br>24.74<br><b>PNO:</b><br>0.638<br>0.449 | -0.423<br><b>PNO:</b><br>0.910 | 08/12/2011: finaliza tratamiento. 07/11/2013: MT encéfalo. 01/12/2013: fallece por paro respiratorio.   |
| Ci12<br>(IIB) | 6x40<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.861<br>0.150<br><b>PNO:</b><br>0.489<br>0.715                   | 0.453<br><b>PNO:</b><br>1.60   | 14/03/2012: finaliza tratamiento. 14/05/2013: asintomática, libre de enfermedad. 16/04/2014: lesión tiroidea. 26/01/2015: estable, libre de enfermedad. 31/08/2015: dolor óseo (lumbar) que en ocasiones se irradia hacia miembros inferiores, vagina sin lesiones.   |
| Ci13<br>(IIB) | 3x70<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.947<br>0.054<br><b>PNO:</b><br>0.478<br>0.738                   | 0.343<br><b>PNO:</b><br>1.67   | 23/10/2012: finaliza tratamiento. 23/10/2012: estable, libre de enfermedad. 29/01/2013: asintomática. 20/10/2016: asintomática.   |
| Ci14<br>(IIB) | 7x40<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.564<br>0.573<br><b>PNO:</b><br>0.496<br>0.701                   | 1.182<br><b>PNO:</b><br>1.545  | 22/02/2012: finaliza tratamiento. 01/12/2012: asintomática. 26/11/2012: sin lesiones macroscópicas. 16/01/2014: estable, citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad. 01/06/2015: citología negativa para malignidad. 18/07/2016: asintomática, sinequia vaginal que impide realizar la observación al speculum, citología negativa para malignidad. |
| Ci15<br>(IB2) | 5x40<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+68 Gy) | 0.831<br>0.185<br><b>PNO:</b><br>0.600<br>0.511                   | 0.511<br><b>PNO:</b><br>1.07   | 16/11/2010: finaliza tratamiento. 01/10/2012: estable, fibrosis en cúpula vaginal, sin lesión macroscópicas, parametrios libres, estudios de extensión sin adenopatías. 16/11/2013: libre de enfermedad.  |
| Ci16<br>(IIB) | 1x40<br>(+63 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.910<br>0.094<br><b>PNO:</b><br>0.498<br>0.697                   | 0.388<br><b>PNO:</b><br>1.54   | 21/11/2012: finaliza tratamiento. 01/10/2013: libre de enfermedad. 17/10/2016: asintomática, asistiendo a consulta médica en centro privado libre de enfermedad.  |

|                |   |  |                                    |  |
|----------------|---|--|------------------------------------|--|
|                |   |  |                                    |  |
| Ci17<br>(IIIB) | 4x40<br>(+63 Gy)<br><br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.891<br>0.115<br><br><b>PNO:</b><br>0.506<br>0.681  | 0.401<br><br><b>PNO:</b><br>1.44   | 26/06/2012: finaliza tratamiento. 25/09/2012: persiste lesión macroscópica. 21/05/2013: parametrios infiltrados, fistula recto- vaginal. Junio de 2013 le practican colostomía de colon descendente. 24/10/2013: tumor que comprime el 95% del recto. 15/11/2013: hospitalizada (dolor generalizado). 27/12/2013: hospitalizada (hemoglobina en 5,6 g/dL). |
| Ci18<br>(IIIB) | 3x40<br>(+83 Gy)<br><br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.571<br>0.560<br><br><b>PNO:</b><br>0.512<br>0.669  | 1.118<br><br><b>PNO:</b><br>1.41   | 29/10/2013: finaliza tratamiento. 07/08/2014: estable, asintomática, parametrios fibrosados, citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad.   |
| Ci19<br>(IIB)  | 5x40<br>(+60 Gy)<br><br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.0507<br>2.982<br><br><b>PNO:</b><br>0.689<br>0.373 | -0.047<br><br><b>PNO:</b><br>0.768 | 05/04/2011: finaliza tratamiento. 21/10/2012: libre de enfermedad.   |
| Ci20<br>(IIB)  | 5x40<br>(+63 Gy)<br><br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.823<br>0.195<br><br><b>PNO:</b><br>0.501<br>0.691  | 0.508<br><br><b>PNO:</b><br>1.51   | 15/10/2013: finaliza tratamiento. Paciente VIH+ 22/07/2014: lesión en cúpula vaginal. 14/04/2015: rectorragia. 25/08/2016: persiste enfermedad, hospitalizada (disnea y dolor abdominal).  |
| Ci21<br>(IIIB) | 6x40<br>(+86 Gy)<br><br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.616<br>0.485<br><br><b>PNO:</b><br>0.521<br>0.652  | 0.952<br><br><b>PNO:</b><br>1.36   | 03/04/2012: finaliza tratamiento. 10/12/2013: falleció por paro respiratorio.  |
| Ci22<br>(IIB)  | 5x40<br>(+73 Gy)<br><br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+76 Gy) | 1<br>0<br><br><b>PNO:</b><br>0.673<br>0.396          | 0.282<br><br><b>PNO:</b><br>0.808  | 30/10/2013: finaliza tratamiento. 22/04/2014: estable. 27/10/2014: No se evidencia lesión. 28/07/2015: asintomática, parametrio derecho fibrosados, citología negativo para lesión intraepitelial o malignidad. 21/10/2016: asintomática.  |
| Ci23<br>(IIB)  | 2x40<br>(+73 Gy)<br><br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.898<br>0.108<br><br><b>PNO:</b><br>0.678<br>0.389  | 0.403<br><br><b>PNO:</b><br>0.798  | 11/09/2012: finaliza tratamiento. 30/09/2013: Sin lesión macroscópica 18/11/2014: Asintomática parametrios fibrosados, citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad. 08/12/2015: parametrios fibrosados, citología negativa para malignidad. 12/07/2016: asintomática, parametrios fibrosados citología libre de enfermedad.                 |
| Ci24<br>(IIIB) | 6x40<br>(+70 Gy)<br><br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+83 Gy) | 1<br>0<br><br><b>PNO:</b><br>0.689<br>0.373          | 0.113<br><br><b>PNO:</b><br>0.748  | 04/11/2013: finaliza tratamiento. 06/01/2014: aun existe lesión. 12/04/2014: le aplican quimioterapia de recate a base de taxol cada 21 días por 4 ciclos. 29/09/2014: parametrios fibrosados, cúpula vaginal sin lesión. 05/09/16: estable, parametrios fibrosados, citología negativo para lesión intraepitelial o malignidad.                           |
|                |   |  |                                    | 25/03/2013: finaliza tratamiento. 04/10/2013:  |

|                |   |   |                               |  |
|----------------|---|---|-------------------------------|--|
| Ci25<br>(IIB)  | 4x40<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.899<br>0.106<br><b>PNO:</b><br>0.507<br>0.679 | 0.402<br><b>PNO:</b><br>1.48  | libre de enfermedad. 02/11/2015: estable. 11/2/2016: estable. 23/08/2016: sinequia vaginal, cúpula vaginal sin lesión citología negativo para malignidad.  |
| Ci26<br>(IIIB) | 4x40<br>(+76 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.845<br>0.168<br><b>PNO:</b><br>0.699<br>0.358 | 0.462<br><b>PNO:</b><br>0.723 | 26/11/2013: finaliza tratamiento. 20/05/2014: asintomática, parametrios fibrosados parametrio izquierdo infiltrado por lesión, citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad. 15/01/2015: TAC de cabeza y cuello reporta lesión osteolítica con componente que infiltra lóbulo temporal y parénquima cerebral del lado derecho. Examen ginecológico: citología sin enfermedad loco regional. 17/10/2016: estable con MT encéfalo  |
| Ci27<br>(IB)   | 5x40<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+68 Gy) | 1<br>0<br><b>PNO:</b><br>0.847<br>0.166         | 0.339<br><b>PNO:</b><br>0.488 | 29/10/2013: finaliza tratamiento. 28/01/2014: se evidencia lesión macroscópica en cuello uterino. 10/10/2014: hospitalizada (rectitis). 21/10/2015: estenosis actínica, Infiltración tumoral, proponen quimioterapia de rescate a base de carboplatino y taxol CDBP AUC = 6 a dosis de 750 mg y paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> a dosis de 262,5 mg cada 21 días por 8 ciclos. 28/01/2016: estenosis de colon sigmoide rectitis actínica 13/10/2016: Actualmente recibiendo quimioterapia de rescate. |
| Ci28<br>(IIB)  | 5x40<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.692<br>0.368<br><b>PNO:</b><br>0.516<br>0.662 | 0.761<br><b>PNO:</b><br>1.428 | 27/06/2012: finaliza tratamiento. 06/11/2012: fistula recto vesical. 13/11/2012: colostomía. 04/01/2013: hospitalizada (cuadro anémico) 14/08/2013: pólipo en colon. 11/09/2013 hospitalizada. RMN de fecha 16/08/2012 reportó lesión fiable ulcerada en cuello uterino de 2 cm (se evidencia lesión con MT a colon). 07/11/2013: fallece por paro respiratorio.   |
| Ci29<br>(IIIB) | 7x40<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+83 Gy) | 1<br>0<br><b>PNO:</b><br>0.724<br>0.323         | 0.302<br><b>PNO:</b><br>0.668 | 20/11/2013: finaliza tratamiento. 18/03/2014: rectitis actínica. 29/07/2014: estable. 02/09/2014: estable. 28/05/2015: parametrios fibrosados. citología negativo para malignidad. 07/06/2016: asintomática, genitales externos de aspecto y configuración normal, sin lesión macroscópica, parametrios fibrosados. 19/08/2016: asintomática, parametrios fibrosados.  |
| Ci30<br>(IIB)  | 6x40<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.930<br>0.073<br><b>PNO:</b><br>0.705<br>0.350 | 0.363<br><b>PNO:</b><br>0.730 | 13/11/2012: finaliza tratamiento. 19/11/2012: hospitalizada por infección urinaria. 20/12/2012: aun con enfermedad, parametrios infiltrados es hospitalizada (hemoglobina en 6,5 g/dl). 26/06/2014: hospitalizada (hemoglobina en 4,8 g/dl). 29/07/2014: cardiopulmonar: 90% estable, paciente recibiendo diálisis, al examen ginecológico aun con lesión, parametrios   |

|                |  |  |   |   |
|----------------|--|--|---|---|
|                |  |  |   | infiltrados citología lesión intraepitelial de ocupación de espacio debido a delicadas condiciones de salud se omite quimioterapia de rescate.  |
| Ci31<br>(IIIB) | 6x40<br>(+74 Gy)<br>PNO:<br>6x40<br>(+83 Gy)                         | 0.195<br>1.634<br><b>PNO:</b><br>0.717<br>0.333                  | -0.0203<br><b>PNO:</b><br>0.683               | 21/03/2012: finaliza tratamiento. 11/05/2013: metástasis ósea. 26/11/2013: MT cerebral. 31/10/2013: hospitalizada. 10/12/2013: falleció la paciente.  |
| Ci32<br>(IIIB) | 5x40<br>(+74 Gy)<br>PNO:<br>6x40<br>(+83 Gy)                         | 1<br>0<br><b>PNO:</b><br>0.717<br>0.333                          | 0.259<br><b>PNO:</b><br>0.684                 | 13/04/2011: finaliza tratamiento. 14/05/2013: dolor abdominal. 16/07/2013: persiste enfermedad se planifica quimioterapia de rescate. 09/12/2014: estable. 04/08/2015: parametrios fibrosados, citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad. 21/04/2016: asintomática, parametrios fibrosados citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad.             |
| Ci33<br>(IIB)  | 1x40<br>(+60 Gy)<br>PNO:<br>6x40<br>(+76 Gy)                         | 2.138x10 <sup>-8</sup><br>17.66<br><b>PNO:</b><br>0.705<br>0.350 | -0.335<br><b>PNO:</b><br>0.731                | 30/08/2012: finaliza tratamiento. 30/08/2012: evaluada por el servicio de radioterapia y aun persiste enfermedad macroscópica. 04/02/2013: falleció por complicaciones renales.   |
| Ci34<br>(IIB)  | 5x40<br>(+73 Gy)<br>PNO:<br>6x40<br>(+76 Gy)                         | 0.722<br>0.326<br><b>PNO:</b><br>0.725<br>0.322                  | 0.048<br><b>PNO:</b><br>0.687                 | 30/10/2013: finaliza tratamiento. 13/01/2014: sin evidencia de enfermedad. 22/05/2014: colonoscopia reporta engrosamiento de la pared gástrica, ulcera en remisión. 14/08/2014: estable, ulcera en remisión tipo colitis crónica, sin evidencia de enfermedad ni adenopatías. 16/04/2015: estable, libre de enfermedad. 29/03/2016: asintomática, estable, sin lesión macroscópica. |
| Ci35<br>(IIIB) | 6x80<br>(+73 Gy)<br>PNO:<br>6x40<br>(+83 Gy)                         | 0.989<br>0.0106<br><b>PNO:</b><br>0.653<br>0.426                 | 0.188<br><b>PNO:</b><br>0.839                 | 29/10/2013: finaliza tratamiento. 24/03/2013: fistula recto vaginal, parametrios infiltrados. 06/04/2014: fallece la paciente por insuficiencia renal crónica.  |
| Ci36<br>(IIIB) | 7x50<br>(+60 Gy)<br>PNO:<br>6x40<br>(+83 Gy)                         | 0.833<br>0.183<br><b>PNO:</b><br>0.513<br>0.667                  | 0.479<br><b>PNO:</b><br>1.40                  | 08/02/2012: finaliza tratamiento. 27/06/2013: persiste enfermedad, vagina 1/3 infiltrada al igual que los parametrios. 19/08/2013: fistula véscico vaginal, en diálisis tres veces por semana. 01/06/2014: falleció por paro respiratorio.  |
| Co1<br>(IIB)   | 6x483<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(Cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.347<br>1.058<br><b>PNO:</b><br>(Cisplatino)<br>0.658<br>0.419  | 3.186<br><b>PNO:</b><br>(Cisplatino)<br>0.851 | 07/09/2011: finaliza tratamiento. 04/05/2012: edema en miembros inferiores abdomen distendido, disnea por lo que es hospitalizada. 10/05/2012: MT ganglionar con enfermedad hepática (estadio cuantificado en IVB) 12/05/2012: dolores generalizados, disnea y sangrado actínico. 02/07/2013: fallece por sangrado vaginal (hemoglobina inferior a 3 g/dl).                         |

**Tabla IV.3.** Comparación de resultados clínicos con las predicciones del modelo radiobiológico y los protocolos del Plan Nacional de Oncología para pacientes tratadas con cisplatino (Ci) combinado con gemzar (G)

| Paciente (Estadio) | Dosis<br>( $mg/m^2$ ) <sub>x</sub><br>$mg \otimes$                                    | TCP<br>$\langle n \rangle_{ef}$                 | Ganancia<br>$\Lambda$         | Evolución Clínica y Observaciones   |
|--------------------|---|---|-------------------------------|---|
| CiG01 (IB2)        | 3x40 (Ci)<br>3x125 (G)<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+68 Gy) | 0.739<br>0.302<br><b>PNO:</b><br>0.594<br>0.521 | 0.677<br><b>PNO:</b><br>1.09  | 30/08/2012: finaliza tratamiento. 19/11/2012: obesidad exógena, estable. 26/12/2012: fibromatosis miometrial mango vaginal incluido, pared vaginal y cúpula con tumor se propone quimioterapia de rescate. 01/04/2013: con enfermedad con progresión locoregional. 09/10/2013: en diálisis. 11/12/2013: Fallece por paro respiratorio.  |
| CiG02 (IIB)        | 6x40 (Ci)<br>6x250 (G)<br>(+78 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.467<br>0.761<br><b>PNO:</b><br>0.493<br>0.707 | 1.751<br><b>PNO:</b><br>1.570 | 22/02/2012: finaliza tratamiento. 13/01/2013: asintomática, estable. 24/09/2013: sin lesión macroscópica visible, parametrios libres. 24/03/2014: asintomática, citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad. 04/10/2016: asintomática.   |
| CiG03 (IIB)        | 1x40 (Ci)<br>1x125 (G)<br>(+63 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.876<br>0.132<br><b>PNO:</b><br>0.490<br>0.713 | 0.433<br><b>PNO:</b><br>1.589 | 01/02/2012: finaliza tratamiento. 17/9/2012: asintomática, libre de enfermedad. 24/09/2013: asintomática, examen ginecológico satisfactorio. 10/06/2014: estable, citología negativa para lesión maligna, no se observan adenopatías.   |
| CiG04 (IIB)        | 4x40 (Ci)<br>4x250 (G)<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.641<br>0.445<br><b>PNO:</b><br>0.484<br>0.726 | 0.900<br><b>PNO:</b><br>1.624 | 25/05/2011: finaliza tratamiento. 09/08/2011: estable. 20/11/2011: fistula recto-vaginal. 30/11/2011: le practican colostomía debido a cuadro infeccioso y complicaciones intestinales.   |
| CiG05 (IIIB)       | 6x40 (Ci)<br>6x125 (G)<br>(+63 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.630<br>0.462<br><b>PNO:</b><br>0.494<br>0.705 | 0.909<br><b>PNO:</b><br>1.516 | 21/11/2012: finaliza tratamiento. 01/02/2013: hospitalizada durante 3 días (dolor abdominal y gástrico). TAC de abdomen de fecha (06/02/2013) reportó litiasis renal tanto en riñón derecho como izquierdo con moderada dilatación del uréter. 07/05/2013: fue operada el (05/03/2013) resección del íleon terminal segmento afectado 30 cm, colon ascendente y íleon trasverso, biopsia reportó sin evidencia de enfermedad. 05/12/2013: abdomen doloroso rectitis actínica. 30/01/2014: libre de enfermedad. 27/05/2014: libre de enfermedad. 10/08/2015: colostomía con bolsa recolectora, citología de fecha 30/06/2015: negativo para lesión intraepitelial o malignidad. 05/09/2016: estable, citología negativa para malignidad. |
|                    |   |   |                               | 14/11/2012: Finaliza tratamiento. 14/03/2013  |

|                 |   |   |                               |   |
|-----------------|---|---|-------------------------------|---|
| CiG06<br>(IIIB) | 5x40 (Ci)<br>5x125 (G)<br>(+63 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.697<br>0.361<br><b>PNO:</b><br>0.506<br>0.681 | 0.729<br><b>PNO:</b><br>1.440 | dolor abdominal, citología negativa para malignidad. 13/06/2014: fistula vesico vaginal y uteronefrosis derecha severa con compromiso de riñón izquierdo sin repercusión obstructiva que garantiza el funcionamiento renal adecuado. Rectosigmoidoscopia de fecha 05/06/2014: úlcera en recto medio (infiltración tumoral) TAC abdomino pélvico de fecha 05/04/2014 reportó LOE en cuello uterino perdiendo plan de clivaje con vejiga y pared del recto tercio y distal de uréter derecho. 05/06/2014: úlcera en recto medio (por infiltración tumoral). 05/09/2014: hospitalizada (sangrado actínico). 11/09/2014: hospitalizada. |
| CiG07<br>(IIB)  | 5x40 (Ci)<br>5x125 (G)<br>(+61 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.650<br>0.430<br><b>PNO:</b><br>0.481<br>0.732 | 0.872<br><b>PNO:</b><br>1.650 | 09/02/2012: finaliza tratamiento. 11/02/2013: estable. 22/04/2014: estable (Arteriosclerosis, cúpula vaginal sin lesión, parametrios fibrosados, citología dentro de lo normal.   |
| CiG08<br>(IIIB) | 7x40 (Ci)<br>7x125 (G)<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.465<br>0.776<br><b>PNO:</b><br>0.501<br>0.691 | 1.720<br><b>PNO:</b><br>1.470 | 11/12/2012: finaliza tratamiento. 25/06/2013: estable, parametrios fibrosados, HPH+. 01/12/2013: estable. 25/12/2013: colostomía. 27/12/2013: hospitalizada (dolor abdominal y de esfínter, náuseas y vómitos). 22/02/2014: RMN de pelvis reveló imagen de LOE en útero de mayor tamaño con respecto al resultado del anterior (30/12/2013). Hospitalizada desde 27/12/2013 hasta 16/01/2014 por lesión voluminosa de ocupación de espacio para cavidad uterina derecha.  |
| CiG09<br>(IIB)  | 6x40 (Ci)<br>6x400 (G)<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.497<br>0.699<br><b>PNO:</b><br>0.479<br>0.736 | 1.541<br><b>PNO:</b><br>1.664 | 08/06/2011: finaliza tratamiento. 12/12/2011: estable. 16/02/2012: lesión necrótica que deforma el cuello del útero, parametrio izquierdo engrosado que llega a la pared pélvica parametrio derecho libre.  |
| CiG10<br>(IIIB) | 4x40 (Ci)<br>4x185 (G)<br>(+88 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.605<br>0.503<br><b>PNO:</b><br>0.642<br>0.443 | 0.989<br><b>PNO:</b><br>0.871 | 01/03/2012: finaliza tratamiento. 20/10/2014 estable, sin lesiones palpables, asintomática citología de fecha 03/7/2014 reportó negativo para lesión intraepitelial o malignidad. 20/04/2015: estable, sin lesiones macroscópicas visibles.   |
| CiG11<br>(IIB)  | 5x40 (Ci)<br>5x125 (G)<br>(+78 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.532<br>0.631<br><b>PNO:</b><br>0.486<br>0.722 | 1.336<br><b>PNO:</b><br>1.611 | 26/06/2012: finaliza tratamiento. 23/10/2012: fistula recto vaginal. 06/11/2012: fallece la paciente por fiebres altas y sangrado vaginal se negó a realizar colostomía.  |

|                 |  |   |                                |   |
|-----------------|--|---|--------------------------------|---|
| CiG12<br>(IIB)  | 1 ⊗ 66 (Ci)<br>1 ⊗ 200<br>(G)<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 4.45x10 <sup>-15</sup><br>33.045<br><b>PNO:</b><br>0.657<br>0.420 | -0.656<br><b>PNO:</b><br>0.854 | 02/02/2012: finaliza tratamiento. 27/02/2012: Libre de enfermedad. 27/02/2013: sinarquía vaginal, libre de enfermedad. 04/06/2013: dolor lumbar, disnea. 05/11/2013: biopsia de pulmón reporta MT (Recaída en pulmón con MT en encéfalo). 04/08/2014: parestesia en hemicara derecha. Recibió tratamiento de radioterapia por MT de encéfalo desde (20/11/2014 al 4/12/14) (10 fracciones de 3 Gy). 25/10/2016: MT de encéfalo.   |
| CiG13<br>(IIB)  | 5x40 (Ci)<br>5x125 (G)<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy)        | 0.484<br>0.726<br><b>PNO</b><br>0.718<br>0.331                    | 1.630<br><b>PNO</b><br>0.701   | 09/02/2012: finaliza tratamiento. 25/07/2012: sin evidencia clínica de enfermedad. 08/10/2013: asintomática, persiste enfermedad. 17/02/2014: ecografía abdomino pélvico (19/12/2013) revelan quistes simples hepáticos, riñón derecho moderadamente dilatado citología de fecha (22/10/2013) reporta carcinoma de células escamosas epidermoide queranizantes. 30/08/2016: 1 mes hospitalizada por presentar dolor abdominal y lumbar problemas para deambular se plantea tratamiento paliativo. RMN de columna lumbo-sacra de fecha (03/08/2016) reportó MT en columna lumbar (L1 y L2) recibe (10 fracciones de 3 Gy hasta 30 Gy). |
| CiG14<br>(IIB)  | 4x40 (Ci)<br>4x250 (G)<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy)        | 0.555<br>0.589<br><b>PNO:</b><br>0.498<br>0.697                   | 1.223<br><b>PNO:</b><br>1.532  | 15/12/2010: finalizó tratamiento. 25/01/2011: No se evidencian lesiones macroscópicas, citología: negativa para malignidad. 24/05/2011: cúpula vaginal sin lesiones. 22/10/2013: Estable. 25/11/2014: asintomática, libre de enfermedad. 25/05/2015: asintomática, no se observa lesión. 29/02/2016: asintomática libre de enfermedad. 27/09/2016: Asintomática, libre de enfermedad, citología: negativa para lesión maligna.  |
| CiG15<br>(IIB)  | 4x40 (Ci)<br>4x125 (G)<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy)        | 1<br>0<br><b>PNO:</b><br>0.482<br>0.730                           | 0.306<br><b>PNO:</b><br>1.642  | 02/02/2012: finaliza tratamiento. 21/08/2012: Libre de enfermedad. 30/9/2014: la paciente refiere sentirse bien al examen al espejulo se observa enfermedad, parametrios fibrosados. Falleció el 02/01/2015.  |
| CiG16<br>(IIIB) | 7x40 (Ci)<br>7x125 (G)<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy)        | 0.528<br>0.639<br><b>PNO:</b><br>0.516<br>0.662                   | 1.322<br><b>PNO:</b><br>1.384  | 29/03/2012: finaliza tratamiento. 25/06/2012: cuello sin lesión macroscópica visible. 02/07/2013: sin evidencia de lesiones macroscópicas 06/04/2015: estable, parametrios fibrosados, citología: negativa para lesión intraepitelial o malignidad. 11/07/2016: cuello uterino sin evidencia de enfermedad, parametrio izquierdo infiltrado. 18/08/2016: persiste enfermedad.   |
| CiG17<br>(IIB)  | 4x40 (Ci)<br>4x125 (G)   | 0.510<br>0.673  | 1.462                          | 24/08/2011: finaliza tratamiento. 10/11/2014: citología negativa para   |

|                |  |   |                               |  |
|----------------|--|---|-------------------------------|--|
|                | (+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy)                                | <b>PNO</b><br>0.478<br>0.738                    | <b>PNO</b><br>0.669           | malignidad.11/05/2015: asintomática, sin lesión macroscópica. 18/08/2015: citología negativa para malignidad. 15/08/2016: estable.   |
| CiG18<br>(IIB) | 3x40 (Ci)<br>3x200 (G)<br>(+63 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy)      | 1<br>0<br><b>PNO:</b><br>0.657<br>0.420         | 0.245<br><b>PNO:</b><br>0.855 | 31/01/2012: finaliza tratamiento. 13/09/2012: libre de enfermedad. 22/03/2013: rectitis actínica. 18/08/2014: parametrios fibrosados. citología: negativa para lesión intraepitelial o malignidad. 24/02/2015: estable, rectitis actínica. 01/08/2016: citología negativa para lesión maligna, sin evidencia de enfermedad macroscópica.   |
| CiG19<br>(IIB) | 1x40 (Ci)<br>1x125 (G)<br>(+63 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy)      | 0.847<br>0.719<br><b>PNO</b><br>0.501<br>0.691  | 0.472<br><b>PNO</b><br>1.517  | 31/01/2012: finaliza tratamiento. 10/03/2012: fibrosis a parametrios, sin enfermedad clínica. 18/09/2012: parametrios fibrosados.19/05/2014: asintomática, sin adenopatías. 22/06/2015: asintomática. 13/01/2016: libre de enfermedad. 06/06/2016: asintomática, parametrios fibrosados citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad.  |
| CiG20<br>(IIB) | 6x40 (Ci)<br>6x125 (G)<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy)      | 1<br>0<br><b>PNO:</b><br>0.680<br>0.386         | 0.284<br><b>PNO:</b><br>0.791 | 14/03/2012: finaliza tratamiento. 14/02/2012: libre de enfermedad. 07/08/2012: LOE en caudal pélvico anterior, pólipo en colon. 14/02/2013: Lesión en la vulva. 29/8/2013: dolor genital y lumbar vulva ulcerada en labio mayor. 12/11/2013: citología negativa para células malignas.   |
| CiG21<br>(IIB) | 8x40 (Ci)<br>8 ⊗ 400<br>(G)<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.707<br>0.347<br><b>PNO:</b><br>0.509<br>0.675 | 0.725<br><b>PNO:</b><br>1.466 | 05/04/2011: finaliza tratamiento. 26/12/2011: fístula recto vesical, realizan colostomía. 26/07/2011: citología negativo para lesión intraepitelial. 08/11/2011: fistula recto vaginal. 25/03/2014: fibrosis a parametrios. 21/10/2014: rectitis actínica, colostomía derecha, estenosis sigmoidea. 17/05/2016: asintomática, colonoscopia de fecha 10/05/2016: describe (rectitis actínica). Actualmente se discute caso para evaluar beneficio de restitución del tránsito.                              |
| CiG22<br>(IIB) | 5x40 (Ci)<br>5x125 (G)<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy)      | 1<br>0<br><b>PNO:</b><br>0.677<br>0.390         | 0.178<br><b>PNO:</b><br>0.799 | 06/11/2013: finaliza tratamiento. 05/06/2014: libre de enfermedad. 05/06/2015: TAC de tórax reporta nódulos residuales calcificados a nivel de ambos lóbulos superiores y lóbulo inferior izquierdo. 26/06/2015: sugieren practicar toracotomía más cuña de pulmón para extraer biopsia. 11/09/2015: bronquitis. 25/02/2016: dolor abdominal 05/05/2016: biopsia reportó lesión en colon. 12/09/2016: le planifican quimioterapia de rescate por recaída de enfermedad neuroendocrino de colon ascendente. |
| CiG23<br>(IIB) | 5x40 (Ci)<br>5x125 (G)<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b>  | 1<br>0<br><b>PNO:</b><br>0.685                  | 0.234<br><b>PNO:</b><br>0.778 | 21/03/2012: finaliza tratamiento. 12/12/2012: No se aprecia lesión, asintomática. 17/01/2013: libre de enfermedad. 02/02/2013: Falleció (paro cardíaco).   |

|                |   |   |                               |  |
|----------------|---|---|-------------------------------|--|
|                | (cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy)  | 0.378   |                               |  |
| CiG24<br>(IIB) | 8x40 (Ci)<br>8x125 (G)<br>(+60Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy)  | 0.581<br>0.543<br><b>PNO:</b><br>0.520<br>0.654 | 1.078<br><b>PNO:</b><br>1.361 | 01/03/2012: finaliza tratamiento. 21/01/2013: libre de enfermedad, asintomática sinarquia vaginal. 22/09/2016: estable.  |
| CiG25<br>(IIB) | 4x40 (Ci)<br>4x200 (G)<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.762<br>0,272<br><b>PNO</b><br>0.674<br>0.395  | 0.612<br><b>PNO</b><br>0.808  | 27/07/2011: finaliza tratamiento. 07/10/2012: sin evidencia de lesión. 05/12/2013: sinequia vaginal que limita la evaluación ginecológica. 26/06/2014: asintomática, estable. 26/01/2015: sinequia vaginal que limita la evaluación, parametrios fibrosados citología negativo para lesión intraepitelial o malignidad.  |
| CiG26<br>(IIB) | 6x40 (Ci)<br>6x125 (G)<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.588<br>0.531<br><b>PNO:</b><br>0.490<br>0.713 | 1.083<br><b>PNO:</b><br>1.589 | 25/03/2013: finaliza tratamiento. 14/07/2014: estable, no se aprecia lesión.   |
| CiG27<br>(IIB) | 4x40 (Ci)<br>4x250 (G)<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.761<br>0.273<br><b>PNO:</b><br>0.623<br>0.473 | 0.595<br><b>PNO:</b><br>0.930 | 25/05/2011: finaliza tratamiento. 02/12/11: colostomía. 31/01/2012: hospitalizada. 27/02/2012: fistula recto vesical. 01/03/2012: hospitalizada por presentar sangrado actínico (hemoglobina baja). 02/3/2012: en delicadas condiciones de salud, familiares deciden llevársela del hospital.  |
| CiG28<br>(IIB) | 3x40 (Ci)<br>3x125 (G)<br>(+63 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.855<br>0.157<br><b>PNO</b><br>0.505<br>0.683  | 0.461<br><b>PNO</b><br>1.493  | 06/11/2012: finaliza tratamiento. 24/02/2013: estreñimiento crónico acompañado de hemorragia genital. 25/2/2013: hospitalizada (hemoglobina baja). 10/08/2012: fistula recto vaginal. Marzo de 2013: hospitalizada por 29 días (sangrado vaginal). 02/12/2015: restricción del tránsito intestinal. 27/09/2016: la fistula recto vaginal fue resuelta en 2015. 23/08/2016: se evidencia nueva fistula recto vaginal, cúpula sin lesión macroscópica, parametrios libres. 27/09/2016: citología negativa para malignidad. |
| CiG29<br>(IIB) | 5x40 (Ci)<br>5x125 (G)<br>(+63 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.632<br>0.459<br><b>PNO</b><br>0.506<br>0.681  | 0.929<br><b>PNO</b><br>1.487  | 31/10/2012: finaliza tratamiento. 29/08/2013: libre de enfermedad. 01/09/2014: libre de enfermedad. 01/12/2014: asintomática, eco abdominal de fecha (28/11/2014) cambios fibroquísticos en ambos parametrios. 30/06/2015: estable, parametrios fibrosados, citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad. 03/05/2016: estable, parametrios fibrosados.   |

|                 |   |   |                               |  |
|-----------------|---|---|-------------------------------|--|
| CiG30<br>(IIB)  | 6x40 (Ci)<br>6x125 (G)<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.466<br>0.764<br><b>PNO:</b><br>0.505<br>0.683                 | 1.759<br><b>PNO:</b><br>1.448 | 15/01/2012: finaliza tratamiento. 09/01/2013: estable. 08/03/2013: estable. 15/04/2013: estable. 09/11/2013: examen físico 80% estable, se evidencia lesión macroscópica. 25/04/2014: Falleció producto de complicaciones de la enfermedad, (sangrado actínico y dolores generalizados).   |
| CiG31<br>(IIIB) | 4x40 (Ci)<br>4x250 (G)<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.674<br>0.394<br><b>PNO:</b><br>0.695<br>0.364                 | 0.785<br><b>PNO:</b><br>0.732 | 25/08/2011: finaliza tratamiento. 14/01/2012: estable. 18/07/2012: TAC de tórax revela plastron adenopático (segundo primario), persiste lesión e cuello uterino de gran tamaño que abarca 1/3 de vagina y que deforma la anatomía de éste, parametrios fibrosados. 06/12/2012: aun con enfermedad, parametrios fibrosados, fondo de saco de útero con presencia de necrosis, proponen tratamiento de rescate. |
| CiG32<br>(IIIB) | 4x40 (Ci)<br>4x125 (G)<br>(+63 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.994<br>$6.01 \times 10^{-3}$<br><b>PNO:</b><br>0.677<br>0.390 | 0.212<br><b>PNO:</b><br>0.776 | 06/12/12: finaliza tratamiento. 12/11/2013: Libre de enfermedad.   |
| CiG33<br>(IIIB) | 7x40 (Ci)<br>7x125 (G)<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.567<br>0.567<br><b>PNO:</b><br>0.663<br>0.411                 | 1.136<br><b>PNO:</b><br>0.813 | 14/11/2012: finaliza tratamiento. 20/08/2013: sinequia vaginal. 25/08/2014: parametrios fibrosados. 03/07/2015: estable, sinequia vaginal citología negativo para lesión intraepitelial o malignidad, fibrosis uterina posible mioma.  |
| CiG34<br>(IIB)  | 4x40 (Ci)<br>4x125 (G)<br>(+68 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.917<br>0.087<br><b>PNO:</b><br>0.707<br>0.347                 | 0.380<br><b>PNO:</b><br>0.727 | 29/02/2012: finaliza tratamiento. 30/09/2014: estable sin lesión macroscópica. 30/04/2014: asintomática, sin lesión macroscópica. 19/02/2015: asintomática libre de enfermedad. 06/06/2016: estable, citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad.   |
| CiG35<br>(IIIB) | 5x50 (Ci)<br>5x125 (G)<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.733<br>0.311<br><b>PNO:</b><br>0.644<br>0.440                 | 0.649<br><b>PNO:</b><br>0.867 | 15/11/2012: finaliza tratamiento. 17/01/2013: vagina permeable sin lesiones, parametrios fibrosados. 07/03/2013: citología: negativo para malignidad 22/10/2013: estable. 10/01/2015: asintomática. 02/09/2015: fallece de un infarto.   |
| CiG36<br>(IIIB) | 1x40 (Ci)<br>1x125 (G)<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.730<br>0.315<br><b>PNO:</b><br>0.661<br>0.414                 | 0.655<br><b>PNO:</b><br>0.817 | 24/08/2011: finaliza tratamiento. 19/03/2012: sin lesión macroscópica. 04/12/2013: aun con enfermedad, planifican quimioterapia de rescate.  |

|                 |   |  |                                |  |
|-----------------|---|--|--------------------------------|--|
| CiG37<br>(IIB)  | 3x40 (Ci)<br>3x125 (G)<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.845<br>0.168<br><b>PNO:</b><br>0.713<br>0.338                  | 0.475<br><b>PNO:</b><br>0.711  | 14/04/2011: finaliza tratamiento. 15/04/2013: estable, parametrios fibrosados citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad. 07/10/2013: estable, persiste enfermedad. Proponen administrar quimioterapia de rescate.   |
| CiG38<br>(IIIB) | 1x40 (Ci)<br>1x125 (G)<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.817<br>0.202<br><b>PNO</b><br>0.665<br>0.408                   | 0.503<br><b>PNO</b><br>0.808   | 09/02/2012: finaliza tratamiento.18/04/2013: fistula recto vaginal. 18/04/2013: parametrios fibrosados sinequia vaginal, resultado de citología confirma que aún persiste enfermedad. 20/08/2014: colostomía realizada a finales de 2013.  |
| CiG39<br>(IIIB) | 5x40 (Ci)<br>5x200 (G)<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.899<br>0.106<br><b>PNO</b><br>0.669<br>0.402                   | 0.093<br><b>PNO</b><br>0.797   | 27/06/2012: finaliza tratamiento. 20/11/2012: fistula recto vaginal, resultado de citología aún con lesión, proponen realizar colostomía, paciente en hemodiálisis pasó 21 días hospitalizada los últimos 3 días con oxígeno, 13/02/2013: hospitalizada por 21 días (sangrado vaginal hemoglobina en 8 g/dl). Fallece el 02/03/2013 por paro respiratorio. |
| CiG40<br>(IIB)  | 5x40 (Ci)<br>5x250 (G)<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.853<br>0.159<br><b>PNO</b><br>0.718<br>0.331                   | 0.451<br><b>PNO</b><br>0.701   | 14/02/2012: finaliza tratamiento. 07/02/2012: estable. 27/06/2013: persiste enfermedad. 19/08/2013: persiste enfermedad y se evidencia fistula recto vesical. 21/04/2014: falleció por paro respiratorio luego de pasar 16 días hospitalizada.   |
| CiG41<br>(IIIB) | 1x40 (Ci)<br>1x125 (G)<br>(+60Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy)  | 6.830x10 <sup>-8</sup><br>16.50<br><b>PNO:</b><br>0.760<br>0.274 | -0.302<br><b>PNO:</b><br>0.598 | 12/06/2012: finaliza tratamiento. 09/08/2013: fallece por pancitopenia.  |
| CiG42<br>(IIB)  | 3x40 (Ci)<br>3x125 (G)<br>(+63 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.578<br>0.548<br><b>PNO</b><br>0.716<br>0.334                   | 1.089<br><b>PNO</b><br>0.705   | 29/02/2012: finaliza tratamiento. 27/08/2013: rectitis actínica, se evidencia fístula recto vaginal. 28/08/2013: ingresa a hospitalización por sangrado vaginal abundante (hemoglobina baja). 28/08/2013: fallece por paro respiratorio.   |
| CiG43<br>(IIB)  | 6x40 (Ci)<br>6x250 (G)<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.804<br>0.218<br><b>PNO:</b><br>0.724<br>0.323                  | 0.538<br><b>PNO:</b><br>0.689  | 12/07/2011: finaliza tratamiento. 21/10/2014: estable y sin lesiones. 16/07/2015: citología negativo para lesión intraepitelial o malignidad. 08/12/2015: asintomática, citología: negativo para lesión intraepitelial o malignidad  |
| CiG44<br>(IIB)  | 4x50 (Ci)<br>4x1000 (G)<br>(+80 Gy)<br><b>PNO:</b>                                    | 0.773<br>0.257<br><b>PNO:</b><br>0.688                           | 0.575<br><b>PNO:</b><br>0.750  | 11/02/2011: finaliza tratamiento. 03/05/2011: estable. 02/10/2011: abdomen doloroso a la palpación y profundidad, rectitis actínica, le proponen plan para tratamiento sistémico.  |

|                 |   |   |                              |   |
|-----------------|---|---|------------------------------|---|
|                 | (cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy)  | 0.374   |                              | 19/11/2011: nódulo de 3 cm en base pulmonar derecho.  |
| CiG45<br>(IIIB) | 6x50 (Ci)<br>6x250 (G)<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.578<br>0.548<br><b>PNO:</b><br>0.661<br>0.414 | 1.09<br><b>PNO:</b><br>0.817 | 14/12/2010: finaliza tratamiento. 06/06/2016: estable. 09/11/2013: estable. 22/10/2013: estable, asintomática. 29/07/2014: Asintomática, 15/6/2015: estable. 09/05/2016: estable. |

**Tabla IV.4** Comparación de resultados clínicos con las predicciones del modelo radiobiológico y los protocolos del Plan Nacional de Oncología para pacientes tratadas con carboplatino (Ca) y gemzar (G)

| Paciente (Estadio) | Dosis ( $mg/m^2$ )  | TCP $\langle n \rangle_{ef}$                                  | Ganancia $\Lambda$             | Evolución Clínica y Observaciones  |
|--------------------|---|---|--------------------------------|--|
| CaG01 (IIB)        | 6x137(Ca)<br>6x125 (G)<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.682<br>0.383<br><b>PNO:</b><br>0.681<br>0.384               | 0.787<br><b>PNO:</b><br>0.789  | 06/09/2011: finaliza tratamiento. 03/11/2011: lesión hepática (hemoglobina en 8,9 g/dl) parametrios fibrosados, citología negativo para lesión intraepitelial o malignidad. 05/04/2012: estable, sin lesión macroscópica en cuello uterino con lesión hepática (MT hepática).  |
| CaG02 (IIIB)       | 5x180(Ca)<br>5x125 (G)<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.797<br>0.227<br><b>PNO:</b><br>0.706<br>0.348               | 0.535<br><b>PNO:</b><br>0.707  | 18/09/2012: finaliza tratamiento. 01/08/2013: parametrios fibrosados citología negativa para malignidad. 28/01/2014: asintomática sin adenopatías, parametrios fibrosados citología negativo para lesión intraepitelial o malignidad.  |
| CaG03 (IIIB)       | 4x153(Ca)<br>4x125 (G)<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.003<br>5.81<br><b>PNO:</b><br>0.680<br>0.386                | -0.091<br><b>PNO:</b><br>0.770 | 11/12/2012: finaliza tratamiento. 31/07/2014: asintomática se observa lesión exofística en cuello uterino. 11/02/2014: recibe quimioterapia de rescate a base de paclitaxel 175 $mg/m^2$ y carboplatino 600 mg en intervalo de 21 días por 8 ciclos.   |
| CaG04 (IIIB)       | 6x168(Ca)<br>6x125 (G)<br>(+48 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | $4.8 \times 10^{-4}$<br>7.64<br><b>PNO:</b><br>0.661<br>0.414 | -0.128<br><b>PNO:</b><br>0.818 | 31/01/2012: finaliza tratamiento. 08/03/2012: rectitis, parametrios fibrosados, citología negativo para lesión intraepitelial o malignidad. 05/06/2014: colonoscopia reporta LOE en colon sigmoide, se propone plan quimioterapia de rescate (Biopsia de mucosa de colon reporta ADC de colon medianamente diferenciado con áreas focales. Segundo primario operado el (05/06/2012). |
|                    |   |   |                                | 21/07/2011: finaliza tratamiento. 08/08/2011:  |

|                 |   |  |                               |   |
|-----------------|---|--|-------------------------------|---|
| CaG05<br>(IIB)  | 4x171(Ca)<br>4x250 (G)<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.998<br>$2 \times 10^{-3}$<br><b>PNO:</b><br>0.697<br>0.361 | 0.269<br><b>PNO:</b><br>0.748 | estable, parametrios fibrosados citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad. 16/04/2014: asintomática, se toma muestra de citología y se solicita estudios de extensión.   |
| CaG06<br>(IIB)  | 4x193(Ca)<br>4x125 (G)<br>(+70 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.774<br>0.256<br><b>PNO:</b><br>0.700<br>0.357              | 0.572<br><b>PNO:</b><br>0.720 | 01/06/2011: finaliza tratamiento. 08/08/2011: asintomática.   |
| CaG07<br>(IIIB) | 4x193(Ca)<br>4x175 (G)<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.623<br>0.473<br><b>PNO:</b><br>0.629<br>0.464              | 0.922<br><b>PNO:</b><br>0.912 | 01/06/2011: finaliza tratamiento. 28/07/2011: asintomática, sin lesiones macroscópicas parametrios fibrosados citología negativo para lesión intraepitelial o malignidad. 01/08/2011: estenosis hepática sin megalias tumorales ni crecimiento ganglionar cuello uterino sin adenopatías. 03/10/2011: asintomática, sin adenopatías.  |
| CaG08<br>(IB2)  | 4x320(Ca)<br>4x1000(G)<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+68 Gy) | 0.465<br>0.766<br><b>PNO:</b><br>0.562<br>0.576              | 1.82<br><b>PNO:</b><br>1.226  | 06/09/2011: finaliza tratamiento. 17/07/2012: rectitis actínica acompañado de nódulo subclínico en mama derecha. 30/08/2012: progresión de enfermedad a ganglios paraórticos se planifica quimioterapia de rescate. 21/09/2015: parametrios fibrosados citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad. 06/08/2016: asintomática parametrios fibrosados citología: negativo para lesión intraepitelial o malignidad.                         |
| CaG09<br>(IB2)  | 4x300(Ca)<br>4x125 (G)<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+68 Gy) | 0.635<br>0.454<br><b>PNO:</b><br>0.870<br>0.139              | 0.946<br><b>PNO:</b><br>0.454 | 13/104/2011: finaliza tratamiento. 31/05/2011: cuello uterino con área central necrótica. 10/09/2013: parametrios fibrosados citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad. 17/06/2014: asintomática, citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad. 16/10/2014: parametrios fibrosados citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad.   |
| CaG10<br>(IIB)  | 7x293(Ca)<br>7x125 (G)<br>(+58 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.949<br>0.052<br><b>PNO:</b><br>0.717<br>0.333              | 0.341<br><b>PNO:</b><br>0.703 | 02/08/2011: finaliza tratamiento. 29/07/2013: lesión hepogénica de recto bajo componente capa muscular propia del recto (T2) acompañado de sangrado con leucorrea Vs infiltración uterina. 31/07/2013: (hemoglobina 8 g/dl). 01/08/2013: transfunden a la paciente. 05/09/2013: hospitalizada por presentar malas condiciones generales. 16/09/2013: malas condiciones generales. 17/09/2013: fallece por paro respiratorio acompañado de pancitopenia. |

|                |   |   |                                  |   |
|----------------|---|---|----------------------------------|---|
| CaG11<br>(IIB) | 3x40(Ca)<br>3x250 (G)<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy)  | 0.632<br>0.459<br><b>PNO:</b><br>0.479<br>0.736 | 0.929<br><b>PNO:</b><br>1.664    | 30/03/2011: finaliza tratamiento. 07/08/2011: fistula recto vagina. 12/08/2011: rectorragia. 20/08/2011: hospitalizada (nauseas, vómitos y fiebres altas, en delicadas condiciones O <sub>2</sub> húmedo, disneica) le proponen practicar colostomía pero la paciente se opone. |
| CaG12<br>(IVA) | 6x492(Ca)<br>6x1000(G)<br>(+63 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.574<br>0.555<br><b>PNO:</b><br>No aplica      | 1.07<br><b>PNO:</b><br>No aplica | 22/01/2013: finalizó tratamiento. 08/08/2013: estable. 02/10/2014: 70% estable, gran LOE que comprime recto y vejiga, no ha regresado a consulta médica. 28/08/2014: hospitalizada, presenta dolores generalizados.   |

**Tabla IV.5.** Comparación de resultados clínicos con las predicciones del modelo radiobiológico y los protocolos del Plan Nacional de Oncología para pacientes tratadas con cisplatino (Ci) combinado con taxol (T)

| Paciente<br>(Estadio) | Dosis<br>( $mg/m^2$ ) <sub>x</sub><br>$mg \otimes$   | TCP<br>$\langle n \rangle_{ef}$                 | Ganancia<br>$\Lambda$         | Evolución Clínica y Observaciones  |
|-----------------------|--|---|-------------------------------|--|
| CiT01<br>(IIB)        | 6 $\otimes$ 65 (Ci)<br>6 $\otimes$ 127(T)<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.757<br>0.278<br><b>PNO:</b><br>0.650<br>0.431 | 0.622<br><b>PNO:</b><br>0.874 | 18/11/2013: finaliza tratamiento. 02/05/2013: sangrado vaginal. 23/05/2013: fístula recto vaginal, se propone plan para realizar colonoscopia. 11/05/2015: asintomática 18/10/2016: estable. |
| CiT02<br>(IIB)        | 5x40 (Ci)<br>5x80 (T)<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy)                     | 0.792<br>0.233<br><b>PNO:</b><br>0.683<br>0.381 | 0.559<br><b>PNO:</b><br>0.783 | 10/08/2011: finaliza tratamiento. 05/04/2013: dolor abdominal y lumbar al examen ginecológico aun con lesión macroscópica.   |
| CiT03<br>(IIB)        | 7x40 (Ci)<br>3x175 (T)<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy)                    | 0.924<br>0.079<br><b>PNO:</b><br>0.705<br>0.350 | 0.371<br><b>PNO:</b><br>0.730 | 26/06/2012: finaliza tratamiento. 15/04/2013: estable. 27/10/2015: parametrios fibrosados citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad.  |

|                |  |   |                               |   |
|----------------|--|---|-------------------------------|---|
| CiT04<br>(IIB) | 3x40 (Ci)<br>3x80 (T)<br>(+78 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 1<br>0<br><b>PNO:</b><br>0.718<br>0.331 | 0.312<br><b>PNO:</b><br>0.700 | 27/11/2013: finaliza tratamiento. 14/04/2014: persiste enfermedad, hospitalizada (rectorragia). 06/05/2014: hospitalizada. 17/09/2015: dolor lumbar, al examen ginecológico no se evidencia lesión macroscópica parametrios fibrosados. 17/06/2016: estable, parametrios fibrosados, rectorragia, dolor lumbar. 21/07/2016: citología negativa para lesión maligna. |
|----------------|--|---|-------------------------------|---|

**Tabla IV.6.** Comparación de resultados clínicos con las predicciones del modelo radiobiológico y los protocolos del Plan Nacional de Oncología para pacientes tratadas con carboplatino (Ca) combinado con taxol (T)

| <b>Paciente (Estadio)</b> | <b>Dosis</b><br>( $mg/m^2$ )x<br>$mg \otimes$  | <b>TCP</b><br>$\langle n \rangle_{ef}$          | <b>Ganancia</b><br>$\Lambda$  | <b>Evolución Clínica y Observaciones</b>   |
|---------------------------|--|---|-------------------------------|--|
| CaT01<br>(IIIB)           | 4 $\otimes$ 110 (Ca)<br>3 $\otimes$ 110 (T)<br>(+78 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(Cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.798<br>0.226<br><b>PNO:</b><br>0.701<br>0.355 | 0.532<br><b>PNO:</b><br>0.718 | 11/11/2013: finaliza tratamiento. 05/12/2013: hospitalizada por presentar sangrado vaginal (hemoglobina en 8,4 g/dl). 08/01/2014: estable.   |
| CaT03<br>(IIIB)           | 4 $\otimes$ 178 (Ca)<br>2 $\otimes$ 139 (T)<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(Cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.545<br>0.607<br><b>PNO:</b><br>0.485<br>0.724 | 1.24<br><b>PNO:</b><br>1.577  | 30/10/2012: finaliza tratamiento. 03/06/2014: Estable. 02/12/2014: asintomática, libre de enfermedad. 17/07/2016: estable, sin lesión macroscópica, citología negativa para malignidad. 08/08/2016: estable.   |
| CaT04<br>(IIB)            | 6 $\otimes$ 300 (Ca)<br>6 $\otimes$ 170 (T)<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.697<br>0.361<br><b>PNO:</b><br>0.492<br>0.709 | 0.749<br><b>PNO:</b><br>1.577 | 17/05/2012: finaliza tratamiento. 18/03/2013: Libre de enfermedad. 07/02/2014: asintomática, sinequia vaginal parametrios libres de enfermedad, citología negativo para malignidad. 29/06/2015: estable, citología negativo para lesión intraepitelial o malignidad.   |
| CaT05<br>(IIIB)           | 4 $\otimes$ 268 (Ca)<br>3 $\otimes$ 138 (T)<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(Cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.477<br>0.740<br><b>PNO:</b><br>0.501<br>0.691 | 1.627<br><b>PNO:</b><br>1.472 | 04/11/2013: finaliza tratamiento. 12/01/2014: estable. 26/05/2014: asintomática. 29/01/2015: rectorragia intermitente, pelvis congelada sin evidencia de sangrado o fístula. 27/03/2015: ingresa a hospitalización en regulares condiciones. 13/04/2015: hospitalizada con hemoglobina baja. 21/04/2015: la paciente presenta dolor generalizado no controlado. 25/04/2015: fístula recto vesical. |

|                 |  |   |                                   |   |
|-----------------|--|---|-----------------------------------|---|
| CaT06<br>(IIB)  | 6 ⊗ 274 (Ca)<br>2 ⊗ 135 (T)<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.409<br>0.894<br><b>PNO:</b><br>0.511<br>0.671 | 2.30<br><b>PNO:</b><br>1.453      | 15/11/2012: finaliza tratamiento. 29/12/2013: Se detecta metástasis ósea. Progresión ósea de la enfermedad en hemipelvis derecha. 24/03/2015: dolor moderado en hemipelvis derecha que irradia MID lo cual limita la marcha, se propone terapia del dolor.  |
| CaT07<br>(IIIB) | 7 ⊗ 246 (Ca)<br>3 ⊗ 124 (T)<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(Cisplatino)<br>6x40<br>(+83 Gy) | 0.484<br>0.726<br><b>PNO:</b><br>0.696<br>0.362 | 1.58<br><b>PNO:</b><br>0.731      | 06/09/2011: finaliza tratamiento. 08/02/2012: estable. 20/04/2012: hemorragia (hemoglobina en 5.3 g/dl) es hospitalizada para mejorar condiciones. 23/08/2012 fallece en hospital público por sangrado actínico y malas condiciones generales.  |
| CaT08<br>(IIB)  | 4 ⊗ 320 (Ca)<br>2 ⊗ 270 (T)<br>(+83 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.348<br>1.06<br><b>PNO:</b><br>0.694<br>0.365  | 3.20<br><b>PNO:</b><br>0.756      | 25/05/2011: finaliza tratamiento. 04/09/2011: estable. 15/03/2012: RMN en pelvis reporta MT en ovario derecho, biopsia reportó: carcinoma de cuello uterino con infiltración al miometrio con progresión hepática ganglionar y abdominal por lo que se propone quimioterapia paliativa. 19/03/2012: se pospone el tratamiento de quimioterapia de rescate (niveles de creatinina bajos). 13/07/2012: fallece la paciente. |
| CaT09<br>(IVB)  | 8 ⊗ 524 (Ca)<br>7 ⊗ 300 (T)<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b>                                     | 0.882<br>0.126<br><b>PNO:</b><br>No aplica      | 0.084<br><b>PNO:</b><br>No aplica | 12/06/2012: Finaliza tratamiento. 09/10/2012: con lesión macroscópica. 03/04/2013: sinequia vaginal, se observa lesión. 09/05/2013: hospitalizada en malas condiciones generales. 11/05/2013: paciente disneica, le colocan bombona de oxígeno. 14/05/2013: fallece por paro respiratorio.  |
| CaT10<br>(IIB)  | 8 ⊗ 575 (Ca)<br>4 ⊗ 250 (T)<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.342<br>1.073<br><b>PNO:</b><br>0.691<br>0.370 | 3.32<br><b>PNO:</b><br>0.764      | 06/11/2012: Finaliza tratamiento. 31/01/2013: colitis aguda y fístula recto-vesical. 24/07/2013: fallece por complicaciones de la enfermedad.   |
| CaT11<br>(IIB)  | 6 ⊗ 618 (Ca)<br>6 ⊗ 280 (T)<br>(+60 Gy)<br><b>PNO:</b><br>(cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 1<br>0<br><b>PNO:</b><br>0.702<br>0.354         | 0.291<br><b>PNO:</b><br>0.737     | 02/02/2012: finaliza tratamiento. 04/09/2013: asintomática, libre de enfermedad. 21/12/2013: asintomática sin lesión macroscópica. 20/01/2014: sinequia vaginal 23/06/2014: asintomática, libre de enfermedad. 15/06/2015: Asintomática, cúpula vaginal sin lesión 14/06/2016: citología: negativa para lesión intraepitelial o malignidad.   |
| CaT12           | 4x40 (Ca)<br>3x80 (T)<br>(+73 Gy)<br><b>PNO:</b>   | 0.580<br>0.545<br><b>PNO:</b><br>0.487          | 1.12<br><b>PNO:</b><br>1.609      | 23/01/2013: finaliza tratamiento. 18/03/2013: libre de enfermedad. 30/06/2014: libre de enfermedad. 02/06/2015: citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad.   |

|       |                                  |       |  |   |
|-------|----------------------------------|-------|--|---|
| (IIB) | (cisplatino)<br>6x40<br>(+76 Gy) | 0.719 |  | 04/04/2016: citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad. |
|-------|----------------------------------|-------|--|---|

## Capítulo V

# CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Se dispone de un modelo radiobiológico que permite estimar cuantitativamente tratamientos simultáneos de quimioterapia con uno o dos fármacos, teleterapia y braquiterapia, incluyendo radio sensibilización y el efecto bystander que corresponde a esa combinación, que puede facilitarle al médico radioterapeuta la decisiones a tomar en cuanto al tratamiento a administrar.
- La ganancia  $\Lambda$  resultó ser un parámetro importante desde el punto de vista terapéutico, demostrando que podemos combinar diferentes modalidades de tratamiento.
- La  $TCP$  obtenido en el modelo desarrollado tiene la propiedad de ser universal ya que prácticamente no se observan variaciones en su comportamiento en función del estadio de la enfermedad, de la modalidad del tratamiento o del protocolo a utilizado.
- Los resultados obtenidos en este modelo son consistentes y fueron analizados con pruebas estadísticas, las cuales demostraron que puede ser usado como una herramienta para el diseño de tratamientos y predicción de su resultado.

Se recomienda:

1. Repetir esta metodología de trabajo evaluando los efectos sobre tejido normal que puede verse afectado como riñones, vejiga y recto. Establecer

en este caso la probabilidad de complicaciones derivadas de daño a tejido normal.

- 2. Es necesario escribir nuevos protocolos y establecer cuales permiten mayor personalización del tratamiento basado en los detalles anatómicos y fisiológico del caso de cada paciente para optimizar los tratamientos y así tener el máximo control tumoral con mínimo daño a tejido normal.
- 3. Como la información que es requerida para ese desarrollo, por contraste a lo encontrado en el caso de cáncer cervical, es muy incompleta en la literatura es absolutamente necesario iniciar un programa de investigación que nos permita hacer las observaciones que permitan una determinación adecuada de los parámetros fundamentales para tejido normal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ✓ Acta Paediatrica (1957) 46(S110) pp. 36-42. Scandinavian Paediatric Association.
- ✓ American Joint Committee on cancer (2002). Cervix uterine: in Greene FL, page DL, Flemming ID editors AJCC cancer staging manual. 6ta edition, New York: Springer-Verlag. pp: 259.
- ✓ Angioli R; Sevin BU; Porras JP; Untch M; Hightower RD; Nguyen HN; Steren AJ; Schwade JG; Villani C & Averette H (1993). In vitro potentiation of radiation cytotoxicity by recombinan interferons in cervical cancer cell lines, *Cancer* **71(11)** pp. 3717-25.
- ✓ Araujo RP & Mc Elwain DL (2004). A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modeling, *Bull Math Biol* **66** pp.1039–91
- ✓ Auer H; Oehler R; Lindner R; Kowalski H; Sliutz G; Orel L; Kucera E; Simon MM & Glössl J (1997). Characterization of genotoxic properties of 2', 2'-difluorodeoxycytidine, *Mutat Res* **393** pp. 165-73.
- ✓ Barboza D; Gutiérrez E; Urdaneta N; Vera A; Abreu P & Villegas M (2013). Cáncer de cuello uterino tratado con quimioterapia y radioterapia diez años de seguimiento, *Rev. Venez Oncol* **25(1)** pp.17-25
- ✓ Barendsen GW (1997). Parameters of linear-quadratic radiation dose- effect relationships: dependence on LET and mechanisms of reproductive cell death, *Int J Radiat Biol* **71** pp. 649-55.
- ✓ Barendsen GW; van BC & Franken NAP (2001). Importance of cell proliferative state and potentially lethal damage repair on radiation effectiveness: Implications for combined tumor treatments (Review), *Int J Oncol* **19** pp. 257-56.
- ✓ Bergman AM; Giaccone G; Moorsel CJ; Mauritz R; Noordhuis P; Pinedo HM & Peters GJ (2000). Cross-resistance in the 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine)-resistant human ovarian cancer cell line AG6000 to standard and investigational drugs, *Eur J Cancer* **36** pp. 1974-83.

- ✓ Basse B & Ubezio P (2007). A generalised age- and phase-structured model of human tumour cell populations both unperturbed and exposed to a range of cancer therapies, *Bull Math Biol* **69(5)** pp.1673–1690.
- ✓ Belova AS; Orlova AG; Brilkina & Maslennikova AV (2014). The Sensitivity of Hela Kyoto Cell Line Transfected with Sensor HyPer2 to Cisplatin, *Advanced Researches*, **6(4)** pp. 7-12
- ✓ Beskow C; Agren A; Lewensohn R & Toma, L (2012). Biological effective dose evaluation and assessment of rectal and bladder complications for cervical cancer treated with radiotherapy and surgery. *Journal of Contemporary Brachytherapy* **4(4)** pp. 205-212
- ✓ Bianchi C; Botta F & Conte L (2008). Biological effective dose evaluation in gynaecological brachytherapy: LDR and HDR treatments, dependence on radiobiological parameters, and treatment optimisation. *Radiol Med* **113** pp.1068-78.
- ✓ Blackstock AW; Lesser GJ; Fletcher-Steede J; Case LD; Tucker RW; Russo SM; White DR & Miller A (2001). Phase I study of twice-weekly gemcitabine and concurrent thoracic radiation for patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **51** pp.1281-1289.
- ✓ Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (1998).The Kaplan-Meier method, *BMJ* **317** pp.1572
- ✓ Bland Martín J. The logrank. (2004) *BMJ*, **328(7447)** pp.1073
- ✓ Blommaert FA; van Dijk-Knijnenburg HCM, Dijt FJ; den Engelse L, Baan RA, Berends F; Fichtinger-Shepman AMJ (1995) Formation of DNA adducts by the drug carboplatin: different nucleotide sequence preferences in vitro and in cells, *Biochemistry* **34** pp. 8474-8480
- ✓ Brabec V & Kasparkova J (2002). Drug Resist, *Update* **5** pp.147
- ✓ Butz K; Denk C; Ullmann A; Scheffner M & Hoppe-Seyler F (2000). Induction of apoptosis in human papillomaviruspositive cancer cells by peptide aptamers targeting the viral E6 oncoprotein, *Proc Natl Acad Sci USA* **97** pp. 6693-6697

- ✓ Calvert AH; Newell DR; Gumbrell LA; O'Reilly S; Burnell M, Boxall FE; Siddik ZH; Judson IR; Gore ME & Wiltshaw E (1989). Carboplatin dosing: prospective evaluation of a simple formula based on renal function, *J Clin Oncol* **7** pp. 1748-56
- ✓ Casper ES; Gralla RJ & Golbey RA (1979). Proc. Amer. Assoc. Cancer Res and Amer. Soc. Clin. Oncol. **20** pp. 337
- ✓ Castellsagué X; Sanjosé S; Aguado T; Louis K; Bruni L; Muñoz J; Diaz M; Irwin K; Gacic M; Beauvais O; Albero G; Ferrer E; Byrne S & Bosch FX (2007). HPV and Cervical Cancer in the World, Report ([www.who/icoinformationcentreonhpvandcervicalcancer](http://www.who/icoinformationcentreonhpvandcervicalcancer))
- ✓ Castro KN; Van BC, Franken NAP & Haveman J (2003). Colour junctions as predictors of radiosensitivity: X-irradiation combined with gemcitabine in a lung carcinoma cell line. *J Cancer Res Clin Oncol* **129** pp.597-603.
- ✓ Castro KN; Van BC; Franken NAP & Havenman J (2004). Effects of gemcitabine on cell survival and chromosome aberrations after pulsed low dose-rate irradiation. *J Radiat Res* **45** pp.111-18.
- ✓ Chen SW; Liang JA; Hung YC; Yeh LS; Chang WC & Lin WC (2006). Concurrent weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for advanced cervical cancer: A control cohort comparison with radiation alone on treatment outcome and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **66** pp.1370-77.
- ✓ Chen Y; Zhao W; Han SK; Chiu L; Zhu L & Wu KN (2011). Rescue effects in radiobiology: Unirradiated bystander cells assist irradiated cells through intercellular signal feedback, *Mutation Research* **706** pp. 59-64.
- ✓ Chou T & Talalay P 1985. Quantitative analysis of dose-effect relationships: Combined effects of drugs or enzyme inhibition, *Adv. Enzyme Regul* pp. 22, 27-55.
- ✓ Collado M & Serrano M (2010). Senescence in tumours: Evidence from mice and humans, *Nature Reviews Cancer* **10** pp.51-57.
- ✓ Collis B & Collis SJ (2008). Low-dose hyper-radiosensitivity: past, present and future, *int J Radiat Oncol Biol Phys* **70** pp.1310-1318

- ✓ Croxtall B; Fawcett J; Hope EG & Stuart AM. (2002) *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **2** pp. 491.
- ✓ Cvitkovic E; Spaulding J; Bethune V; Martín J & Whitmore WF (1977). *Cancer*, **39** pp. 1357-61
- ✓ Dale R & Fernández CA (2005). The Radiobiology of Conventional Radiotherapy and Its Application to Radionuclide Therapy. *Cancer Biother Radiopharm*, **20(1)** pp.47-51
- ✓ Dawson BD & Trapp RG (2005). Bioestadística Médica, editorial manual moderno, **4** pp. 204-23.
- ✓ DeConti RC; Toftness BR; Lange RC & Creasey W (1973). *Cancer Res*, **33** pp. 1310-15
- ✓ DeVita H (2007). *Cancer. Principles and practice of oncology Review*. Edit. Lippincott Raven 3rd edition pp. 232-239
- ✓ DeVita VT; Hellman S & Rosenberrg's S (2007). *Cancer Principles & Practice of Oncology*, lippincott Williams & Wilkins 3rd ed. Philadelphia PA, USA pp.318-319
- ✓ DeVita VT; Hellman S & Rosenberg's (2011). *Cancer Principles & Practice of Oncology*, lippincott Williams & Wilkins 9th ed. Philadelphia PA, USA pp: 1581-1585
- ✓ Deasy JO; Mayo CS & Orton CG (2015). Treatment planning evaluation and optimization should be biologically and not dose/volume based, *Med. Phys.* **42**, pp. 2753-2756.
- ✓ Denk C; Butz K; Schneider A, Durst M, & Hoppe-Seyler F (2001). p53 mutations are rare events in recurrent cervical cancer. *J Mol Med* **79**.
- ✓ Douglas BG & Fowler JF (1976). The effect of multiple small doses of X-rays on skin reactions in the mouse and a basic interpretation, *Radiat Res* pp. 401-26.
- ✓ Dueñas GA; Cetina L; Mariscal I & de la Garza J (2003). Modern management of locally advanced cervical carcinoma. *Cancer Treat Rev* (**29**) pp. 389-399.
- ✓ Eastman A (1987). *Pharmacol. Therapeut*, pp. 34, 45.

- ✓ Egorin MJ, Van ED & Olman EA (1985). Prospective validation of a pharmacological based dosing scheme for cis diamminedichloroplatinum (II) analogue diamminecyclobutane dicarboxylatoplatinum. *Cancer Res.* **45** pp. 6502-6506
- ✓ Enderling H; Hahnfeldt P & Chaplain M (2010). Quantitative Modeling of Tumor Dynamics and Radiotherapy, *Acta Biotheor* 58 pp. 341–353
- ✓ Engen S & Lande R (1996). Population Dynamic Models Generating the Lognormal Species Abundance Distribution, *Math. Biosci.* 132 pp.169-183.
- ✓ Evans BD; Raju KS; Calvert AH; Harland SJ & Wiltshaw E (1983). Phase II study of JM8, a new platinum analog, in advanced ovarian carcinoma, *Cancer treat* pp. 67, 997.
- ✓ Farley JH; Hickey KW; Carlson JW; Rose GS; Kost ER & Harrison TA, (2003). Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advancedstage, but not early-stage, cervical carcinoma. *Cancer.* **97** pp. 2196-2202.
- ✓ Federic AG (1999). Tutorial: Survival Analysis-A Statistic For Clinical, Efficacy, and Theoretical Applications. *Journal of Speech, language, and Hearing Research.* Vol 42. pp: 432-447
- ✓ Ferreira-Rincón JA (2014). Efecto Bystander o del observador próximo y su relación con el sistema inmune: un modelo cinético sencillo. Trabajo de grado de maestría, UCV.
- ✓ Ferreira-Rincón JA & Martin-Landrove R (2015). Efecto Bystander y Mecanismos de Crecimiento Tumoral en Radiobiología: Algunos Aspectos de un Modelo Cinético, *Acta Cien. Venez.* **66(3)** pp.138-144.
- ✓ Ferreira-Rincón JA & Martin-Landrove R (2016). The Classical Bystander Effect in a Cell Culture Treated with Ionizing Radiation: Relation Between a Two-Step Nonlinear Kinetic Model and the Standard Linear-Quadratic Approach, *Acta Cien. Venez.*, a ser publicado.
- ✓ Fertil B; Dertinguer H; Courdi A & Malaisa E (1984). Mean Inactivation dose. A useful concept for intercomparison of human cell survival curves, *Radiat Res.* **99** pp. 73-84.

- ✓ Fowler JF; Harari PM; Leborgne F; & Leborgne JH (2003). Acute radiation reactions in oral and pharyngeal mucosa: tolerable levels in altered fractionation schedules. *Radiother Oncol*, **69(2)** pp. 161-168.
- ✓ Fowler JF (2010). A Review. 21 years of Biologically Effective Dose, *The British Journal of Radiology*, *Br J Radiol* **83(991)** pp. 554-568
- ✓ Franken NA; Arlene L; HPetra KHM; Rodermond PS; Johannes CLJ Stalpers L; Gerrit WB (2013). Cell survival and radiosensitisation: Modulation of the linear and quadratic parameters of the LQ model (Review). *International Journal of Oncology* **42**, pp.1501-1504.
- ✓ Frieboes HB; Edgerton ME & Fruehauf JP (2009). Prediction of drug response in breast cancer using integrative experimental/computational modeling, *Cancer Res* **69(10)** pp, 4484–4492
- ✓ Gasinska A; Fowler JF; Lind BK (2004). Influence of overall treatment time and radiobiological parameters on biologically effective doses in cervical cancer patients treated with radiation therapy alone. *Acta Oncol* **43** pp. 657-666.
- ✓ Gerhardt RT; Porras JP; Sevin BU; Petru E; Ramos R; Guerra I. & Averette H (1991). Characterization of in vitro chemosensitivity of preoperative human malignancies by ATP chemosensitivity analysis, *Am. J. Obstet. Gynecol.* **165** 245-55
- ✓ Goodwin EC & DiMaio D (2000). Repression of human papillomavirus oncogenes in HeLa cervical carcinoma cells causes the orderly reactivation of dormant tumor suppressor pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* pp.**97**
- ✓ Gorodetsky R; Levy-Agababa F; Mou X & Vexler AM (1998) Combination of cisplatin and radiation in cell culture: effecto duration of exposure to drug and timing of irradiation. *Int J Cancer* **75** pp. 635-642.
- ✓ Green J; Kirwan J & Tiemery J (2007). Concominant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix, *Cochrane Library* **4** pp.1-42
- ✓ Greene FL; Page DL & Flemming ID (2002). American Joint Committee on Cancer, in Cervix uterine: *AJCC cancer staging manual*, 6ta edition. Springer-Verlag New York pp: 259.

- ✓ Gormley, PE; Bull JM; Leroy A & Cysyk R (1979). Clin. Pharmacol. Ther. **25** pp: 351-357
- ✓ Gunderson L & Tepper J (2007). Clinical radiation oncology in *Handboock of evidence based radiation oncology*, 2nd ed. Churchill Livingstone Philadelphia pp. 853-64.
- ✓ Hall EJ & Bedford JS (1964). Dose Rate: Its Effect on the Survival of HeLa Cells Irradiated with Gamma Rays, *Radiation Research* **22**, pp. 305-315.
- ✓ Hall EJ (2003), *The Bystander Effect*, *Health Phys.* **85** pp. 31-35.
- ✓ Harland SJ; Newell DR; Siddik ZH; Chadwick R; Calvert H & Harrap KR (1984). Pharmacokinetics of cisdiammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum (II) in patients whit cancer. *Cancer Res* **44** pp. 1693
- ✓ Harrap KR (1985). Preclinical studies identifying carboplatin as a viable cisplatin alternative, **Suppl A** pp. 21-33.
- ✓ Hausen Z (2000) Papillomaviruses causing cancer: evasion from host cell control in early events in carcinogenesis, *J Natl Cancer Inst* **3(9)** pp. 690-698.
- ✓ Hopkins MP & Morley G (1991). A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix, *Obstet Gynecol* **77** pp. 912-17.
- ✓ Hietanen S; Lain S; Krausz E; Blattner C; & Lane DP (2000). Activation of p53 in cervical carcinoma cells by small molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* pp. 97
- ✓ Hu Y; Alexandre J; Lu W; Pelicano H; Huang P (2007). Novel action of paclitaxel against cancer cells: bystander effect mediated by reactive oxygen species. *Cancer Res* **67(35)** pp.12-17
- ✓ ICRU, (1985). International Commission on Radiation Units and Measurements "Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology". ICRU Report 38. Bethesda, Maryland, USA.
- ✓ Jones B; Dale RG; Deehan C; Hopkins KI; Morgan DAL (2001). The role of biologically effective dose (BED) in clinical oncology. *Clin Oncol* **13(2)** pp. 71-81.

- ✓ Koivusalo R; Krausz E; Ruotsalainen P; Helenius H & Hietanen S (2002). Chemoradiation of cervical cancer cells: targeting human papillomavirus E6 and p53 leads to either augmented or attenuated apoptosis depending on the platinum carrier ligand, *Cancer Res* **62** pp. 7364-71
- ✓ Koivusalo R; Krausz E; Helenius H & Hietanen S (2006). Chemotherapy Compounds in Cervical Cancer Cells Primed by Reconstitution of p53 Function after Short Interfering RNA Mediated Degradation of Human Papillomavirus 18 E6 mRNA: Opposite Effect of siRNA in Combination with Different Drugs, *Mol. Pharmacol.* **68** pp. 372-382.
- ✓ Kelland LR (2000). Preclinical perspectives on platinum resistance, *Drugs* **59(4)** pp. 37-8.
- ✓ Joiner M & van der Kogel A (2009). Basic Clinical Radiobiology, pp. 47-49.
- ✓ Joiner MC (1994). Induced Radioresistance: an overview and historical perspective *International Journal of Radiation Biology* **65(1)** pp. 79-84.
- ✓ L. G. LAJTHA and R. OLIVER, Some radiobiological considerations in radiotherapy. *Brit. J. Radiol* (1961). pp: 34, 252-257.
- ✓ Lea DE & Catcheside DG (1942). The mechanism of the induction by radiation of chromosome aberrations in *Tradescantia*, *J Genet* pp. 216-45.
- ✓ Lee PN; Forey BA & Coombs KJ (2012). Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer, *BMC Cancer* **12** pp.385
- ✓ Lee JH; Kang YS; Koh JW; Park SY; Kim BG; Lee ED; Lee KH, Park KB & Seo YL (1994). p53 gene mutation is rare in human cervical carcinomas with positive HPV sequences. *Int J Gynecol Cancer* **4** pp. 371–378.
- ✓ Levine DA; Barakat RR & Hoskins WJ (2003). Atlas of Procedures in Gynecologic Oncology, Informa Health Care pp: 20
- ✓ Liu W; Hillen T & Freedman HI (2007). A mathematical model for M-phase specific chemotherapy including the G<sub>0</sub>-phase and immunoresponse, *Math Biosci Eng* **4** pp. 239–559
- ✓ Lloyd R & Kelland NP (2000). Platinum-Based Drugs in Cancer Therapy- Google Books, *Humana Press* pp. 104-105.

- ✓ Loprevite M; Favoni RE; de Cupis A; Pirani P; Pietra G; Bruno S; Grossi F; Scolaro T. & Ardizzoni A (2001). Interaction between novel anticancer agents and radiation in non-small cell lung cancer cell lines. *Lung Cancer* **33** pp. 27-39.
- ✓ Lukka H; Hirte H; Fyles A; Thomas G; Elit L & Johnston M (2002) Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer a meta-analysis, *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **14** pp. 203-12
- ✓ Elkind MM & Sutton H (1960). Radiation response of mammalian cells grown in culture, Repair of X-ray damage in surviving Chinese Hamster cells, *Radiation Res* **13** pp. 556- 593.
- ✓ Manegold C, Zatloukal P, Krejcy K and Blatter J, 2000. Gemcitabine in non-small lung cancer (NSCLC). *Invest New Drugs* **18** pp. 29-42
- ✓ Marcu LG & Bezak E (2009). Radiobiological modeling of interplay between accelerated repopulation and altered fractionation schedules in head and neck cancer. *J Med Phys* 34(4):206–211
- ✓ Marín A; Martín M; Liñán O; Alvarenga F; López M; Fernández L; Büchser D; Cerezo L (2014). Bystander effects and radiotherapy. pp. 1-10.
- ✓ Marples B & Collis SJ (2008). Low-dose hyper-radiosensitivity: past, present, and future, *Int J Radiat Oncol. Biol. Phys.c* **70**, pp. 1310-1318.
- ✓ Marín A; Martín MLO; Alvarenga FLM; Fernández L; Büchser D; Cerezo L (2014). Bystander effects and radiotherapy, pp.1-10.
- ✓ Medina FE; Sánchez JL & Calderaro F (2011). Cáncer de Cuello Uterino, Consenso Nacional para el Diagnóstico y Tratamiento. *Revista Venezolana de Oncología*, volumen **2** pp. 102-129.
- ✓ Michael L; Ahmad M; Walter I; Kocha R; Dinniwell G & Rodrigues DD (2015). Abscopal Effects: Case Report and Emerging Opportunities.
- ✓ Morris M; Eifel PJ & Lu J (1999). Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer, *N Engl J Med* **340** pp. 1137-1143.

- ✓ Mose S; Class R; Weber H-W; Rahn A; Brady LW & Bötcher HD (2003). Radiation Enhancement by Gemcitabine-Mediated Cell Cycle Modulations, *Am. J. Clin. Oncol.* **26(1)** pp.60–69, 2003.
- ✓ Mose SM; Karapetian M; Juling-Pohlit B; Taborski M; Damrau U; Ramm A; Rahn HDB (2000). Radiation enhancement of gemcitabine in two human squamous cell carcinoma cell lines, *Anticancer Res.* **20** pp. 401–406.
- ✓ Nag S; Erickson B; Thomadsen B; Orton C; Demanes JD & Petereit D (2000). The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **48** pp. 201-211.
- ✓ Nath R (2007). Overview of Braquiterapy physics, Departament of Therapeutic Radiology, Yale University.
- ✓ Negrín LCG (2006). Aspectos epidemiológicos del cáncer en Venezuela, *Rev Venez Oncol.* **18(4)** pp. 269-281.
- ✓ Petit LMS; Sanghera L; Glaholm J; Wyatt RM & Hartley A (2014) Panoramic Radiobiological Modelling of the Contribution of Concomitant Chemotherapy to Biological Effective Dose in Squamous Cell Carcinoma, *Cancer and clinical oncology* **3(1)**
- ✓ Piersma SJ (2011). Immunosuppressive Tumor Microenvironment in Cervical Cancer Patients, *Cancer Microenviron.* **4(3)** pp. 361–375.
- ✓ Odar-Cederlöf I; Eriksson CG; Albertioni F; Ericsson F& Kjellstrand CM (1996). Assessment of total body water in hemodialysis patients by a single oral dose of antipyrine, *ASAIO J*, **42(4)** pp. 271-274.
- ✓ O'Dwyer PJ; Stevenson JP & Johnson SW (1999): Cisplatin. Chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug; Lippert, B., Eds; Wiley-VCH: Zurich pp. 31.
- ✓ Organización Panamericana de la Salud (2013). Cáncer en las Américas, Perfiles de País 2013. Washington, DC.
- ✓ Plataniotis AG & Roger GD (2009). Use Of The Concept Of Equivalent Biologically Effective Dose (Bed) To Quantify The Contribution Of Hyperthermia To Local Tumor Control In Radiohyperthermia Cervical

- Cancer Trials, And Comparison With Radiochemotherapy Results. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **73(5)** pp. 1538–44.
- ✓ Pearcey R; Brundage M; Drouin P; (2002). Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix, *J Clin Oncol* **20** pp. 966-972.
  - ✓ Plunkett W; Huang P & Gandhi V (1995). Preclinical characteristics of gemcitabine. *Anticancer Drugs* **6(6)** pp. 7-13.
  - ✓ Polin RA; Fox WW & Abman SH (2011). Fetal and Neonatal Physiology, pp. 1438, Elsevier, Amsterdam, Holanda.
  - ✓ Pötter R; Haie-Meder C & Van Limbergen E (2006). Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology, *Radiother Oncol* **78** pp.67-77.
  - ✓ Phillips RA & Tolmach LJ (1966). Repair of potentially lethal damage in X-irradiated HeLa cells, *Radiat Res* **29** pp. 413-432
  - ✓ Publicación OPS (2008). Estrategia y Plan de Acción Regionales sobre la Prevención y el Control del Cáncer Cervicouterino, CD48/6.
  - ✓ Puck TT & Marcus PL (1956). Action of X-Rays on Mammalian Cells Department of Biophysics, Florence R. Sabin Laboratories, University of Colorado Medical Center, Denver **pp.** 653-65.
  - ✓ Rabik CA & Dolan ME (2007). Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat, Rev* **33** pp. 9-23.
  - ✓ Rodriguez M; Bernd-Uwe S; James P; Hao N; Nguyen CP, Albert JS, Ossi RK; & Hervy EA (1994). Paclitaxel: A Radiation Sensitizer of Human Cervical Cancer Cells. Division de Gynecologic Oncology, University of Miami school of Medicine, Miami Florida pp. 165-169.
  - ✓ Rodier F & Campisi J (2010). Four faces of cellular senescence, *J. Cell Biol.* **192(4)** pp.547-556.

- ✓ Rose PG; Bundy BN & Watkin EB (1999). Concurrent cisplatin based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* **340** pp.1144-53.
- ✓ Rosenber B; Vancamp L; Krigas T (1961). *Nature*. pp. 205, 698
- ✓ Rosenber B; Vancamp L; Trosko, JE; Mansour JH. (1969) *Nature*. pp. 222, 385.
- ✓ Rowinsky EK; Cazenave LA & Donehower RC (1990). Taxol: A novel investigational antineoplastic agent, *J Natl cancer Inst.* **82** pp.1247-59.
- ✓ Roy SK; Zeb I; Kadakia J; Li D & Budoff MJ (2012). Body surface area is a predictor of coronary artery calcium, whereas body mass index is not, *Coron Artery Dis.* **23(2)** pp.113–117.
- ✓ Saikat D; Singh R; George D; Vijaykumar T & Subhashini J (2015). Radiobiological Response of Cervical Cancer Cell Line in Low Dose Region: Evidence of Low Dose Hypersensitivity (HRS) and Induced Radioresistance (IRR), *Journal List J Clin Diagn Res* **9(6)**
- ✓ Scalliet P; Goor C & Galdermans J (1998). Gemzar (gemcitabine) with thoracic radiotherapy - a phase II pilot study in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) (Abstract), *Proc ASCO* **17** pp. 499.
- ✓ Schwachöfer LHM; Crooijmans RPMA; Hoogenhout J; Kal HB & Theeuwes AGM (1991). Effectiveness in inhibition of recovery of cell survival by cisplatin and carboplatin: Influence of treat sequence, *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\*Physics* **20(6)** pp.1235-1241.
- ✓ Seiwert T; Salama J; & Vokes E (2007). The Concurrent Chemoradiation Paradigm General Principles, *Nature Clinical Practice Oncology* **4(2)** pp. 86-100
- ✓ Semenza GL (2003). Targeting HIF-1 for cancertherapy. *Nat Rev Cancer* **3** pp. 721–32
- ✓ Shankar S; Michael PM; Roger FM; Olga AM (2013). Abscopal effects of radiation therapy: A clinical review for the radiobiologist.

- ✓ Shewach DS; Hahn TM; Chang E; Hertel LW & Lawrence TS (1994) Metabolism of 2', 2'-difluoro-2'-deoxycytidine and radiation sensitization of human colon carcinoma cells. *Cancer Res* **54** pp.3218-3223.
- ✓ Shewach DS & Lawrence TS (1996). Radiosensitization of human solid tumor cell lines with gemcitabine. *Semin Oncol* 23 (Suppl 10): 65-71.
- ✓ Siddik ZH (2003) *Oncogene*, **22** pp. 7265
- ✓ Shao C; Lyng FM; Folkard M & Prise KM (2006). Calcium Fluxes Modulate the Radiation-Induced Bystander Responses in Targeted Glioma and Fibroblast Cells, *Rad. Res.* **166(3)** pp. 479-487.
- ✓ Sigel A & Sigel H (2004) *En: Metal Complexes in Tumor Diagnosis and as Anticancer Agents*, Marcel Dekker New York, Vol. 42.
- ✓ Sorenson CM & Eastman A (1988). *Cancer Res*, 48 pp. 6703
- ✓ Steel GG & Peckham MJ (1979). Exploitable mechanisms in combined radiotherapychemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **5** pp. 85–91
- ✓ Takaya M; Niibe Y; Tsunoda S; Jobo T; Imai M; Kotan S; Unno N & Hayakawa K (2007). Abscopal Effect of Radiation on Toruliform Para-aortic Lymph Node Metastases of Advanced Uterine Cervical Carcinoma – A Case Report, *Anticancer Res.* **27** pp.499-504.
- ✓ Thomadsen BR; (1999). *Achieving quality in brachytherapy. Medical Science Series. Primera edición ed. Informa Healthcare.*
- ✓ Thomson AJ (1979). The mechanism of action of antitumor platinum compounds, **22** pp. 71-133
- ✓ Van Putten JWG; Groen HJM; Smid K; Peters GJ & Kampinga HH (2001). End-joining deficiency and radiosensitization induced by gemcitabine. *Cancer Res* **61** pp. 1585-91.
- ✓ Vasilevskaya I & O'Dwyer PJ (2003) Role of Jun and Jun kinase in resistance of cancer cells to therapy. *Drug Resist Updates* 6 pp. 147-56
- ✓ Vera VR; Villegas M & Gómez M (2008). Braquiterapia de alta tasa de dosis en 2 fracciones de 9 Gy como alternativa terapéutica para cáncer de cuello

- uterino reporte preliminar con 3 años de seguimiento clínico, *Revista Venezolana de Oncología* **20** pp. 0798-82.
- ✓ Vermorken JB; van der Vijgh WJ; Klein I; Hart AA; Gall HE & Pinedo HM (1984). Pharmacokinetics of free and total platinum species after short-term infusion of cisplatin, *Cancer Treat Rep* **68(3)** pp. 505-13.
  - ✓ Vousden KH & Lu X (2002). Live or let die: the cell's response to p53. *Nat Rev Cancer* **2** pp. 594–04.
  - ✓ Wals A; Macias J; Dorado P (2009). Albireo Target, Hospital Regional Universitario de Carlos Haya de Málaga (España), Extraído de <http://www.albireotarget.com/>.
  - ✓ Wang Y; Boema M & Zhou D (2016). Ionizing Radiation-Induced Endothelial Cell Senescence and Cardiovascular Diseases, *Radiat. Res.* **186** pp.153-161.
  - ✓ Wang XW; Yeh H; Schaeffer L; Roy R; Moncollin V; Egly JM; Wang Z; Freidberg EC; Evans MK & Taffe BG (1996) p53 modulation of TFIIH-associated nucleotide excision repair activity. *Nat. Genet* **10** pp. 188–195
  - ✓ Wang D & Lippard SJ (2005). Cellular processing of platinum anticancer drugs, *Nature Reviews Drug Discovery* **4** pp. 307-20
  - ✓ Withers HR; Maciejewski B & Taylor JM (1988). Accelerated repopulation in head and neck cancer, *Front Radiat Ther Oncol* **22** pp. 105-10.
  - ✓ Widel M (2011). Intercellular Communication in Response to Radiation Induced Stress: Bystander Effects in Vitro and in Vivo and Their Possible Clinical Implications. In: Singh N, Ed., *Radioisotopes, INTECH, Rijeka*, pp.335-366.
  - ✓ Widel M (2016). Radiation Induced Bystander Effect: From *in Vitro* Studies to Clinical Application. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*, **5** pp.1-17.
  - ✓ Withers HR (1975). Four R's of radiotherapy, *Adv Radiat Biol* **5** pp. 241-247
  - ✓ Wong LC; Choo YC & Choy D (1989). Long-term follow-up of potentiation of radiotherapy by cis-platinum in advanced cervical cancer, *Gynecol Oncol* **35** pp.159-163

- ✓ Yang Shung-jun; Xiaoliang Z; Mingliang J; Hani A & Sameer R (2002). Unusual radiation response of gemcitabine-treated HeLa cells: reduced and enhanced survival, *Cancer Letters* **187** pp. 179–183
- ✓ Yildiz F; Perez R & Redpath JL (2000). Paclitaxel exposure time determines the nature of the interaction with radiation in HeLa cells: the role of apoptosis, *Eur. J. Cancer* **36** pp. 1426-1432.

## *Apéndice A*

# **Mecanismo Químico de los Compuestos de Platino en el Interior de la Célula**

El siguiente apéndice describe en detalle el mecanismo químico que usan los compuestos del platino una vez que entran en la célula y actúan como radiosensibilizadores.

Mecanismo de entrada de los compuestos del platino propuesto por (Croxtall, 2002).

Los fármacos de platino representan una clase única e importante de compuestos antitumorales. Solos o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, han tenido un impacto significativo en el tratamiento de una variedad de tumores sólidos durante casi 30 años.

El cisplatino y sus análogos reaccionan preferentemente en la posición N7 de la base del ADN conocida como guanina y residuos de adenina para formar una variedad de aductos monofuncionales y bifuncionales (Blommaert et al 1995). Un aducto es un complejo que se forma cuando un compuesto químico se une a una molécula biológica como ADN o proteínas, lo que resulta en un producto de reacción única que contiene todos los átomos de todos los componentes (Kelland 2000). La primera etapa de la reacción implica la formación de un aducto formado por la adición de una sola molécula de un compuesto o también llamados monoadductos.

Estos aductos pueden contribuir a la citotoxicidad del fármaco porque impiden los procesos celulares que requieren la separación de las dos cadenas de ADN, así

como de la replicación y la transcripción. La Fig. A.1 muestra los tipos de aductos y su capacidad de interacción entre el ADN y el cisplatino.

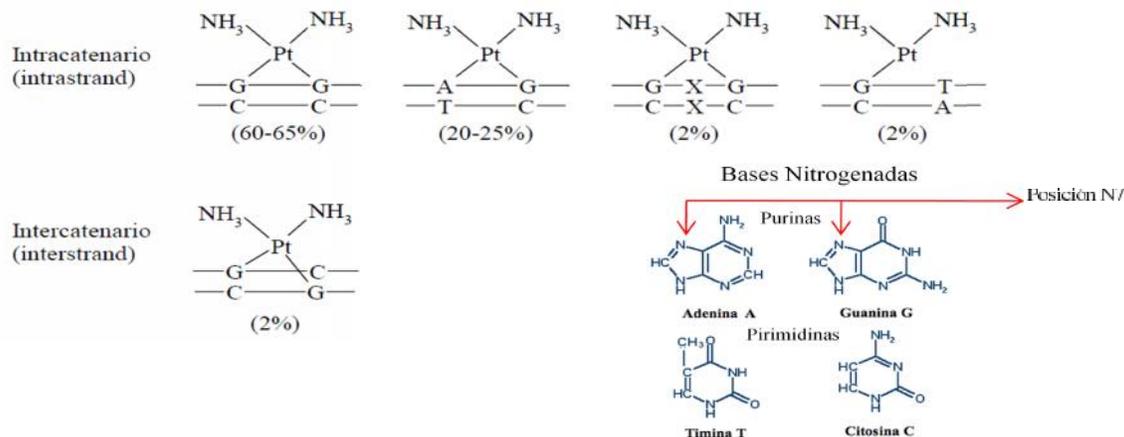


Fig A.1 Tipos de aductos del cisplatino con bases de ADN como son A (adenina) y G (guanina) (que son las que tienen purinas como bases nitrogenadas). Hay que recordar que la C (citosina) está siempre apareada con la G (guanina) y T (timina) lo está con la A (adenina). En la gráfica siempre se representa un segmento de la doble cadena (Imagen obtenida de Kelland 2000).

La capacidad del cisplatino de enlazarse al ADN y distorsionar su estructura sugiere que podría interferir con el funcionamiento normal de esta importante biomolécula. La replicación y transcripción del ADN son esenciales para la división celular y la producción de proteínas. Cualquier alteración de estos procesos podría dar lugar a citotoxicidad. Por estas razones los efectos de la platinación en las funciones del ADN han sido ampliamente investigados durante años con la intención de entender mejor la actividad biológica de este fármaco.

Los aductos con el ADN del tipo 1,2-intracatenario parecen ser los responsables en mayor medida de la acción citotóxica del cisplatino ya que estos representan entre el 80-90% de las lesiones totales. Por razones geométricas, este tipo de aductos no pueden ser formados por el transplatino, lo cual podría explicar la ineficacia clínica de este isómero.

El cisplatino se administra por vía intravenosa, una vez en el suero sanguíneo parte de éste es absorbido por algunas proteínas sobre todo las que tienen grupos tioles. Un grupo tiol es un compuesto que contiene un grupo funcional formado por un átomo de azufre y un átomo de hidrogeno (-SH) y un ejemplo sería la cisteína.

Aunque todavía no se comprende del todo el mecanismo de entrada y salida del cisplatino en la célula, se piensa que el cisplatino que no es retenido por las proteínas entra en las células del tumor por difusión a través de la membrana celular y en ocasiones por transporte activo gracias a la proteína transportadora de cobre CTR1 (Wang et Lippard 2005).

La alta concentración de cloruros en la sangre ( 100 mM) impide el intercambio de los grupos salientes de los complejos del platino con moléculas de agua. En el citoplasma la concentración de cloruros es muy baja ( 3 mM) permitiendo la sustitución de ligandos salientes, donde uno de los átomos de cloro del cisplatino se reemplaza por una molécula de agua, formando el catión  $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2\text{Cl}]^+$  y haciendo que al estar cargado positivamente no pueda salir de la célula (ver Fig. A.2).

Este catión es el que reacciona con una de las bases del ADN, formando un aducto con dicha molécula. El platino se enlaza fácilmente a las bases nitrogenadas del ADN que poseen pares de electrones libres; sobre todo al nitrógeno en posición 7 de la guanina, debido a su gran nucleofilia o tendencia a atraer hacia sí mismo la carga positiva de esta especie deficiente en electrones. El cisplatino se une entre ambas hélices de la cadena del ADN, formando aductos Adenina-Guanina o Guanina-Guanina. Estas uniones hacen que la cadena de ADN se distorsione, dicha distorsión puede ser reconocida por una o más proteínas unidas a la cadena de ADN. Estas proteínas son las encargadas de iniciar la reparación del ADN dañado o causar apoptosis (Kelland, 2000).

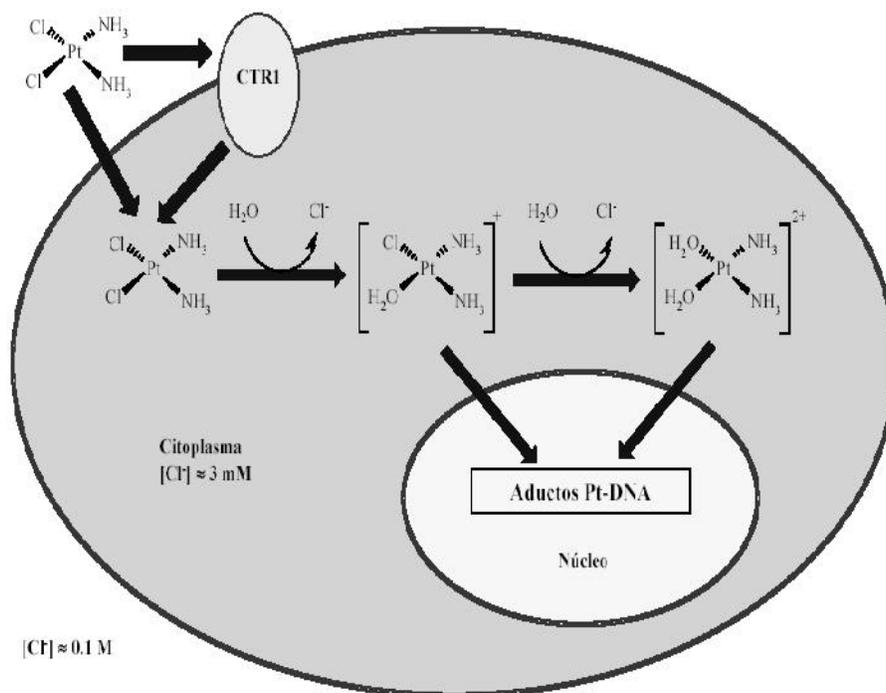


Fig A.2 Comportamiento y mecanismo de reacción del cisplatino antes de su unión al ADN propuesto por (Croxtall 2002)

Las especies  $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2\text{Cl}]^+$  y  $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NH}_3)_2]^{2+}$  del cisplatino son más reactivas que la forma neutra  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ , este hecho hace que estas especies puedan reaccionar con muchos nucleófilos endógenos tales como: metalotioneína, metionina y proteínas.

Un nucleófilo es un anión o moléculas que tienen pares de electrones no compartidos y pueden cederlos a átomos deficientes de electrones.

La metalotioneína es una proteína compuesta de 70 aminoácidos y 7 átomos de zinc. Una de sus funciones más importantes en el cuerpo es la protección contra metales pesados. Por esta razón altas concentraciones de esta proteína están presentes en la membrana de la mucosa intestinal, donde sirve como agente de unión de metales pesados a través del intercambio de zinc por mercurio, plomo, platino, y aluminio. Por otra parte, la metionina es un aminoácido esencial en la

síntesis de cualquier proteína, y actúa como intermediario en la biosíntesis de la cisteína, carnitina, taurina, lecitina y otros fosfolípidos (Wang 1996).

Una vez que entra el cisplatino en la célula éste se hace potencialmente más vulnerable a su inactivación citoplasmática por distintos componentes celulares. El cisplatino, que consigue llegar a unirse de forma covalente con el ADN del núcleo, produce en un primer paso aductos monofuncionales con la posición N7 de las purinas, originando en un segundo paso lesiones bifuncionales, principalmente de tipo 1,2-intracatenarias. (Blommaert et al 1995, Brabec 2002, Sigel 2004, Wang et Lippard 2005).

La formación de aductos Pt-ADN producirá daños en la doble hélice, tales como inhibición de la replicación y transcripción. Sin embargo, aunque el cisplatino afecta a la replicación del ADN, no existe una correlación directa entre la citotoxicidad y la inhibición de la síntesis de ADN (Wang et Lippard 2005).

Los aductos que se forman en la reacción entre el carboplatino y el ADN en cultivos celulares son esencialmente los mismos que los de cisplatino; sin embargo, se requieren concentraciones más altas de carboplatino (de 20 a 40 veces) para obtener el total de los niveles de aducto de ADN de platino equivalentes al cisplatino debido a su menor tasa de hidrolisis (Blommaert et al 1995).

La nefrotoxicidad y la neurotoxicidad del cisplatino casi provocó su abandono, hasta que (Cvitkovic et al 1977) mostraron que estos efectos podrían ser mejorados, en parte por una prehidratación agresiva del paciente, la cual reavivó el interés en su uso clínico. Actualmente, el cisplatino se considera curativo en el caso de cáncer testicular y prolonga significativamente la supervivencia en el cáncer de ovario cuando se usa en combinación con otros regímenes. El fármaco también tiene beneficio terapéutico demostrado en cáncer de cabeza y cuello, vejiga, pulmón y cuello uterino (O'Dwyer et al 1999). La toxicidad del cisplatino dio

la motivación para la búsqueda de análogos menos tóxicos y de tratamientos más eficaces que eviten efectos secundarios, especialmente náuseas y vómitos (Cvitkovic et al 1977, Hayes 1977). Más tarde el carboplatino fue sintetizado y representó mejoras ya que es un fármaco que trabaja con un mecanismo químico similar, pero con mejores propiedades bioquímicas que no producirían efectos secundarios tan severos. La idea fundamental es que con menos efectos secundarios, se pueden administrar dosis más altas y el control sobre el tejido neoplásico puede incrementarse.

El carboplatino difiere químicamente del cisplatino por ser una molécula más grande, con un ligando bidentado de dicarboxilato como grupo exterior en vez de los ligandos de cloro. La figura A.3 muestra la estructura química del cisplatino y carboplatino.

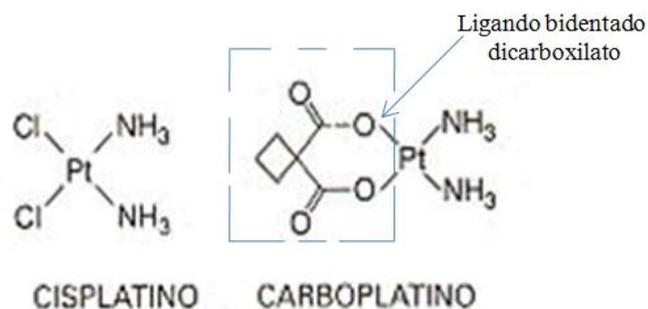


Fig. A.3 Estructura química del cisplatino y carboplatino (Extraído de De vita 2007).

Esto disminuye la degradación metabólica y reduce la velocidad de formación de subproductos tóxicos y con frecuencia es usado como componente de regímenes de combinación en quimioterapia. Lo mismo sucede con otros agentes de quimioterapia como son los taxoles (paclitaxel) y la gemcitabina (gemzar). Hay muchas ventajas en el ataque a enfermedades neoplásicas a través del uso de múltiples técnicas. Los fármacos pueden atacar a las células cancerosas en diferentes fases del ciclo reproductivo y estas combinaciones permiten a los oncólogos trabajar limitando los efectos secundarios.

## Apéndice B

### Distribución Log Normal

La distribución log normal para las constantes de tiempo viene dada por

$$f(t) = \frac{1}{\sqrt{2f}t} \exp\left[-\frac{(\ln t - \mu)^2}{2t^2}\right] \quad (\text{B.1})$$

Podemos verificar que está normalizada a través del cálculo de la integral, para lo cual introducimos el cambio  $y = \ln t$  o  $t = \exp(y)$

$$\int_0^{\infty} \frac{dt}{\sqrt{2f}t} \exp\left[-\frac{(\ln t - \mu)^2}{2t^2}\right] = \frac{1}{\sqrt{2f}} \int_{-\infty}^{\infty} dy \exp\left[-\frac{(y - \mu)^2}{2}\right] = 1 \quad (\text{B.2})$$

Vamos a continuación a encontrar el valor de la moda. Para ello derivamos la función dada en la Ec. (B.1) y la tomamos nula

$$\left. \frac{d f(t)}{dt} \right|_{t=t_M} = -\frac{1}{\sqrt{2f}t_M^2} \exp\left[-\frac{(\ln t_M - \mu)^2}{2t_M^2}\right] \left[1 + \frac{\ln t_M - \mu}{t_M^2}\right] = 0 \quad (\text{B.3})$$

Entonces a partir de la Ec. (B.3) vemos que se anula solamente para

$$1 + \frac{\ln t_M - \mu}{t_M^2} = 0 \quad \text{o} \quad \ln t_M = \mu - t_M^2 \quad (\text{B.4})$$

y por lo tanto la moda es  $t_M = \exp(\mu - t_M^2)$ . Para encontrar el ancho a media altura FHW consideramos la mitad del valor de  $f(t_M)$ , es decir

$$\frac{1}{2} f(t_M) = \frac{1}{2\sqrt{2f}t} \exp\left(-\mu + \frac{t^2}{2}\right) = \frac{1}{\sqrt{2f}t_{\pm}} \exp\left[-\frac{(\ln t_{\pm} - \mu)^2}{2t_{\pm}^2}\right] \quad (\text{B.5})$$

Empleando la Ec. (B.5) llegamos a

$$t_{\pm} = \exp\left[-\frac{(\ln t_{\pm} - \mu)^2}{2t_{\pm}^2} + \mu - \frac{t_{\pm}^2}{2} + \ln 2\right] \quad (\text{B.6})$$

Que puede simplificarse en tres pasos sucesivos como

$$\ln t_{\pm} = -\frac{(\ln t_{\pm} - \mu)^2}{2t_{\pm}^2} + \mu - \frac{t_{\pm}^2}{2} + \ln 2 \quad (\text{B.7})$$

$$-2\tau^2 \ln \xi_{\pm} = (\ln \xi_{\pm} - \tilde{\tau})^2 - 2\tau^2 \tilde{\tau} + \tau^4 - 2\tau^2 \ln 2 \quad (\text{B.8})$$

$$0 = \ln^2 \xi_{\pm} - 2(\tilde{\tau} - \tau^2) \ln \xi_{\pm} + (\tilde{\tau} - \tau^2)^2 - 2\tau^2 \ln 2 \quad (\text{B.9})$$

La Ec. (B.9) es una ecuación de segundo grado que tiene como raíces

$$\ln \xi_{\pm} = \tilde{\tau} - \tau^2 \pm \sqrt{2\ln 2} \tau \quad (\text{B.10})$$

O de manera equivalente

$$\xi_{\pm} = \exp(\tilde{\tau} - \tau^2 \pm \sqrt{2\ln 2} \tau) \quad (\text{B.11})$$

Y por lo tanto el ancho a media altura corresponde a

$$FWH = \xi_+ - \xi_- = 2\exp(\tilde{\tau} - \tau^2) \sinh(\sqrt{2\ln 2} \tau) \quad (\text{B.12})$$

Tomando los valores de la ventana de constantes de tiempo,  $\xi_-$  y  $\xi_+$  reportados en la literatura, podemos obtener el valor de los parámetros  $\tilde{\tau}$  y  $\tau$  para la correspondiente distribución log normal empleando la Ec. (B.10). Entonces vemos que

$$\ln \xi_+ - \ln \xi_- = \ln \frac{\xi_+}{\xi_-} = 2\sqrt{2\ln 2} \tau \quad \Rightarrow \quad \tau = \frac{1}{2\sqrt{2\ln 2}} \ln \frac{\xi_+}{\xi_-} \quad (\text{B.13})$$

Empleando la Ecs. (B.10) y (B.13) se calcula  $\tilde{\tau}$ .

A continuación podemos encontrar el valor esperado para una función que siga una ley de potencia en  $\xi$ , es decir queremos obtener

$$\langle \xi^r \rangle \equiv \int_0^{\infty} \frac{\xi^{r-1} d\xi}{\sqrt{2f}\tau} \exp\left[-\frac{(\ln \xi - \tilde{\tau})^2}{2\tau^2}\right] \quad (\text{B.14})$$

Si hacemos el cambio  $y = \ln \xi$  lo anterior se convierte en

$$\begin{aligned}
\langle \}^r \rangle &= \frac{1}{\sqrt{2f\ddagger}} \int_{-\infty}^{\infty} dy \exp \left[ -\frac{(y-\sim)^2}{2\ddagger^2} + ry \right] = \frac{1}{\sqrt{2f\ddagger}} \int_{-\infty}^{\infty} dy \exp \left[ -\frac{(y-\sim)^2 - 2\ddagger^2 ry}{2\ddagger^2} \right] \\
&= \frac{1}{\sqrt{2f\ddagger}} \int_{-\infty}^{\infty} dy \exp \left[ -\frac{y^2 - 2(\sim + r\ddagger^2)y + \sim^2 - (\sim + r\ddagger^2)^2 + (\sim + r\ddagger^2)^2}{2\ddagger^2} \right] \\
&= \frac{1}{\sqrt{2f\ddagger}} \int_{-\infty}^{\infty} dy \exp \left[ -\frac{(y - \sim - r\ddagger^2)^2 + \sim^2 - (\sim + r\ddagger^2)^2}{2\ddagger^2} \right] \tag{B.15} \\
&= \frac{1}{\sqrt{2f\ddagger}} \int_{-\infty}^{\infty} dy \exp \left[ -\frac{(y - \sim - r\ddagger^2)^2 - 2\ddagger^2 r\sim - r^2\ddagger^4}{2\ddagger^2} \right] \\
&= \frac{1}{\sqrt{2f\ddagger}} \int_{-\infty}^{\infty} dy \exp \left[ -\frac{(y - \sim - r\ddagger^2)^2}{2\ddagger^2} + r\sim + \frac{r^2\ddagger^2}{2} \right] = \exp \left( r\sim + \frac{r^2\ddagger^2}{2} \right)
\end{aligned}$$

## *Apéndice C*

# **Reseña Histórica, Antecedentes y Orígenes del Concepto de Dosis Biológica Efectiva (BED, Biological Effective Dose)**

## **C.1 Reseña Histórica. Antecedentes**

**(Fowler 2010)** Es un artículo de revisión que muestra la información más relevante publicada desde 1989 por The British Journal of Radiology, que resume 21 años de dosis biológica efectiva (BED) basado en la supervivencia celular lineal-cuadrática en radiobiología y su objetivo para indicar cuantitativamente el efecto biológico de cualquier tratamiento de radioterapia, tomando en consideración cambios en la dosis por fracción o tasa de dosis, la dosis total y el tiempo total como un nuevo factor.

El autor hace mención que en los últimos años la mayoría de los resultados clínicos aceptables han sido reportados usando BED, el cual a veces es confundido con “dosis biológicamente equivalente”, que es un concepto completamente diferente. Con el pasar del tiempo, la naturaleza de curvatura continua de la función lineal cuadrática ha sido cuestionada, pero BED ha trabajado bien para la comparación de tratamientos en muchas modalidades, incluyendo algunas con grandes fracciones.

Dos importantes mejoras ocurrieron en la fórmula BED. La Primera, en 1999, cuando la radiación de alta transferencia lineal de energía (LET, linear energy transfer) fue incluida; la segunda en 2003 cuando se propusieron los parámetros de tiempo de tolerancia para la mucositis en fase aguda. Los tiempos totales óptimos podrían entonces ser correlacionados para optimizar la BED del tumor y

muerte celular en el tejido normal. Esto ocurre solamente cuando ambos BED, tanto tempranos y tardíos van a tener restricciones en su uso que solapan.

Nuevos métodos de entrega de dosis (radioterapia de intensidad modulada, (IMRT, modulated radiation therapy, radioterapia corporal estereotáctica, protones, tomoterapia, arco de entrega rápido y cyberknife) utilizan unas pocas fracciones de alta dosis y obviamente se oponen a los esquemas de fraccionamiento bien conocidos. El parámetro BED es usado actualmente para estudios de aumento de dosis, radioquimioterapia, braquiterapia, haces de partículas de alto LET, terapia con radionucleídos, y para cuantificar cualquier tratamiento que use radiación ionizante.

El Dr. Ellis (Ellis F.1969) había introducido el concepto de dosis nominal estándar (NSD, nominal standard dose) como un concepto muy necesario, distinto a la dosis física, debido a que la dosis sola obviamente fallaba en representar el efecto sobre los tejidos biológicos si se entrega una en vez de 30 fracciones diarias, o a una diferente tasa de dosis o calidad de radiación. El parámetro NSD era sólo para los tejidos normales; para esa fecha, la repoblación ya había sido descubierta en los tumores en ratas y ratones, pero se creía que no se producía en tumores humanos durante la irradiación continua “diaria”. Esta creencia permaneció por casi una década. En ese mismo año el Dr. Maurice Tubiana (Tubiana, 1969) demostró que la contribución principal del BED era justamente añadir de manera muy sencilla un factor de tiempo total de tratamiento a la ecuación lineal cuadrática del efecto asociado a la muerte celular  $E$ , el cual viene dado por  $E = -\ln S = rd + sd^2$  y que ha sido empleado regularmente, aunque no universalmente, en radioterapia desde 1980.

En 1989 se publicó un artículo que introdujo el término BED como una expresión basada en el modelo lineal cuadrático (LQ) con la inclusión de un factor de tiempo total de tratamiento para remplazar la NSD del Dr. Frank Ellis (1969) y las tablas del factor de dosis-tiempo (TFD, time-dose factor) de (Orton y Ellis 1973).

Es importante señalar que aun cuando la Ec. (C.1) fue presentada por Fowler (Fowler 1989) ella fue desarrollada gracias al aporte de muchos cinetistas celulares y radiobiólogos (Withers 1982, Eddie Barendsen 1962, Thames 1983, Douglas y Michael 1976, Travis y Tucker 1976, Van Der Geijn 1976), quienes sugirieron un término de sustracción para tomar en cuenta la repoblación en la expresión, es decir:

$$BED = nd(1 + d/[r/s]) - \ln 2(T - T_k)/rT_p \quad (C.1)$$

donde  $n$  es el número de fracciones de dosis  $d$  en Gy que son dadas en un tiempo total de  $T$  días y la repoblación del tumor no comienza hasta el día  $T_k$  (demora de la repoblación) y se le conoce como kick-off time o comienzo de la repoblación retardada durante la irradiación fraccionada. El tiempo  $T_p$  es el que toma duplicar la población y los parámetros  $r$  y  $s$  corresponden al modelo lineal-cuadrático o LQ.

Desde 1989, se han producido tres grandes cambios en la formulación del BED. El primero fue el levantamiento gradual de las restricciones en la tolerancia de complicaciones tardías, EQD<sub>3/2</sub> (dosis equivalente como fracciones de 2 Gy para  $r/s = 3$  Gy conocidos también como NTD), (NTD, normalized total dose).

Aproximadamente de 66 a 70 Gy en cabeza y cuello H&N (H&N, head and neck) y en células no pequeñas de cáncer de pulmón (NSCLC, non-small-cell lung cancer), tumores de repoblación rápida y de aproximadamente 64 a 78 Gy EQD<sub>3/2</sub> en radioterapia de próstata con limitaciones de volumen definido.

Todo esto se ha logrado con el uso del concepto BED con resultados clínicos aceptables. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT, Intensity modulated radiation therapy) y la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT, stereotactic body radiation therapy) están actualmente proporcionando nuevos valores de restricciones de dosis.

La fórmula BED también se ha usado para predecir los efectos sobre los tumores y los cambios en el fraccionamiento con notable acuerdo a través de una amplia gama de programas desarrollados internacionalmente.

El segundo cambio fue la propagación del BED fuera de su uso obvio en los estudios de planificación de haces externos de rayos-X para pasar a evaluar las dosis de radiación equivalente en otras modalidades de tratamiento a partir de la radioterapia de alto LET, la braquiterapia con alta y baja tasa de dosis, radioquimioterapia y la duración de tratamientos paliativos.

El tercer cambio ocurrió en 2003, cuando se propusieron los parámetros de tiempo de tolerancia de la mucositis en fase aguda que ya mencionamos antes.

Con el pasar de los años son evidentes las múltiples ventajas que posee el BED permitiendo realmente explicar y comparar los resultados de diferentes esquemas de radioterapia después de su uso clínico e incluso antes en la fase previa de ensayos clínicos.

Un aspecto importante del BED es que permite evitar sobredosis accidentales para complicaciones tardías. Esto radica en que los efectos de dosis que llevan a complicaciones tardías no dependen de tiempo total sino de la fracción si los intervalos entre las fracciones superan las 6 horas.

La dosis biológica efectiva (DBE) es un concepto derivado del modelo lineal-cuadrático en el que se aplican a la dosis física absorbida, los parámetros de este modelo.

## **C.2 Orígenes de la Fórmula BED**

Una respuesta LQ para los efectos de la radiación no es nueva en radiobiología (Lea 1942), pero no había sido demostrado que era aplicable a la radioterapia fraccionada hasta que (Douglas and Fowler 1976) lo hicieron en 1976, con experimentos de multifracciones en la piel de las patas de ratones inmovilizados cómodamente sin anestesia. Usaron el LQ para analizar los datos en vez de los modelos principales generalmente multiblancos o modelos multigolpe de muerte celular. Ellos debatieron sobre la forma final de las curvas de supervivencia de células de mamíferos con el mismo rechazo de la predicción multigolpe de pendiente cero, a muy pequeñas dosis lo que obviamente no podía ser cierto.

Uno de los líderes en cultivos celulares en el momento fue el Dr. GW (Eddie) Barendsen en Rijswijk en los Países Bajos, fue muy respetado pero cuando él obtuvo las curvas de supervivencia celular de mamífero in vitro en 1962, que parecía ser LQ hasta una fracción de  $10^{-4}$  in vitro. Él no tuvo credibilidad (ya que después de todo era originalmente un físico). Tales curvas estaban más relacionadas con las fases del ciclo celular por el modelo biofísico “letal/potencialmente letal” de (Curtis et al 1986) 24 años más tarde.

En 1980 (Withers et al 1982) habían descubierto, con una idea intuitiva, que la principal diferencia entre los tejidos de mamíferos que responden precozmente y de rápido recambio y los tejidos de lentamente proliferación que responden tardíamente estaba en la pendiente de sus respuesta a los cambios en la dosis por fracción.

En vez de graficar las curvas de dosis-respuesta como efecto contra el incremento en el número de fracción, él la graficó como la disminución de la dosis por fracción, que es la misma forma que el aumento del número de fracción descendente, y después la diferencia era evidente. Nadie fue más visionario que Rod Withers y sus colegas en Houston, Howard Támesis y Lester Peters. Ellos encontraron una explicación lista al efecto de la pendiente por un cambio en la relación de curvatura inicial a la pendiente de la dosis más alta de las curvas de supervivencia

celular más relevantes; lo cual significa un cambio en la relación  $r/s$  de la curva de supervivencia celular LQ.

Esta importante diferencia entre el daño de radiación al tejido normal agudo y tardío fue rápidamente aceptada por la comunidad de oncología de radiación, ya que esta diferencia era lógica.

El modelo LQ estaba siendo ampliamente utilizado para planificar mejores programas de fraccionamiento a mediados de la década de 1980. El Dr. Eddie Barendsen dio el mayor paso en la formulación de la utilidad del algoritmo LQ en 1982. Aquí fue cuando "el genio salió de la botella". Por esto, el autor basó el actual concepto BED sobre su concepto definido de una dosis de tolerancia extrapolado, como aquella dosis que, si es administrada en dosis infinitamente pequeñas por fracción o en tasa de dosis infinitamente baja, daría el mismo logaritmo de muerte celular (LCK, Log cell Kill) como el esquema considerado. "La ETD (ETD, extrapolated tolerance dose) pronto fue renombrado "dosis de respuesta extrapolada" (ERD, extrapolated response dose) cuando se comprendió que se aplicaba a todos los tipos de efectos biológicos y no solamente a tejidos de normal tolerancia.

El ERD todavía se utiliza, sobre todo por los científicos holandeses, como lo más apropiado. Estos utilizan la forma más simple de algoritmo LQ para calcular LCK,  $E = rd + sd^2$ .

Otra gran contribución de Eddie Barendsen en 1982 fue elegir dividir  $E$  entre  $r$  en vez de  $s$  para definir una cantidad (proporcional a LCK) que tenía unas dimensiones de dosis en lugar de la dosis al cuadrado.

La fórmula LQ en el momento fue criticada, "porque no tenía un factor de tiempo", aunque era de gran utilidad para los esquemas de tiempos globales similares, y para todas las preguntas de complicaciones tardías, porque ellas dependen poco

del tiempo total de tratamiento. Sin embargo, el apego al viejo concepto de curva de supervivencia multiblanco no murió fácilmente, especialmente en los EE.UU. Cuando el autor se mudó al Laboratorio Gray Wisconsin en 1988, cada residente de radiación oncológica parecía tener un pequeño libro de tablas NSD-TDF (factores de dosis tiempo de Orton y Ellis) en el bolsillo de su bata, aunque para 1983 la descripción LQ de Log la muerte celular había sido utilizado para señalar la superioridad de dar dos fracciones al día sobre una fracción al día en esquemas de radioterapia.

Los cinetistas celulares y radiobiólogos cuyas intuiciones contribuyeron directamente a la derivación de la ecuación (1.1) incluido Rod Withers, Eddie Barendsen, Howard Thames, y Barry Michael, más Liz Travis y Sue Tucker y Jan van der Geijn, quienes sugirieron el término sustracción para repoblación; sin olvidar Julie Denekamp y Fiona Stewart (por ser escépticas hacia cualquier ecuación de la biología, así fuesen sencillas). El autor describe este fondo precursor así que la derivación de la ecuación de BED puede ser vista claramente dependiente de muchos colaboradores previos, por lo que este añadió un tercer componente tiempo, fuera de los cuatro.

## *Apéndice D*

# **Métodos Estadísticos No Paramétricos usados en cálculo del Análisis de Supervivencia**

## **D.1 Método Kaplan Meier**

(Gruber 1999), publicó un tutorial estadístico sencillo sobre análisis de supervivencia, el cual proporciona una revisión general con respecto al manejo de métodos para cálculos de análisis de supervivencia, y aplicaciones teóricas dirigidas a la parte clínica. Este material fue desarrollado para evitar algunas confusiones comunes presentes en algunos métodos estadísticos y es oportuno para el estudio de tratamientos eficaces y eficientes.

Los enfoques básicos para análisis de supervivencia son: no paramétricos, semiparamétricos y paramétricos. En los modelos de enfoques no paramétricos y paramétricos el tiempo es tomado para un resultado y/o evento que se produzca. Los modelos semiparamétricos, o también conocidos como los proporcionales modelos al azar o los modelos de regresión Cox, es una regresión que combina modelos paramétricos y no paramétricos, son utilizados a menudo, en situaciones en las que el modelo no paramétrico no pueden funcionar totalmente bien.

Los métodos estadísticos más usados son los no paramétricos, así las curvas de supervivencia se producen usando uno de los dos métodos, el análisis actuarial o el método del límite de producto de Kaplan-Meier (KM).

El análisis actuarial requiere que todos los participantes en un estudio sean observados en mismo tiempo, divide los tiempos en intervalos y calcula la supervivencia en cada intervalo, por lo que el análisis actuarial reporta

aproximaciones debido a que agrupa los tiempos de supervivencia en intervalos. En comparación al procedimiento de Kaplan-Meier donde da proporciones exactas de supervivencia, ya que usa tiempos de supervivencia precisos.

Para el propósito de nuestro trabajo resulta conveniente usar el método de Kaplan Meier la observación de cada paciente se inicia al diagnóstico (tiempo= 0) y continúa hasta la muerte, o hasta que el tiempo de seguimiento se interrumpe. Cuando el tiempo de seguimiento termina antes de producirse la muerte o antes de completarse el periodo de observación, se habla de paciente censurado. El acontecimiento estudiado o suceso, debe estar perfectamente definido, este evento está casi siempre asociado a la muerte del paciente pero no tiene que ser así. Si consideramos una muerte no relacionada a la enfermedad introduciremos un sesgo de información. Un paciente que muera por una causa que no está vinculada al evento de interés debe ser considerado como censurado (Dawson and Trapp 2005).

El método de límites de Kaplan-Meier, por lo común denominado curva Kaplan-Meier, puede implicar menos cálculos que el método actuarial, principalmente porque se estima la supervivencia en cada tiempo en que fallece el paciente, de forma que se ignoran los abandonos. Este procedimiento aporta proporciones exactas ya que utiliza tiempos exactos de supervivencia.

Proporciona un estimador  $S(t)$ , llamado estimador producto límite de Kaplan-Meier, para una muestra de una población de tamaño  $N$ ,  $t_1 \leq t_2 \leq t_3 \dots t_N$  donde se supone que los eventos observados en el tiempo son dispuestos en un orden creciente. Entonces, para cada  $t_i$  se define  $d_i$ , como el número de muertes en el momento  $t_i$  y  $n_i$ , el número de sujetos en riesgo justo antes de  $t_i$ . De no haber censura,  $n_i$  es el número de supervivientes inmediatamente antes del momento  $t_i$ .

Con censura es el número de supervivientes menos el número de casos censurados: sólo se observan los pacientes vivos que no se han caído del estudio en el momento en que ocurre una muerte.

La Ec. (D.1) muestra el estimador KM que se utilizará para calcular la sobrevida cada vez que un paciente experimenta un evento, generando así las probabilidades en cada momento.

$$S(t) = \prod_{t_i < t} \frac{ni - di}{ni} \quad (D.1)$$

La probabilidad de sobrevida se calcula multiplicando la sobrevida en el momento anterior por la tasa de sobrevida en dicho momento.

## D.2 Método de Logrank

La prueba Logrank es un método muy usado para comparar la sobrevida de grupos, que incluye todo el período de seguimiento y no la sobrevida en un punto arbitrario de las curvas. Tiene como ventaja que no requiere del investigador conozca nada sobre el comportamiento o la forma de las curvas o de la distribución de las mismas. Éste método tiene como hipótesis nula que no hay diferencias entre las poblaciones para que ocurra un evento (sobrevida) en ningún momento del seguimiento.

El análisis es basado en el tiempo de los eventos (muerte) de cada grupo que se comparan con el número esperado de eventos como si no hubiera diferencias entre los grupos, los cálculos se repiten cada vez que ocurra una muerte. Si un dato es censurado se cuenta como con riesgo de muerte hasta el día en que está censurado pero no de allí en adelante (tal y como se maneja en las curvas de Kaplan-Meier), (Bland 1998)

Con el propósito de explicar cómo se aplica el método de Logrank Martín (Martín et al 2004) desarrollaron un artículo donde por medio de un ejemplo comparó la supervivencia entre 2 grupos de pacientes con astrocitoma y glioblastoma denotados como grupo 1 y 2 respectivamente.

Grupo 1: Muertos a las 6, 13, 21, 30, 31\*, 37, 38, 47\*, 49, 50, 63, 79, 80\*, 82\*, 82\*, 86, 96, 149\*, 202, 219 semanas.

Grupo 2: Muertos a los 10, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 24, 24, 25, 28, 30, 33, 34\*, 35, 37, 40, 40, 40\*, 46, 48, 70\*, 76, 81, 82, 91, 112, 181 semanas.

Los valores que poseen asteriscos significan que el dato está censurado, es decir, que se perdieron para el seguimiento en esa semana pero estaban con vida en ese momento).

El análisis se basa en los tiempos de los eventos (denotados aquí como muertes). Para cada momento se calcula el número observado de muertes en cada grupo y el número esperado si en realidad no hubo diferencia entre los grupos.

La primera muerte fue en la semana 6, cuando murió un paciente en el grupo 1. Al inicio de esta semana, había 51 pacientes vivos en total, por lo que el riesgo de muerte en esta semana fue de  $1/51$ .

Hubo 20 pacientes en el grupo 1, por lo que, si la hipótesis nula era verdadera, el número esperado de muertes en el grupo 1 es  $20 \times 1/51 = 0,39$ . Del mismo modo, en el grupo 2 el número esperado de muertes es  $31 \times 1/51 = 0,61$ . El segundo evento ocurrió en la semana 10, cuando hubo dos muertes. Había ahora 19 y 31 pacientes en riesgo (vivos) en los dos grupos, uno de los cuales murió en la semana 6, por lo que la probabilidad de muerte en la semana 10 fue de  $2/50$ .

El número esperado de muertes fue  $19 \times 2/50 = 0,76$  y  $31 \times 2/50 = 1,24$  respectivamente. Los cálculos se repiten cada vez que ocurre un evento. Si un dato es censurado se considera que ese individuo está en riesgo de morir en la

semana de la censura, pero no en las semanas subsiguientes. Esta forma de manejar observaciones censuradas es la misma usada en la construcción de la curva de supervivencia de Kaplan-Meier, (Bland et al, 1998).

El número total de muertes esperadas fue de 22,48 en el grupo 1 y 19,52 en el grupo 2 y el número observado de muertes fue de 14 y 28. Seguidamente se usó la prueba de la hipótesis nula de Chi-cuadrado  $\chi^2$ .

La prueba de Chi-cuadrado  $\chi^2$  es una prueba de hipótesis que compara la distribución observada de los datos con una distribución esperada de éstos.

La prueba  $\chi^2$  se considera una prueba no paramétrica que mide la discrepancia entre una distribución observada y otra teórica (ajuste), indicando en qué medida las diferencias existentes entre ambas, de haberlas, se deben al azar en el contraste de hipótesis. También se utiliza para probar la independencia de dos variables entre sí, mediante la presentación de los datos en tablas de contingencia, (Altman1991).

$$\chi^2 = \sum_i \frac{(O_i - E_i)^2}{E} \quad (D.2)$$

Donde  $O$  y  $E$  son los eventos observados y esperados en cada grupo. Al realizar los cálculos nos queda:

$$\chi^2 = \sum_i \frac{(14 - 22,48)^2}{22,48} + \frac{(28 - 19,52)^2}{19,52} = 6,88$$

Los grados de libertad son el número de grupos menos uno, es decir,  $2 - 1 = 1$ . De una tabla de la distribución  $\chi^2$  se obtiene  $P < 0.01$ , en éste sentido, la diferencia entre los grupos es estadísticamente significativa.

La prueba asume lo mismo que el método usado para construir las curvas de Kaplan-Meier: que la censura NO está relacionada con el pronóstico, que la probabilidad de sobrevivida es igual en pacientes incorporados temprano o tarde en el estudio, y que los eventos ocurrieron en los tiempos especificados.

La prueba logrank tiende a encontrar diferencias cuando las curvas son consistentes en el tiempo y tienden a no encontrar diferencias cuando las curvas se cruzan. Éste artículo recomienda que siempre se elaboren las curvas y el uso de un software para el cálculo del estadístico. La prueba logrank es una prueba de significancia pura y no ofrece ninguna información sobre la magnitud de las diferencias entre los grupos o un intervalo de confianza.

Si se requiere determinar el grado de concordancia entre dos distribuciones de probabilidad entre sí y ver si se trata o no de una misma distribución se puede recurrir a la prueba de Kolmogorov-Smirnov. (Bland 2004)

### D.3 Método Kolmogorov-Smirnov

Es una prueba no paramétrica que determina la bondad de ajuste que permite medir el grado de concordancia entre dos distribuciones de probabilidad entre sí y cuya hipótesis a contrastar es la siguiente:

$H_0$ : Los datos analizados siguen una distribución M.

$H_1$ : Los datos analizados no siguen una distribución M.

Donde:  $x_i$  es el  $i$ -ésimo valor observado en la muestra (cuyos valores se han ordenado previamente de menor a mayor).

$\hat{F}_n(x_i)$  es un estimador de la probabilidad de observar valores menores o iguales que  $x_i$ .

$F_0(x)$  es la probabilidad de observar valores menores o iguales que  $x_i$  cuando  $H_0$  es cierta.

Así pues,  $D$  es la mayor diferencia absoluta observada entre la frecuencia acumulada observada  $\hat{F}_n(x)$  y la frecuencia acumulada teórica  $F_0(x)$ , obtenida a partir de la distribución de probabilidad que se especifica como hipótesis nula.

Si los valores observados  $\widehat{F}_n(x)$  son similares a los esperados  $F_0(x)$ , el valor de  $D$  será pequeño. Cuanto mayor sea la discrepancia entre la distribución empírica  $\widehat{F}_n(x)$  y la distribución teórica, mayor será el valor de  $D$ .

Por tanto, el criterio para la toma de la decisión entre las dos hipótesis será de la forma: Si  $D \leq D_\alpha$  se acepta  $H_0$  y si  $D > D_\alpha$  se rechaza  $H_0$

El valor de  $D_\alpha$  se elige de manera tal que:

$P(\text{Rechazar } H_0/H_0 \text{ es cierta}) = P(D > D_\alpha / \text{los datos siguen distribución } M) = \alpha$

Siendo  $\alpha$  el nivel de significación del contraste

Para el cálculo práctico del estadístico  $D$  deben obtenerse

$$D^+ = \max_{1 \leq i \leq n} \left\{ \frac{i}{n} - F_0(x_i) \right\}, \quad D^- = \max_{1 \leq i \leq n} \left\{ F_0(x_i) - \frac{i-1}{n} \right\}$$

Y a partir de estos valores:

$$D = \max\{D^+, D^-\}$$

Y a su vez, el valor de  $D_\alpha$  depende del tipo de distribución a probar y se encuentra tabulado. En general es de la forma:

$$D_\alpha = \frac{c_\alpha}{k(n)} \quad (\text{D.3})$$

Donde  $c_\alpha$  y  $k(n)$  se encuentran tabulados.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov (KS) para dos muestras.

Supongamos que una primera muestra  $X_1, \dots, X_m$  de tamaño  $m$  tiene distribución con c.d.f.  $F(x)$  y el segundo grupo  $Y_1, \dots, Y_n$  de tamaño  $n$  tiene distribución con c.d.f.  $G(x)$  y queremos probar

$$H_0: F = G \quad \text{vs.} \quad H_1: F \neq G$$

Si  $F_m(x)$  y  $G_n(x)$  son correspondientes c.d.f.s empíricos entonces la estadística

$$D_{mn} = \left( \frac{mn}{m+n} \right)^{1/2} \sup_x |F_m(x) - G_n(x)|$$

Ejemplo: Consideremos una muestra de tamaño 10:

0.58, 0.42, 0.52, 0.33, 0.43, 0.23, 0.58, 0.76, 0.53, 0.64

y probemos la hipótesis de que la distribución de la muestra es uniforme en  $[0, 1]$  ejemplo  $H_0: F(x) = F_0(x) = x$ . La figura 1 muestra el c.d.f.  $F_0$  y empírica c.d.f.  $F_n(x)$ . al Calcular  $D_n$  observamos que la mayor diferencia entre  $F_0(x)$  y  $F_n(x)$  se logra ya sea antes o después de uno de los saltos, es decir:

$$\sup_{0 \leq x \leq 1} |F_n(x) - F(x)| = \max_{1 \leq i \leq n} \left\{ \begin{array}{l} |F_n(X_i^-) - F(X_i)| \\ |F_n(X_i) - F(X_i)| \end{array} \right\} \begin{array}{l} - \text{antes del salto} \\ - \text{después del salto} \end{array}$$

Escribiendo estas diferencias para nuestros datos, obtenemos:

Antes del salto

$$\begin{array}{l} |0 - 0.23| \\ |0.1 - 0.33| \\ |0.2 - 0.42| \\ |0.3 - 0.43| \end{array}$$

después del salto

$$\begin{array}{l} |0.1 - 0.23| \\ |0.2 - 0.33| \\ |0.3 - 0.42| \\ |0.4 - 0.43| \end{array}$$

El mayor valor se alcanzará en  $|0.9 - 0.64| = 0.26$  y, por tanto,

$$D_n = \sqrt{n} \sup_{0 \leq x \leq 1} |F_n(x) - x| = \sqrt{10} \times 0.26 = 0.82$$

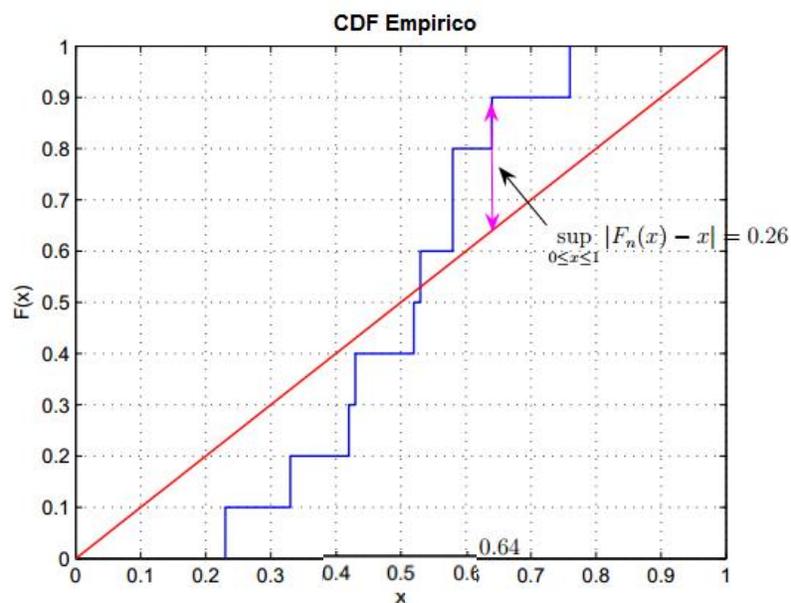


Fig.D.1.  $F_0$  y  $F_n$  en el ejemplo.

Si tomamos el nivel de significación  $\alpha = 0,05$  y usamos la aproximación KS del Teorema 2 para encontrar el umbral  $c$ :

$$1 - H(c) = 0.05 \quad \Leftrightarrow \quad c = 1.35$$

entonces según la prueba KS

$$\delta = \begin{cases} H_1 : D_n \leq 1.35 \\ H_2 : D_n > 1.35 \end{cases}$$

aceptamos la hipótesis nula  $H_0$  donde  $D_n = 0.82 < c = 1.35$

Sin embargo, sólo tenemos  $n = 10$  observaciones por lo que la aproximación del teorema 2 podría ser inexacto. Podemos usar las tablas estadísticas avanzadas para encontrar la distribución de  $D_n$  para  $N = 10$