



FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS

DEPARTAMENTO DE FÍSICA NUCLEAR

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**Estudio de modelos empíricos de
eficiencia radiobiológica (RBE) para
haces de protones clínicos**

Almudena Patricia Martínez Cedillo

Dirigido por:

Daniel Sánchez-Parcerisa

Agradecimientos

A mis padres y hermana, por su apoyo incondicional, por dejarme siempre la libertad de decidir, por ayudarme siempre que lo he necesitado, por sus palabras de aliento, por sus buenos ánimos, por creer siempre en mí, por haberme visto caer y haberme ayudado a levantarme más fuerte tantas veces.

A Borja, por su paciencia infinita a mi mal humor, a mi estrés y por sacarme siempre esa sonrisa y darme esa calma que tantas veces no sé encontrar yo sola.

A Alba, por sus palabras sinceras y de ánimo, por su ternura y su confianza depositada sobre mí, por creer siempre que lo iba a conseguir.

A todos mis amigos, no puedo nombraros, por aguantarme en los malos momentos y alegraros conmigo en los buenos.

Abstract

Hadrontherapy employs proton or light-ion beams, instead of photon or electron beams, to deposit potentially lethal doses in tumoral tissues. Due to the different physical properties of each radiation type, not all of them cause the same biological effect at the same dose level. Therefore, the concept of RBE or Radiobiological Effectiveness was coined, expressing how lethal is a certain type of radiation with respect to a reference radiation type, usually low-energy photons, under controlled conditions (cell line, survival level, etc.).

While the RBE of light-ion beams such as ^{12}C follows a very complex dependency with several factors, making it necessary for clinical treatments to use well-established radiobiological models for RBE, proton RBE is always approximated in clinical practice to a constant value of 1.1, this is, treatments assume by default that proton dose is 10% more lethal than low-energy photon dose. This hypothesis neglects the experimental evidence that proton RBE increases indeed with proton linear energy transfer (LET), with variations within the treatment field and an increase in RBE towards low-energy areas of the beam.

This present work tries to assess this dependency of RBE with the LET, the radiosensitivity of the cell line and the amount of dose used. In the last years, several empirical models have been developed by fitting certain equations to clonogenic cell survival data. In first place, we tried to determine the uncertainty intervals of two of these models, along with its sensitivity to the choice of biological data used to derive them. And secondly, we developed a new RBE model without an explicit dependency on LET. The model depends instead on the beam quality Q , defined as $Q=Z^2/E$, the inverse specific energy multiplied by the atomic number squared. This model can improve the accuracy of the proton RBE description by incorporating data from heavier ions such as Helium, Carbon and Neon.

Resumen

La hadronterapia utiliza haces de protones o iones ligeros, en lugar de fotones o electrones, para suministrar dosis potencialmente letales en el tejido tumoral. Debido a las diferentes propiedades físicas de las distintas radiaciones, a igualdad de dosis, no todas ellas provocan los mismos efectos biológicos en tejidos animales o en cultivos celulares. Por ello se define el concepto de eficiencia radiobiológica, o RBE, que determina la letalidad de una determinada radiación respecto a otra de referencia (generalmente fotones de baja energía), bajo unas condiciones determinadas.

Si bien el RBE de los iones más pesados que los protones sigue una dependencia muy compleja con un buen número de factores, haciendo imprescindible utilizar modelos de RBE para realizar tratamientos clínicos, el RBE de los protones puede aproximarse (y así se hace clínicamente) a un valor constante de 1.1, esto es, se asume que los protones son un 10% más letales que la radiación equivalente de fotones de baja energía. Esta hipótesis ignora la evidencia experimental que sugiere que el RBE varía a lo largo del campo de tratamiento, aumentando con la transferencia de energía lineal (LET) de los protones, es decir, aumentando a medida que decrece la energía del haz.

En el presente trabajo se desea comprobar esa dependencia de la RBE con la LET, la radiosensibilidad de las diferentes líneas celulares y la dosis utilizada. En los últimos años se han desarrollado varios modelos empíricos, derivados de ensayos clonogénicos, que permiten estimar el RBE a partir de ciertos parámetros conocidos. En primer lugar, comprobamos dos de esos modelos propuestos para evaluar sus intervalos de incertidumbre y su sensibilidad a los datos biológicos empleados para su derivación.

En segundo lugar, se estudia un modelo cuya dependencia no sea respecto a la LET, sino respecto a la calidad de haz, Q , definida como $Q=Z^2/E$, la inversa de la energía específica del haz multiplicada por el cuadrado de su número atómico. Este modelo permitiría mejorar la descripción de la RBE para protones empleando datos de estudios de irradiación con otros iones, en este caso Helio, Carbono y Neón.

Índice

Agradecimientos.....	i
Abstract.....	iii
Resumen	v
Índice de figuras	ix
Índice de tablas	xi
1. Introducción.....	1
1.1. Protonterapia	1
1.2. Radiobiología en protonterapia.....	4
1.2.1. Modelo lineal-cuadrático (LQ).....	4
1.2.2. Estudios clonogénicos de respuesta a la dosis.....	6
1.2.3. Concepto de RBE, LET y modelos físicos	8
1.2.4. Modelos empíricos	15
1.3. Objetivos.....	21
2. Metodología.....	22
3. Resultados y discusión	28
3.1. Ajuste de datos experimentales al modelo LQ	28
3.2. Reproducción de los modelos empíricos existentes:.....	31
<i>Wedenberg</i>	31
<i>McNamara</i>	34
3.3. Obtención de un modelo de RBE a partir del factor Q.....	38
4. Conclusiones.....	43
5. Anexo	44
Lista de Acrónimos.....	44
6. Referencias	45

Índice de figuras

FIGURA 1. Curvas de penetración de protones, fotones, electrones y neutrones (Brosed & Lizuain, 2012)	2
FIGURA 2. Rango en función de la energía para protones e iones de carbono en agua (Sánchez-Parcerisa, 2012)	3
FIGURA 3. A. Curva de supervivencia donde se ve otra componente lineal cuya pendiente es inferior a la del segundo tramo. B. En este caso, para 8 Gy, $\alpha D/\beta D^2=1$ (Portero, 2002).....	5
FIGURA 4. Curva de supervivencia celular frente a la dosis (Aoki-Nakano et al., 2014). 8	
FIGURA 5. Curva de dosis-respuesta para fotones (línea sólida) y para protones (línea discontinua). Se indica la RBE a dos niveles de efecto (Paganetti, 2014).	9
FIGURA 6. Variación de la RBE con la LET y con el tipo de haz.....	10
FIGURA 7. Método esquemático empleado para determinar la RBE en el centro del SOBP para la situación clínica (Kanai et al., 1999).	12
FIGURA 8. Dosis en función de la profundidad para dos $(\alpha/\beta)_\gamma$, y una dosis de protones de 2 Gy. Tres modelos diferentes predicen el RBE: McNamara (línea azul sólida), Carabe (línea verde discontinua) y Wedenberg (línea punteada rosa) (McNamara et al., 2015).....	20
FIGURA 9. Dispersión del parámetro α del modelo LQ respecto a la calidad del haz, Q.	21
FIGURA 10. Representación de las curvas de supervivencia con dos ajustes diferentes. A: Ajuste tomando el logaritmo de la supervivencia. B: Ajuste sin tomar el logaritmo. 23	
FIGURA 11. Curvas de supervivencia y sus respectivos ajustes pesados para diferentes exponentes.	24
FIGURA 12. Representación de las curvas de LET frente a E para los cuatro iones. A. Datos tabulados (NIST e ICRU). B. Datos experimentales (Kase et al., 2006).....	26
FIGURA 13. Curvas de supervivencia para cada línea celular y su correspondiente ajuste al modelo LQ.....	30
FIGURA 14 (CONT.). Curvas de supervivencia para cada línea celular y su correspondiente ajuste al modelo LQ	31
FIGURA 15. Representación gráfica de la RBE en función de la LET y el cociente $(\alpha/\beta)_\gamma$ y su respectivo ajuste $q = 0.31 \pm 0.11$	32
FIGURA 16. Representación gráfica del RBE en función de $(\alpha/\beta)_\gamma$ para determinados valores de la dosis y la LET.....	32
FIGURA 17. RBE (para isoefecto a 2Gy de protones) en función de la LET para las diferentes líneas celulares. El color indica el valor del ratio $(\alpha/\beta)_\gamma$	33
FIGURA 18. Dispersión del parámetro α para protones en función de la LET, los colores representan las diferentes líneas celulares.	33
FIGURA 19. RBE en función de la LET para el modelo de Wedenberg original y el obtenido en este trabajo para un isoefecto de 2 Gy de protones y una radiosensibilidad de 3 Gy.	34

FIGURA 20. Representación gráfica de la RBE en función de la LET y el ratio $(\alpha/\beta)_\gamma$ con su respectivo ajuste mediante el modelo de McNamara para 2 y 8 Gy.....	35
FIGURA 21. RBE en función de la LET para el modelo de McNamara original y el obtenido en este trabajo para un isoefecto de 2 Gy de protones y una radiosensibilidad de 3 Gy.	36
FIGURA 22. RBE en función de la LET para las diferentes líneas celulares. El color indica el valor del ratio $(\alpha/\beta)_\gamma$	36
FIGURA 23. A: Comparación de curvas de ambos modelos obtenidos. B: Comparación de las curvas con los datos experimentales.	37
FIGURA 24. A: Componente α en función de la LET para los distintos iones y su correspondiente regresión lineal. B: Componente α en función del factor Q para los distintos iones y su correspondiente regresión lineal. Además del ajuste global.....	39
FIGURA 25. A. Curvas Q-LET de todos los iones. B. Curva Q-LET solo de protones..	39
FIGURA 26. Ajuste potencial de la LET en función de la Q para los valores de protones tabulados de PSTAR.....	40
FIGURA 27. Curvas comparativas de RBE en función de Q con su incertidumbre. La primera para el modelo de Wedenberg. La segunda para el de McNamara. La tercera comparando los tres modelos experimentales.	42

Índice de tablas

TABLA 1. Líneas celulares, LET y comparación ratio α/β para dos ajustes.	28
TABLA 2. Líneas celulares, LET y ratio α/β empleadas para Wedenberg.	29
TABLA 3. Valores de los parámetros del ajuste potencial y su bondad para los diferentes iones.	41

1. Introducción

1.1. Protonterapia

La protonterapia se trata de un tipo de radioterapia externa en la que se emplean haces de protones en lugar de fotones o electrones, es decir, los empleados en la radioterapia convencional.

La historia de la hadronterapia se remonta a 1946, cuando el físico estadounidense Robert Wilson propuso el uso de protones para la terapia contra el cáncer (Wilson, 1946). El primer tratamiento de pacientes humanos con haces de protones fue llevado a cabo por Tobias, Lawrence y otros en el ciclotrón de 184 pulgadas en el laboratorio Lawrence Berkeley de la Universidad de California (LBL) a mediados de los años 50. Trataron la glándula pituitaria de un paciente utilizando técnicas que detuvieron el pico de Bragg en el tumor hipofisario (Tobias et al., 1958).

Los protones son producidos en ciclotrones o sincrotrones donde se transporta hidrógeno para obtener protones y electrones. Mediante un campo eléctrico, los electrones son captados por un ánodo y los protones se redirigen para ser acelerados dentro de un campo electromagnético hasta la energía requerida para el tratamiento. Una vez salen del acelerador, se transportan hasta el paciente con un sistema de líneas horizontales fijas (el paciente se desplaza en función de las incidencias del haz requeridas), o bien con un sistema de brazo isocéntrico o *gantry* (análogo al de los aceleradores lineales de electrones), permitiendo la irradiación del paciente acostado desde cualquier ángulo arbitrario. En protonterapia se emplean, típicamente, energías entre los 90 y los 230 MeV según la profundidad del tumor, salvo para tumores oculares, donde se emplean haces en torno a 80 MeV, con un rango en agua de aproximadamente 4 cm.

La radiación se ve atenuada al atravesar un cuerpo debido a la interacción de las partículas del haz con los átomos del blanco. La desaceleración debida a las colisiones causa una pérdida de energía del haz que se deposita en el blanco. Esa transferencia de energía libera electrones que depositan su energía cinética en el medio (Lozares et al., 2009).

En la radioterapia convencional se emplean rayos gamma, rayos X y electrones. Por lo tanto, la hadronterapia reúne los tratamientos llevados a cabo con protones y neutrones e “iones pesados” (Helio, Oxígeno, Carbono, Neón y Argón). En radioterapia, contrariamente a la lógica en física nuclear, se denomina *ion pesado* a cualquier isótopo con masa mayor a un protón, es decir, cualquier elemento más pesado que el Hidrógeno. La terapia con protones se estudia como una alternativa a las desventajas de la radioterapia clásica.

En la FIGURA 1 se pueden observar las curvas de penetración para haces de diferentes partículas. La curva para haces de fotones tiene una forma de decrecimiento aproximadamente exponencial, por lo que el tratamiento con este tipo de radiación es más susceptible de irradiar tejidos sanos situados distalmente al volumen objetivo, y debe planificarse irradiando desde un alto número de ángulos para minimizar la dosis en tejidos sanos. Para electrones, en cambio, la curva presenta un “hombro” con una dosis prácticamente homogénea para después decaer casi linealmente.

Los protones, por el contrario, se desaceleran paulatinamente, depositando muy poca cantidad de energía hasta llegar a un máximo, conocido como pico de Bragg, donde se deposita una cantidad mucho mayor de energía en una zona muy localizada que viene determinada por la energía inicial del haz. En la FIGURA 1 se puede apreciar una gran acumulación de dosis en el pico de Bragg y la caída brusca inmediatamente después, observándose cómo las distribuciones de dosis en profundidad para fotones y protones son radicalmente distintas. Esta característica provoca que los tejidos proximales a la zona a tratar se vean poco afectados por la radiación y que los distales a ella apenas reciban radiación, lo que permite una precisión en los tratamientos mucho mayor que para la terapia con fotones.

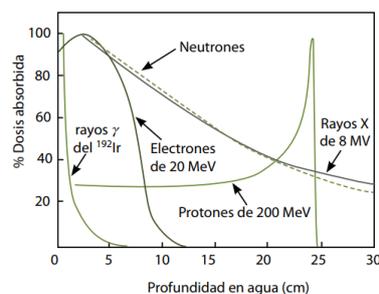


FIGURA 1. Curvas de penetración para protones, fotones, electrones y neutrones (Brosed & Lizuain, 2012)

Como se observa en la **FIGURA 2**, se puede extraer una relación potencial entre los rangos y las energías iniciales de los haces, obteniéndose profundidades de penetración de hasta 40 cm con energías de unos 250 MeV para haces de protones y hasta 500 MeV/u para haces de iones de carbono (Sánchez-Parcerisa, 2012).

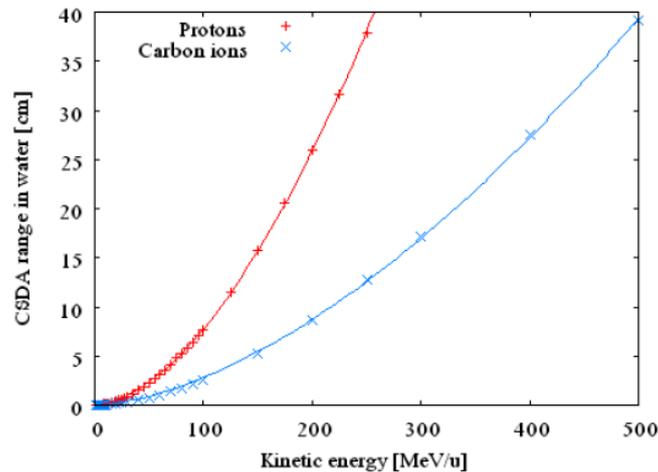


FIGURA 2. Rango en función de la energía para protones e iones de carbono en agua (Sánchez-Parcerisa, 2012)

El fin último de la radioterapia es matar las células tumorales mediante el uso de radiaciones ionizantes, intentando minimizar sus efectos secundarios. Al aumentar la dosis total absorbida, la muerte celular es más probable y más cuantiosa, pero este aumento tiene un límite superior debido al riesgo de dañar el tejido sano adyacente. Para ello se comenzó a emplear el fraccionamiento de dosis, que permite a las células sanas la reparación de daños en el ADN.

El modelo radiobiológico clásico tiene en cuenta varios factores de respuesta a la irradiación, éstos se provocan tras dañar el ADN y son conocidos como las 4 R de la radiobiología: Reparación, Redistribución, Reoxigenación y Repoblación. Para que el tejido sano se recupere y las células reparen las lesiones subletales, es necesario esperar un intervalo de tiempo entre fracciones, lo que también permite que se regeneren las células tumorales. De hecho, cerca de un tercio de la irradiación en cada fracción es para destruir el porcentaje de células tumorales regenerado desde la fracción anterior. Gracias al diagnóstico por imagen y a la dosimetría tridimensional se ha ido perfeccionando la irradiación de los tumores.

Los casos donde es especialmente ventajosa la terapia con protones son en el tratamiento de tumores cercanos a órganos críticos. La protonterapia permite proteger estos órganos aunque aumente la dosis recibida por el tumor. Al proteger al máximo los tejidos sanos circundantes, es útil en meningiomas y tumores pediátricos. Existe un tercer grupo de tumores objeto de estudios dosimétricos teóricos, es el caso de los tumores cerebrales en adultos, los tumores cerebrales raros en niños, los cánceres de vías aerodigestivas superiores, de esófago, de próstata, de recto, de cuello y de útero.

Las complicaciones provocadas por la terapia con protones no son más frecuentes que con fotones, aunque con dosis de irradiación más altas. Otra opción clínica con propiedades similares a los protones son las partículas pesadas como iones de carbono que, además, ofrecen una mayor eficacia biológica en ciertos tumores, como se explica más detalladamente en el apartado sobre RBE en la página 8.

Si el ADN es expuesto a dosis locales muy elevadas, las lesiones se adicionan y el sistema es incapaz de repararlas todas. Debido a la gran capacidad de ionización de los iones de carbono, se produce una mayor densidad de electrones secundarios que causa el daño irreparable. Por el contrario, la ionización de los protones es más dispersa, por eso la RBE de los protones es cercana a 1 y la de los iones de carbono varía entre 2 y 5 (Lozares et al., 2009).

1.2. Radiobiología en protonterapia

1.2.1. Modelo lineal-cuadrático (LQ)

En 1956, Puck y Marcus (Puck & Marcus, 1956) determinaron la supervivencia de células humanas en cultivo, expresando los resultados en forma de curvas de supervivencia celular en función de la dosis. Desde entonces, forman parte de la base experimental sobre la que se han desarrollado muchos conocimientos de radiobiología. En ellas se representan las fracciones de supervivencia, resultado de irradiar una población celular con diferentes dosis (Portero, 2002).

Por lo tanto, se puede escribir la supervivencia celular, S , en función de la dosis recibida D , mediante la conocida expresión LQ o modelo lineal-cuadrático:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad [1]$$

La muerte celular puede provocarse de dos maneras. Una de ellas es dañando directamente la cadena de ADN y la otra es actuando sobre la molécula de agua que forma radicales libres que dañan el ADN. La relación entre ambos daños se establece con la relación alfa-beta (α/β), siendo estos los coeficientes del modelo LQ. En la FIGURA 3 se puede observar la curva de supervivencia con dos pendientes diferenciadas.

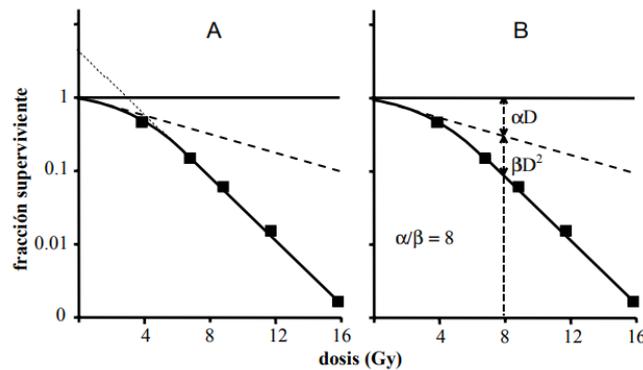


FIGURA 3. A. Curva de supervivencia donde se ve otra componente lineal cuya pendiente es inferior a la del segundo tramo. B. En este caso, para 8 Gy, $\alpha D/\beta D^2=1$ (Portero, 2002).

La componente α corresponde al daño directo, no reparable, y es proporcional a la dosis. La componente β correspondería a la muerte celular indirecta, la muerte causada por la adición de daños subletales provocados sobre ella que ya no es posible reparar, y es proporcional al cuadrado de la dosis. Al aumentar la dosis, los mecanismos de reparación se saturan y se vuelve imposible reparar todos los daños.

Por ende, el efecto biológico viene dado por la siguiente expresión:

$$-\ln S = \alpha D + \beta D^2 \quad [2]$$

Si duplicamos una dosis, el efecto lineal (dado por la muerte directa sobre la célula) se duplica, mientras que el efecto cuadrático aumenta cuatro veces más.

Este modelo presenta ventajas tales como la simplicidad matemática y un buen ajuste a los datos observados en el rango de 2 Gy a 8 Gy. Pero la principal ventaja viene dada por el cociente α/β que puede calcularse experimentalmente a partir de ensayos

clonogénicos (ver sección 1.2.2) y la respuesta de los tejidos puede predecirse gracias a este parámetro, lo que permite clasificar las células del organismo en:

Relaciones α/β altas (en torno a 10 Gy):

- Tejidos con baja capacidad de reparación celular.
- Domina a bajas dosis.
- A dosis mayores, domina la muerte celular por acumulación de daño.
- Característico de tumores y reacciones agudas.
- La mayoría de los tumores tienen relaciones α/β altas.

Relaciones α/β bajas (en torno a 3 Gy):

- Tejidos con mejor capacidad de reparación de daño subletal.
- Importante a dosis bajas.
- Característico de reacciones tardías.

Recientemente, Vassiliev, Grosshans y Mohan (2017) han propuesto un nuevo formalismo para calcular los parámetros α y β de este modelo. La principal ventaja de este nuevo modelo es que reproduce de manera fiable α y β , con las características correctas respecto a la dependencia de las propiedades físicas del haz, incluyendo el comportamiento asintótico de los haces con LET muy alta o muy baja. Para haces monoenergéticos, este formalismo predice que α en función del LET tiene un máximo y que el ratio α/β aumenta monótonamente al crecer la LET.

Para el caso polienergético, un resultado revelador es que el parámetro β se representa como una media sobre la distribución combinada de las energías de dos partículas del haz. Este resultado es consistente con la función del término cuadrático del modelo LQ. Para demostrarlo, utilizan dos conjuntos de datos experimentales: α para iones pesados (rango amplio de LET) y β para protones.

1.2.2. Estudios clonogénicos de respuesta a la dosis

Un ensayo clonogénico es un método experimental *in vitro* en biología celular que se emplea para estudiar la sensibilidad celular ante un agente citotóxico. Consiste en

comprobar en qué porcentaje disminuye la capacidad clonogénica (o de formar colonias) de una población celular tras la exposición a dicho agente. Fueron Puck y Marcus (1956) los primeros en obtener las curvas de supervivencia celular frente a la dosis de radiación en 1957 (Balart et al., 2002).

El experimento sucede en tres etapas: se aplica el tratamiento a la muestra de células, se deja crecer el cultivo, se hace un recuento de las colonias producidas. Las células capaces de formar colonias tras la exposición se denominan supervivientes y el porcentaje de supervivientes se denomina fracción de supervivencia.

La representación gráfica de la fracción de supervivencia en función de la dosis de radiación se denomina curva de supervivencia celular (Franken et al., 2006).

Se emplean, especialmente, células tumorales debido a que estos ensayos se centran en la investigación oncológica, en el estudio de nuevos tratamientos contra el cáncer más eficaces. Se preparan líneas celulares con características conocidas o bien de la biopsia del tumor de un paciente. Se colocan dichas células en placas Petri y se cubre un número concreto de estas en función de la dosis que se le va a irradiar. Es decir, a una dosis de 0 ó 1 Gy se cubren 500 células, pero a 4 o 5 Gy se cubren 2500 debido a que muchas mueren en estos niveles de radiación y el efecto sería imperceptible.

La comparación de curvas de supervivencia obtenidas mediante ensayos de clonogenicidad ha permitido conocer una gran parte de los principios de radioterapia moderna. Por ejemplo, el efecto radiosensibilizante del oxígeno, la reparación celular del daño subletal, la radiosensibilidad durante las fases del ciclo celular y el efecto de radiosensibilizadores.

En la **FIGURA 4** se puede observar cómo la forma de las curvas de supervivencia en células de mamífero se caracteriza por tener una inclinación inicial seguida por una zona rectilínea. La primera parte es conocida como “hombro”, es una región en la cual no se produce un incremento exponencial de la muerte celular, la célula repara parcialmente el daño causado. Al aumentar la dosis el daño se acumula y la inactivación celular se incrementa exponencialmente. Al aumentar la pendiente, disminuye el hombro y aumenta la radiosensibilidad celular.

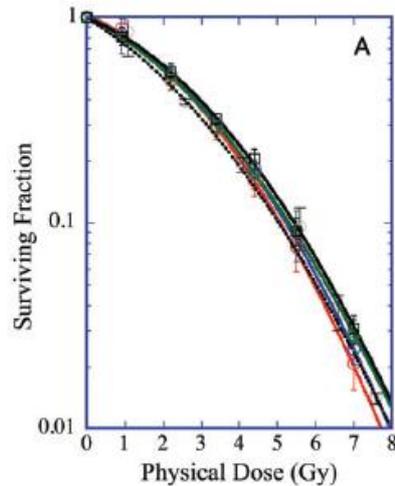


FIGURA 4. Curva de supervivencia celular frente a la dosis (Aoki-Nakano et al., 2014).

1.2.3. Concepto de RBE, LET y modelos físicos

LET

La transferencia lineal de energía (LET) viene definida como la tasa promedio de energía depositada por unidad de longitud a lo largo de la trayectoria. Normalmente se mide en keV/ μm y alcanza un valor máximo al final del recorrido donde los electrones del blanco se emiten con baja energía, formando una nube de electrones en torno a la trayectoria del ion.

La LET es un parámetro físico de la calidad de la radiación que puede ayudar a predecir, bajo ciertas condiciones, la respuesta radiobiológica a la dosis impartida por dicha radiación.

RBE

En radioterapia uno de los factores más importantes es la eficacia de la radiación sobre los tejidos involucrados en el tratamiento. Este factor es diferente para cada tipo de radiación y depende de factores físicos, químicos y biológicos. Para cuantificarlo se emplea un parámetro relativo que compara la eficacia biológica de diferentes tipos de radiación.

La eficacia biológica relativa (RBE) se define como la relación entre la dosis de radiación gamma de una fuente de referencia (o bien cobalto-60, o bien un acelerador

lineal a baja energía) necesaria para producir un determinado efecto y la dosis de depositada por la radiación de estudio para producir el mismo efecto. Conocer este parámetro es importante por varios motivos. Primero, nos permite trasladar la experiencia clínica (dosis necesarias, toxicidades) obtenida con un tipo de radiación, a otro arbitrario, siempre que conozcamos su RBE. Segundo, nos permite comparar distintos esquemas de fraccionamiento de dosis. Y por último, nos permite comparar la letalidad de distintas partes del haz, en el caso de la hadronterapia.

Por su propia definición, el valor concreto que toma el RBE depende de las condiciones de ‘isoeffecto’ consideradas: en el caso de ensayos clonogénicos, estas condiciones se reducen a la fracción de supervivencia celular considerada. En la **FIGURA 5** se muestra la curva de dosis para fotones y para protones y el valor de la RBE para dos niveles de supervivencia diferentes. En esta figura se ve claramente la diferencia de RBE para efectos diferentes, siendo de 1.21 para dosis bajas y de 1.13 para dosis mayores. Sin embargo, como ya hemos mencionado, actualmente en protonterapia el efecto radiobiológico de los protones se considera constante y cercano al de los fotones (RBE=1.1), independientemente de las características físicas y biológicas del sistema. Por lo tanto, se puede concluir que una RBE constante para protones es una simplificación y se han observado valores tanto mayores como inferiores a esta constante (Paganetti, 2014).

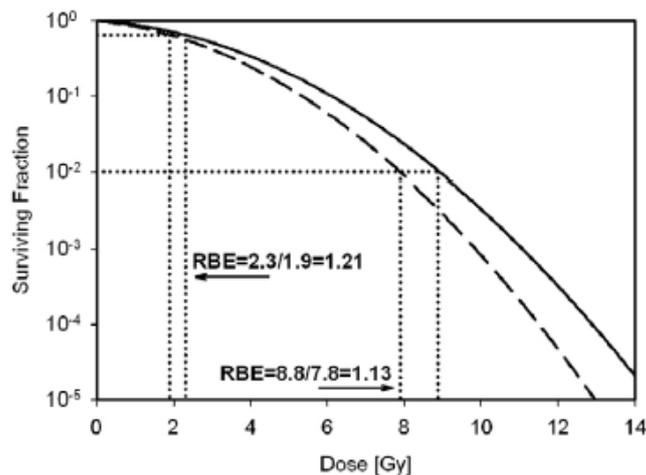


FIGURA 5. Curva de dosis-respuesta para fotones (línea sólida) y para protones (línea discontinua). Se indica la RBE a dos niveles de efecto (Paganetti, 2014).

Existe una evidencia experimental de que la RBE varía con la LET, la dosis, el tipo de célula y el punto final elegido. Un crecimiento de la RBE no representa ninguna ventaja terapéutica, debido a que se puede conseguir el mismo efecto empleando más dosis. Lo que es beneficioso es el aumento de RBE en el tumor.

Aunque, en general, el RBE aumenta con la LET de las partículas, existe un límite superior conocido como *efecto overkill*. El origen de este efecto es que, cuando las partículas tienen un LET muy alto, depositan dosis supraletales dentro de cada célula, reduciéndose el efecto global de la dosis depositada, que para igual cantidad de dosis es capaz de inactivar menos células. En FIGURA 6 se puede observar cómo varía la RBE en función de la LET para diferentes tipos de haces.

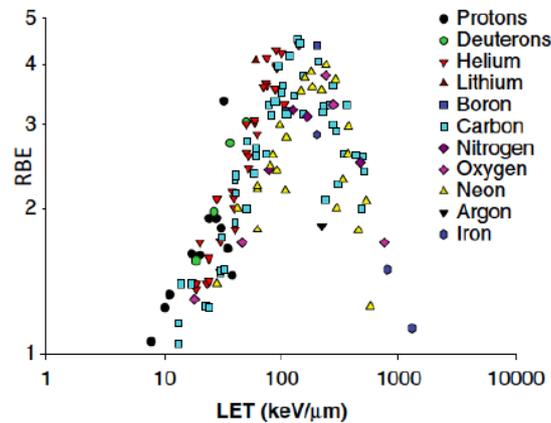


FIGURA 6. Variación de la RBE con la LET y con el tipo de haz.

Físicamente, la RBE depende de la densidad de ionización. Si ésta disminuye, el ADN tendrá más posibilidades de autorepararse y, por tanto, la RBE disminuirá. A su vez, la densidad de ionización depende de:

- Numero atómico: Al aumentar Z , aumenta la densidad de ionización.
- Energía del ion: Al aumentar E , aumenta el diámetro del haz, la LET disminuye lo que provoca una disminución de la densidad de ionización.

Por tanto, para aumentar la RBE se puede aumentar el número atómico y disminuir la energía del haz.

Biológicamente, la RBE depende del tipo de célula y de su capacidad de reparación. Las células con gran capacidad de reparación, como son las células de los tumores radioresistentes, son más sensibles a los cambios de RBE.

La manera de aplicar la terapia también influye, debido a que si se disminuye el tiempo entre los haces, el ADN tendrá menos tiempo para repararse lo que lleva a un aumento de la RBE.

En contraste, al final del recorrido (baja energía y alta LET), la densidad de ionización sobrepasa la necesaria para dañar el ADN. Es decir, la RBE aumenta con la LET hasta saturar y después disminuye.

Como se ha comentado en el capítulo 1.1, en la página 1, otra opción similar a los protones, es la terapia con iones de carbono. Su principal ventaja frente a los protones es que poseen una $RBE > 2$, su LET varía entre los 30 y los 100 keV/ μm y su valor máximo se alcanza en el pico de Bragg. Por lo que conceden una elevada eficacia biológica debido a que la franja de alta LET se ciñe esencialmente a la zona del tumor.

Existen varios modelos para predecir la RBE en hadronterapia. Estos modelos son importantes para aprovechar la experiencia clínica que se tiene de fotones y trasladarla al tratamiento con protones y para calcular la variación del efecto radiobiológico a lo largo del haz. Algunos de estos modelos se basan en consideraciones físicas, químicas y biológicas y son comentados a continuación, como son el modelo MKM y el modelo LEM. Otros se basan en modelos simplificados con parametrizaciones sobre datos celulares in-vitro, estos son los modelos empíricos que también son explicados más adelante.

Modelo MKM

El modelo MKM (Microdosimetric Kinetic Model) fue desarrollado en el NIRS en Japón y propuesto por Kanai et al. (1999). Se basa en el modelo LQ explicado anteriormente en el capítulo 1.2.1, en la página 4. A partir de los parámetros α y β para un haz de carbono monoenergético, se calculan los coeficientes promediados de dosis de α y β para un haz mixto.

Primero se emplearon células V79 y posteriormente HSG (*human salivary gland*) por similitud con los pacientes, es decir, se supone que la radiosensibilidad moderada de las células HSG muestra una respuesta al haz de carbono parecida a la de los tumores. Se pretende diseñar un pico de Bragg extendido con iones de carbono y optimizarlo física y biológicamente. La FIGURA 7 muestra el método para determinar la RBE en el centro del SOBP para situaciones clínicas. Por lo general, la dosis física en el centro del SOBP se calcula usando una tabla de RBE. Sin embargo, el valor de RBE y la posición equivalente de neutrón se mantienen constantes, incluso cuando se cambia el esquema o el tamaño de fracción. La fracción de supervivencia depende del número de lesiones letales: $S = e^{-(L_{nucl})}$, que a su vez depende de la densidad de deposición de dosis microdosimétrica.

Entonces, todos los valores de RBE radiobiológicos se reescalan a valores RBE clínicos según la RBE observada en el estudio clínico con un tratamiento de neutrones rápidos, para tener en cuenta la diferencia entre la respuesta in vitro y la respuesta in vivo requerida clínicamente. La dosis radiobiológica RBE ponderada se conoce como la "dosis biológica", mientras que la dosis clínica RBE ponderada se conoce como la "dosis clínica" (Kanai et al., 2006).

Otro modelo para predecir la respuesta de supervivencia celular tras la irradiación iónica es el MKM desarrollado por Hawkins (Hawkins, 1994, 2003), basado en la teoría de la acción de radiación doble (TDRA) (Kellerer & Rossi, 1978).

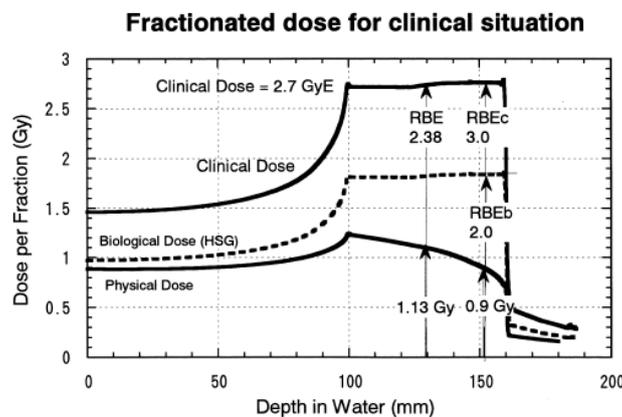


FIGURA 7. Método esquemático empleado para determinar la RBE en el centro del SOBP para la situación clínica (Kanai et al., 1999).

Modelo LEM

El modelo LEM (Local Effect Model) fue desarrollado en el GSI (Alemania) como primera estimación para planificar tratamientos con partículas cargadas teniendo en cuenta que la RBE depende de factores físicos y biológicos. Utiliza el concepto de “dosis local”, definido como el valor esperado de la energía depositada en cualquier posición del campo de radiación para un patrón dado de trayectorias de partículas. La principal suposición de este modelo es que las dosis locales iguales deben conducir a los mismos efectos locales, entendiendo por local un entorno micrométrico del núcleo celular.

Consiste en un método para calcular la supervivencia de células tras ser irradiadas con partículas cargadas. Se ha demostrado que las curvas de supervivencia tras la irradiación con iones pesados se pueden deducir de las curvas de supervivencia de rayos X a través de la distribución de dosis radial (Scholz et al., 1997).

Los cálculos posteriores están basados en el modelo desarrollado por Scholz y Kraft (1994, 1996) que predice las probabilidades de inactivación de iones pesados a través de tres tipos de información:

- La curva de supervivencia se supone con una cola exponencial para dosis superiores al umbral. En la región del hombro, se describe la curva de supervivencia mediante los parámetros α y β del modelo lineal-cuadrático.

$$-\ln(S) = \begin{cases} \alpha_x D + \beta_x D^2 & \text{para } D < D_t \\ \alpha_x D + \beta_x D^2 + s_{\max}(D - D_t) & \text{para } D \geq D_t \end{cases} \quad [3]$$

- El radio máximo del surco viene fijado por los electrones δ más energéticos. Hasta un radio de 0.01 mm, la dosis local se considera constante, más allá disminuye proporcionalmente a $1/r^2$.
- El tamaño del blanco crítico considerado con un volumen medio constante.

El parámetro α en un haz mixto de iones pesados se obtiene mediante la pendiente inicial de la distribución de dosis en ese punto. Para determinar la supervivencia a dosis más altas, es necesario evaluar el aumento de la pendiente. Dentro de los primeros

centímetros la supervivencia permanece constante, seguida por una fuerte disminución en el pico de Bragg. Estas características son reproducidas por el modelo.

Según datos experimentales y estudios teóricos sobre el movimiento de los rayos delta, la deposición de energía media en función del perfil de dosis radial sigue una dependencia $1/r^2$ para distancias superiores a unos pocos nanómetros hasta un valor máximo del radio de la trayectoria. Por debajo de un radio mínimo, se supone constante. El valor de r_{min} se fijó 0.3 nm (Elsässer et al., 2008).

$$D(r) = \begin{cases} \lambda LET/r_{min}^2 & r < r_{min} \\ \lambda LET/r^2 & r_{min} \leq r \leq r_{max} \\ 0 & r > r_{max} \end{cases} \quad [4]$$

Donde $r_{max} = \gamma E^\delta$; $\gamma = 0.062 \mu m (MeV/u)^{-1.7}$; $\delta = 1.7$.

Modelo gMKM

Recientemente, los investigadores Abolfath, Peeler, Newpower, Bronk, Grosshans y Mohan de la Universidad de Texas (Abolfath et al., 2017) han creado un modelo de RBE para protones basado en un ajuste global de los datos de supervivencia celular.

Este nuevo ajuste explica la correlación entre la supervivencia celular, la dosis absorbida (física) y la LET. Los polinomios y restricciones de ajuste se han construido sobre la generalización del modelo cinético microdosimétrico (gMKM) adaptado para describir el espectro energético de baja energía y alta energía lineal del haz donde los modelos radiobiológicos actuales pueden subestimar la RBE.

Primero incorporaron los efectos de los patrones espaciales de energía depositada calculados con una resolución espacial nanométrica. A continuación, analizaron la energía depositada de las distribuciones de protones y evaluaron si la distribución de Poisson (supuesto central en MKM) efectivamente describía la estructura del surco. Obteniendo así la distribución de ionizaciones en estructuras semejantes al núcleo celular en función de su posición respecto a la fuente, energía protónica y LET a lo largo de la vía de radiación.

Dados sus resultados, la no linealidad en la RBE se deriva de la ruptura de simetría en el espectro de energía lineal. Por otra parte, atribuyen una disminución de RBE más allá de muy alto LET (efecto *overkill*) al ensanchamiento y dispersión de la distribución de energía lineal y la falta de resistencia del haz debido a una fuerte caída en la deposición total de energía y fluencia de partículas. Confirmaron que a medida que aumenta la LET, α y β evolucionan de funciones lineales a no lineales de LET.

Se utiliza ajuste global de la fracción de supervivencia en 3D usando dos variables independientes, la dosis y la LET. En todas las publicaciones de RBE, se realizó el ajuste para cada curva de supervivencia individual con un LET promedio específico. Como resultado, las fluctuaciones de fondo de los parámetros extraídos α y β del modelo LQ debido a las incertidumbres en los datos biológicos se reducen considerablemente. Además, resuelven el problema de la subestimación de la región de alta LET en la relación RBE-LET.

Por último, el enfoque presentado ofrece una visión de los mecanismos microscópicos subyacentes que, con el futuro estudio, pueden ayudar a dilucidar las respuestas radiobiológicas a lo largo de la curva de Bragg y resolver las discrepancias entre los datos experimentales y los actuales modelos RBE.

1.2.4. Modelos empíricos

Los modelos mencionados anteriormente como empíricos pretenden calcular de manera simplificada la RBE para protones en función de la dosis necesaria en isoefecto respecto a los fotones, la LET y las características celulares $(\alpha/\beta)_y$ calculadas mediante el modelo LQ para fotones.

Carabe

El modelo de Carabe (Carabe-Fernández et al., 2006) es una extensión de un modelo radiobiológico anterior (Dale & Jones, 1999) donde se introduce el concepto de RBE_{min} dentro del modelo lineal cuadrático (LQ) que se define como:

$$RBE_{min} = \sqrt{\frac{\beta_H}{\beta_L}} \quad [5]$$

Donde los subíndices H y L indican radiación de alta (high) y baja (low) LET, respectivamente. La novedad de este modelo radica en la suposición de la existencia de un RBE_{min} debido a que en los anteriores modelos se asumía que el RBE tendía a 1 en dosis infinitas. Por lo tanto, propuso un método experimental para buscar la existencia del parámetro RBE_{min} que, junto con $RBE_{max} = \frac{\alpha_H}{\alpha_L}$, debía proporcionar una descripción de la forma general de la curva de RBE frente a la dosis. Considerando sólo valores positivos de RBE obtuvo:

$$RBE = \frac{(\alpha/\beta)_L RBE_{max} + \sqrt{(\alpha/\beta)_L^2 RBE_{max}^2 + 4d_L RBE_{min}^2} \left((\alpha/\beta)_L + d_L \right)}{2 \left((\alpha/\beta)_L + d_L \right)} \quad [6]$$

Para ilustrar el funcionamiento del método para calcular RBE_{max} y RBE_{min} , se utilizó para derivar el RBE para el esófago de ratón de LD50, 10-40 días después de la irradiación del tórax con rayos X de 250 kVp y neutrones d(16)Be. A partir de la pendiente de rayos X y el punto de intersección, la dosis biológica efectiva, BED, derivada y α/β son: $BED=89.54$ Gy y $(\alpha/\beta)_L=16.25$ Gy. Los RBE_{max} y RBE_{min} derivados posteriormente son: $RBE_{max}=3.05$ y $RBE_{min}=2.28$.

Sustituyendo estos valores en la expresión de la RBE, se obtiene el siguiente resultado para una única línea celular (LD_{50}):

$$RBE = \frac{49.58 + \sqrt{2458.69 + 336.48d_L + 20.71d_L^2}}{32.49 + 2d_L} \quad [7]$$

Es cuestionable la validez general de este modelo debido a que solo emplea datos de una línea celular con un (α/β) fijo. No obstante, fue un buen modelo porque fue el primero en extraer una relación de la RBE respecto a estos parámetros de entrada, sin embargo, está limitado por el hecho de haber empleado sólo una línea para hallar estos parámetros.

Esta limitación se subsana gracias a los dos siguientes modelos que se explican a continuación, ya que éstos sí emplean varias líneas celulares para calcular los parámetros de entrada y extraer una expresión válida de la RBE.

Wedenberg

El objetivo de Wedenberg y el grupo del Karolinska Institute (Wedenberg et al., 2012) fue desarrollar un modelo para predecir la RBE de protones basada en la dosis, la LET y el ratio específico de fotones (α/β) para el tejido. Por otra parte, el modelo utiliza varias suposiciones que se apoyan en los datos experimentales:

- Relación lineal entre α y LET.
- Pendiente que depende del tipo de célula, representado por la relación α/β de fotones
- Un parámetro β independiente de la LET.

Una primera expresión de la RBE puede derivarse del modelo LQ, que describe la fracción de supervivencia en función de la dosis y los parámetros de radiosensibilidad α y β . La cantidad $(\alpha/\beta)_\gamma$ es la relación de los parámetros del modelo LQ de la exposición de fotones que se utiliza a menudo para caracterizar la radiosensibilidad de un tipo de célula. Para α/α_γ y β/β_γ se proponen expresiones analíticas para describir su variación con la LET y luego se evalúan estadísticamente.

Debido al número limitado de conjuntos de datos experimentales, se supone una dependencia lineal simple con el LET, donde α para protones se aproxima a α_γ para los fotones:

$$\frac{\alpha}{\alpha_\gamma} = 1 + kLET \quad [8]$$

Supuso que la pendiente k dependía del tipo de célula y propuso una relación inversa entre la pendiente y el parámetro relacionado con la respuesta del tejido, de modo que k disminuye a medida que $(\alpha/\beta)_\gamma$ aumenta. Lo que significa que la supervivencia de las líneas celulares con alto $(\alpha/\beta)_\gamma$ depende menos de la LET debido a que tienen menor pendiente k en comparación con las líneas celulares con bajo $(\alpha/\beta)_\gamma$. La expresión resultante para un α/α_γ se convierte en:

$$\frac{\alpha}{\alpha_\gamma} = 1 + \frac{qLET}{(\alpha/\beta)_\gamma} \quad [9]$$

Donde q es el parámetro libre de la ecuación. La dependencia de la relación β/β_γ con la LET es menos clara. Por ello supuso que $\beta/\beta_\gamma=1$. La expresión resultante para la RBE depende solamente de la dosis de protones, la LET, y $(\alpha/\beta)_\gamma$:

$$RBE \left[D, LET, \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_\gamma \right] = -\frac{1}{2D} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_\gamma + \frac{1}{D} \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_\gamma^2 + \left(qLET + \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_\gamma \right) D + D^2} \quad [10]$$

La constante q es igual independientemente de las características físicas y biológicas del sistema. Esta expresión es para dosis únicas o dosis por fracción. Obtuvo un valor de $q = 0.434$, expresado sin incertidumbre. El modelo se ajusta bien a los datos a pesar de tener un solo parámetro de ajuste.

McNamara

En su estudio (McNamara et al., 2015), empleó los datos experimentales del artículo de Paganetti (2014) y los analizó para parametrizar la relación de la RBE con la dosis, la LET_d y el $(\alpha/\beta)_\gamma$ para la terapia con protones. Comparó el modelo hallado con otros modelos publicados.

Paganetti extrajo datos experimentales de 76 estudios diferentes y analizó los datos mediante el modelo lineal-cuadrático (Paganetti, 2014). McNamara utilizó estos datos para desarrollar un nuevo modelo fenomenológico que predice la RBE de protones. Para cada conjunto de datos experimentales, se extrajeron: α_γ y β_γ (fotones), α y β (protones) y la dosis promedio de LET (LET_d) en la posición de la muestra.

Para desarrollar un modelo biofísico relevante para la terapia con protones, seleccionó sólo los datos con LET_d<20 keV/μm y $(\alpha/\beta)_\gamma<30$ Gy, donde la RBE es aproximadamente lineal con respecto a la LET_d. La RBE se consideró para dosis de protones entre 1 y 10 Gy, regido por la validez del modelo LQ.

Supuso una correspondencia de $RBE_{max} = \frac{\alpha LET_d}{\alpha_\gamma}$ y $RBE_{min} = \sqrt{\frac{\beta LET_d}{\beta_\gamma}}$ con respecto al de Paganetti (2014). Como se dijo anteriormente, Carabe hizo la suposición de que tanto RBE_{max} como RBE_{min} tienen una relación lineal con respecto a la LET_d, así

como una dependencia de $(\alpha/\beta)_\gamma$. McNamara supone la misma RBE_{max} pero considera una dependencia de RBE_{min} con $\sqrt{(\alpha/\beta)_\gamma}$. Obteniendo así:

$$RBE_{max} \left[LET_d, \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_\gamma \right] = p_0 + \frac{p_1}{\left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_\gamma} LET_d \quad [11]$$

$$RBE_{min} \left[LET_d, \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_\gamma \right] = p_2 + p_3 \sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_\gamma} LET_d \quad [12]$$

Donde p_i son los parámetros del ajuste no lineal realizado por McNamara mediante Matlab usando un proceso iterativo. Ambos supuestos concuerdan con el modelo LQ. El modelo tiene la forma:

$$RBE \left[D_P, LET_d, \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_\gamma \right] = \frac{1}{2D_P} \left(\sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_\gamma^2 + 4D_P \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_\gamma \left(p_0 + \frac{p_1}{\left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_\gamma} LET_d \right)} + 4D_P^2 \left(p_2 + p_3 \sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_\gamma} LET_d \right)^2 - \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_\gamma \right) \quad [13]$$

Donde obtuve los parámetros y los comparé con los modelos de Carabe y Wedenberg explicados anteriormente:

$$p_0 = 0.999064 \pm 0.014125 \quad p_1 = 0.35605 \pm 0.015038$$

$$p_2 = 1.1012 \pm 0.0059972 \quad p_3 = -0.0038703 \pm 0.00091303$$

En la **FIGURA 8** se muestran las curvas de dosis biológica predicha para los tres modelos mencionados: Carabe et al. (línea verde discontinua), Wedenberg et al. modelo (línea punteada rosa) y McNamara et al. (línea azul sólida) para un pico de Bragg extendido con un ancho de modulación de 10 cm y un rango de 25 cm. La dosis física se indica con la curva sólida negra y la curva roja muestra la dosis física escalada por un valor constante de 1.1.

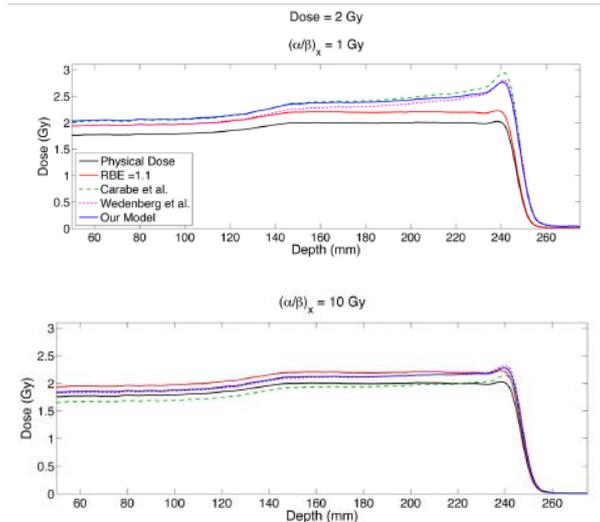


FIGURA 8. Dosis en función de la profundidad para dos $(\alpha/\beta)_x$, y una dosis de protones de 2 Gy. Tres modelos diferentes predicen el RBE: McNamara (línea azul sólida), Carabe (línea verde discontinua) y Wedenberg (línea punteada rosa) (McNamara et al., 2015).

Factor Q de Lühr

En los anteriores modelos, la parametrización de la RBE en función de la LET es totalmente empírica, específica del tipo de ion y restringida por grandes incertidumbres asociadas a los parámetros biológicos de entrada. Por el contrario, existe experiencia clínica a largo plazo en el modelado de la RBE para iones de carbono. Se desea establecer un modelo de RBE clínicamente relevante para la terapia de protones basado directamente en la experiencia clínica y preclínica disponible de la terapia de iones de carbono.

Debido a que para crear los modelos de LEM y MKM fue necesario realizar muchos experimentos, se ha generado una gran cantidad de datos útiles para complementar y describir el comportamiento de los protones en las zonas de alta LET.

Lühr et al. (2017) propusieron que la RBE aumenta linealmente con Q , debido a que el parámetro α para las partículas aumenta linealmente con la calidad del haz $Q = Z^2/E$, donde Z es el número atómico y E la energía cinética, independientemente del tipo de ión como se puede observar en la **FIGURA 9**.

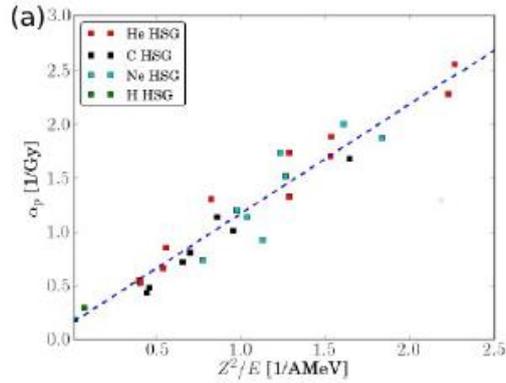


FIGURA 9. Dispersión del parámetro α del modelo LQ respecto a la calidad del haz, Q .

Partiendo de esta hipótesis, en este trabajo desarrollaremos y analizaremos un modelo de RBE en función del factor Q de Lühr.

1.3. Objetivos

Los tratamientos de terapia con protones se planifican basándose en el supuesto de que la eficacia relativa biológica de protones con respecto a los fotones es de 1.1. Esta hipótesis ignora la evidencia experimental que sugiere que el RBE varía a lo largo del campo de tratamiento, es decir, con la transferencia de energía lineal (LET) y con el tipo de tejido como se ha podido observar en la **FIGURA 5**.

El objetivo de este trabajo es, comprobar esa dependencia de la RBE con la LET, los parámetros α y β del modelo lineal-cuadrático que definen las diferentes líneas celulares irradiadas con haces de protones extraídas de estudios *in vitro*, y la dosis de protones. Por lo que, en primer lugar, se comprobarán los modelos propuestos por Wedenberg y McNamara para evaluar sus intervalos de incertidumbre y su sensibilidad a los datos biológicos empleados para su derivación.

En segundo lugar, se quiere estudiar un modelo cuya dependencia no sea respecto a la transferencia lineal de energía, sino respecto a la calidad de haz, Q , definida en el apartado Factor Q de Lühr, en la página 20. Este modelo, permitiría mejorar la descripción de la RBE para protones empleando datos de estudios de irradiación con otros iones, en este caso Helio, Carbono y Neón.

2. Metodología

Los datos experimentales se han obtenido de diversos estudios. Los estudios clonogénicos para el modelo de Wedenberg se obtuvieron de los artículos de Belli (Belli et al., 1998) y (Belli et al., 2000), del ensayo de Bettega (Bettega et al., 1998), del artículo de Folkard (Folkard et al., 1996), del ensayo de Sgura (Sgura et al., 2000) y por último del artículo de Baggio (Baggio et al., 2002). Los datos para el modelo de McNamara se han extraído del artículo de Paganetti (Paganetti, 2014). Los datos de α y β para probar el modelo con respecto a la calidad del haz se han obtenido del estudio de Kase (Kase et al., 2006).

En primer lugar, para comprobar el modelo propuesto por Wedenberg (Wedenberg, 2013) se extrajeron las curvas de supervivencia de los ensayos clonogénicos. Para digitalizar los datos de las gráficas se usó la herramienta *WebPlotDigitalizer* (Rohatgi, 2017), que consiste en un software en línea que extrae datos numéricos de imágenes científicas. Así pues, para estos datos se procedió de la siguiente manera:

1. Se guardaron las gráficas de las curvas de supervivencia frente a dosis mostradas en dichos ensayos.
2. Se cargaron en la herramienta *WebPlotDigitalizer*. Se alinearon los ejes. Se seleccionaron los datos y se guardaron en un archivo de texto para poder ser tratados posteriormente con Matlab.

Con estos pares de valores (fracción de supervivencia-dosis) se calcularon los valores de los parámetros α y β tanto para fotones como para protones mediante el modelo lineal cuadrático visto en Modelo lineal-cuadrático (LQ), en la página 4. Para comprobar cuál era la técnica de ajuste que reproducía mejor los resultados se realizaron diferentes pruebas.

Primero se realizó un ajuste polinómico sin término independiente donde los pares de valores a ajustar eran el logaritmo de la supervivencia y la dosis, es decir, $\ln S = -\alpha D - \beta D^2$.

La segunda prueba realizada fue obtener estos parámetros mediante un ajuste exponencial, es decir, $S = e^{-\alpha D - \beta D^2}$ pero los resultados fluctuaban más y eran menos precisos que realizando el ajuste anterior. En la **FIGURA 10** se muestran las curvas de supervivencia para los datos seleccionados y los dos ajustes comentados, se puede ver cómo, especialmente a altas dosis, la curva ajusta peor los datos realizando un ajuste exponencial (B) que aplicando un ajuste lineal cuadrático (A). Se ha calculado la R^2 media para ambos ajustes obteniéndose $R_A^2 = 0.982$ y $R_B^2 = 0.976$, lo que confirma que el ajuste A tiene mayor bondad que el ajuste B.

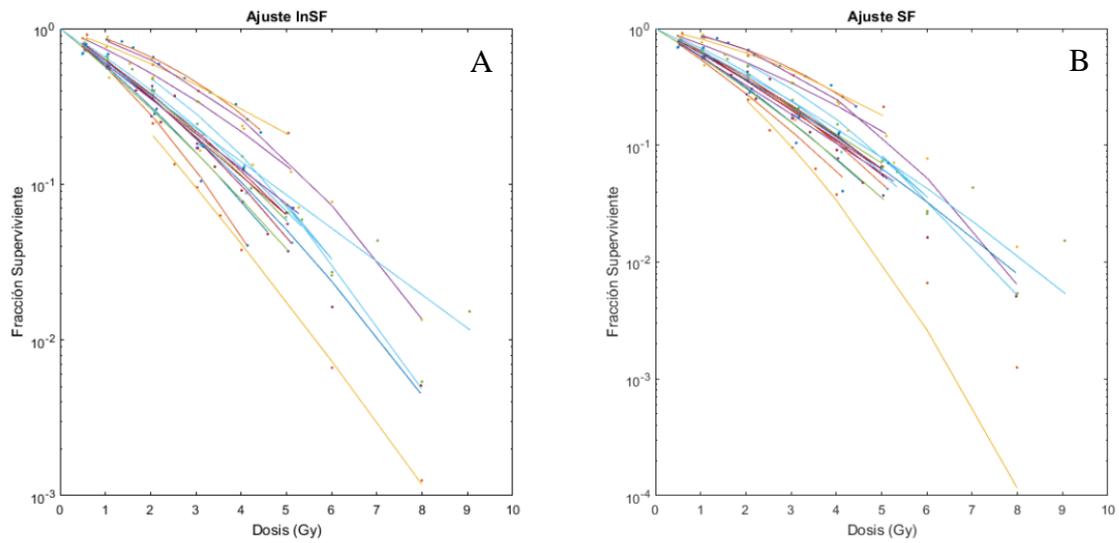


FIGURA 10. Representación de las curvas de supervivencia con dos ajustes diferentes. A: Ajuste tomando el logaritmo de la supervivencia. B: Ajuste sin tomar el logaritmo.

En tercer lugar, se obtuvieron los parámetros mediante la técnica de mínimos cuadrados con $\ln S = -\alpha D - \beta D^2$, asignando una condición inicial tal que $\alpha = \frac{\Delta \ln S}{\Delta D} Gy^{-1}$ y $\beta = 0.05 Gy^{-2}$. Además, para valores de β muy bajos (se impuso un umbral de $\beta < 10^{-5}$) se supone $\beta = 0$ y se realiza un ajuste lineal con un único parámetro, α .

También se intentaron pesar los datos en el ajuste respecto a la dosis elevada a un exponente, pero se vio que el exponente de la dosis que mejor ajustaba todos los datos era cero, es decir, el ajuste daba mejores resultados si no se pesaban los valores de la supervivencia respecto a la dosis. En la **FIGURA 11** se muestran las curvas de supervivencia respecto a la dosis de los datos empleados con sus respectivos ajustes al

modelo LQ pesados para diferentes exponentes. De igual modo se observa cómo, a altas dosis, las curvas ajustan peor los datos con exponentes mayores que cero.

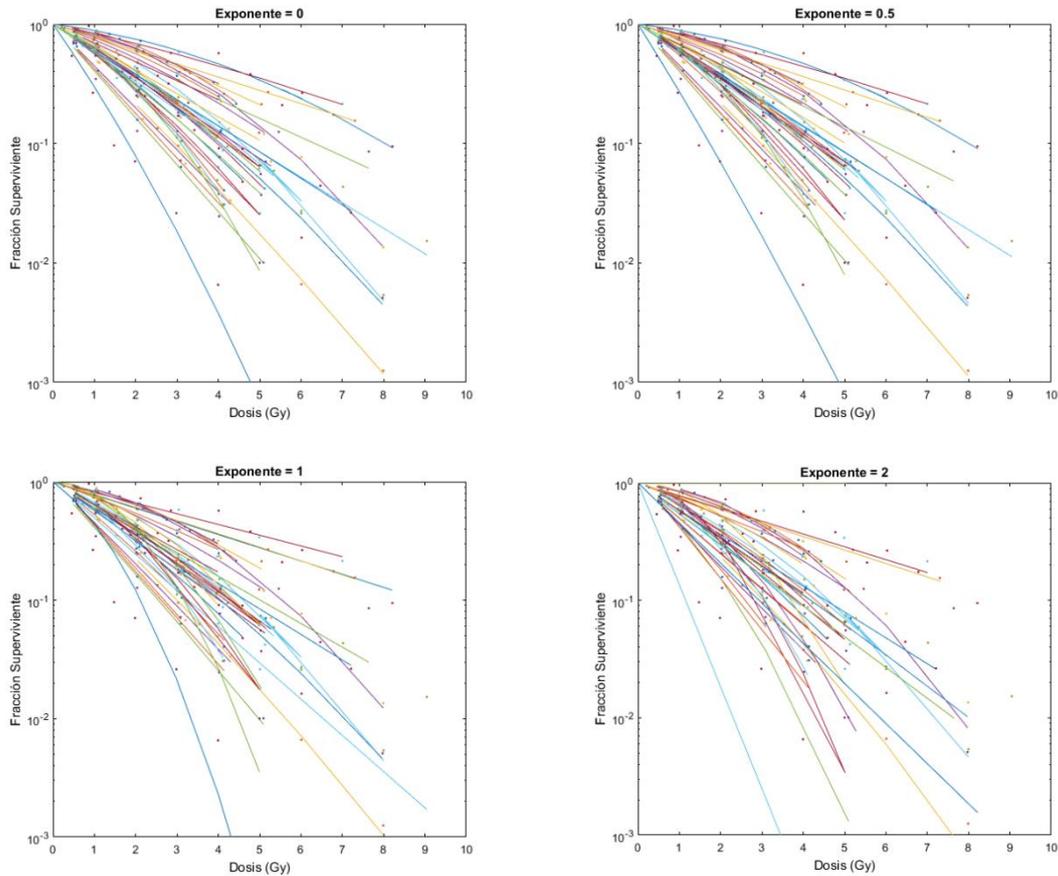


FIGURA 11. Curvas de supervivencia y sus respectivos ajustes pesados para diferentes exponentes.

Para comprobar el modelo propuesto por McNamara se procedió de manera diferente ya que los valores de los parámetros α y β se obtuvieron directamente del artículo de Paganetti (2014), por lo tanto, solo hizo falta transcribirlos a un archivo de texto que posteriormente sería cargado con Matlab. Se eliminaron los datos que tenían un ratio α/β infinito.

Una vez obtenidos los parámetros α y β para fotones y protones se calculó la RBE de la siguiente manera:

$$RBE = \frac{D_\gamma}{D_p} \Big|_{\text{isoefecto}} \quad [14]$$

Donde, desde el inicio, se determina la dosis de protones D_p utilizada como referencia, en este caso es una dosis de 2 Gy. El índice isoeffecto hace referencia a que se desea provocar el mismo efecto, es decir, la misma fracción de supervivencia, para la dosis de 2 Gy de protones que para una dosis diferente de fotones. Esta dosis de fotones no es conocida, así que es necesario extraerla mediante el modelo lineal cuadrático, igualando las supervivencias de protones a las de fotones, es decir, $\alpha_p D_p + \beta_p D_p^2 = \alpha_\gamma D_\gamma + \beta_\gamma D_\gamma^2$, donde la única incógnita es D_γ .

Una vez hallada esta dosis, se calcula la correspondiente RBE con la ecuación [14] y se empleará para comprobar el modelo fenomenológico en cuestión.

Para el modelo de Wedenberg se realizaron dos tipos diferentes de ajuste con dos variantes cada uno, para poder seleccionar el que mejor se ajustaba. El primer tipo de ajuste se realizó por el método de mínimos cuadrados, uno de los modos se realizó descartando los ratios $(\alpha/\beta)_\gamma$ infinitos y la otra manera fue dándole un valor de 1000 Gy a los ratios infinitos. El segundo tipo de ajuste fue mediante el comando *fit* creando la función de Wedenberg con el comando *fittype*. Una variante fue sin seleccionar una robustez y la segunda variante fue seleccionando una robustez de tipo LAR¹.

Para el modelo de McNamara se realizaron varios tipos de ajuste diferentes. El primero, por el métodos de mínimos cuadrados, descartando los puntos en los que $(\alpha/\beta)_\gamma$ era infinito. El segundo, creando la función de McNamara pero sólo dejando libre el parámetro p_1 , es decir, el parámetro que define el modelo de Wedenberg. El tercero, creando la función de Wedenberg pero comprobando su parámetro con los datos empleados para comprobar el modelo de McNamara. La última, creando la función de McNamara, dejando libres los cuatro parámetros, seleccionando como punto de partida el vector de parámetros obtenido por McNamara en su modelo y robustez de tipo LAR.

Por otra parte, para obtener el factor Q, se han extraído los datos de rango y los parámetros α y β del estudio de Kase et al. (2006). Para poder extraer los valores de

¹ Least absolute residuals (LAR): El método LAR encuentra una curva que minimiza la diferencia absoluta de los residuos, en lugar de las diferencias al cuadrado. Por lo tanto, los valores extremos tienen menor influencia en el ajuste.

LET de estos datos, primero se ha creado una función en Matlab que realiza un ajuste potencial entre el rango y la energía tabulados. Los datos de energía, rango y poder de frenado tabulados para protones e iones de Helio se obtuvieron mediante PSTAR y ASTAR, respectivamente, facilitados por el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST). Los datos de energía, rango y poder de frenado tabulados para iones de Carbono y de Neón se obtuvieron a través de las tablas proporcionadas por la Comisión Internacional de Unidades Radiológicas (ICRU) para iones más pesados que el Helio (ICRU-73).

Una vez obtenidas las energías, se procede a transformarlas en LET, con las tablas de poder de frenado en función de la energía obtenidas en PSTAR, ASTAR y la ICRU. Con estas tablas se realiza una interpolación con splines con la cual se calculan las LET asociadas a las energías calculadas anteriormente. En la se muestran las curvas de la transferencia lineal de energía en función de la energía para los datos tabulados y para los obtenidos a través de los datos del ensayo de Kase.

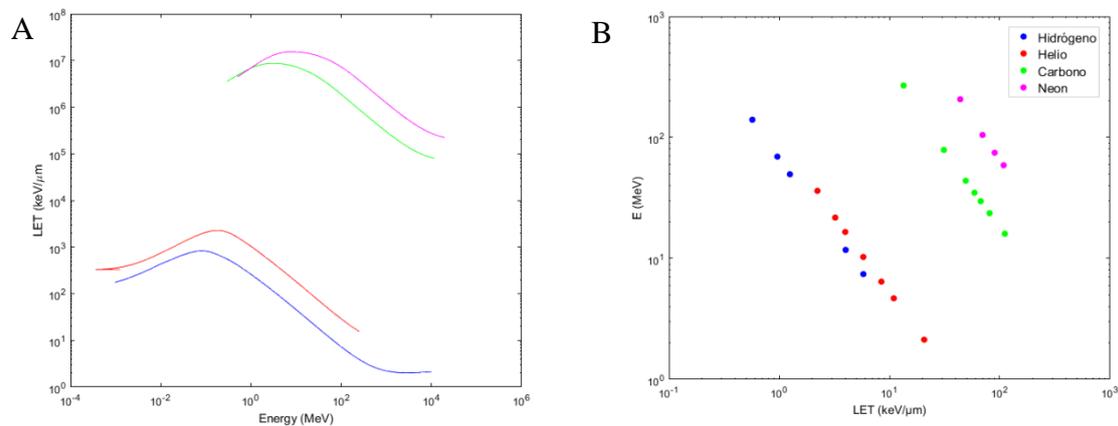


FIGURA 12. Representación de las curvas de LET frente a E para los cuatro iones. A. Datos tabulados (NIST e ICRU). B. Datos experimentales (Kase et al., 2006)

Por último, el factor Q es muy sencillo de sacar debido a que su relación con la energía, explicada en el apartado del Factor Q de Lühr, en la página 20, sigue la forma:

$$Q = \frac{Z^2}{E} \quad [15]$$

Una vez obtenido el factor Q para los diferentes iones, se calcula la relación de Q en función de la LET para protones empleando las energías extraídas de PSTAR

mediante un ajuste potencial. Por último, se comprueba la expresión para la RBE propuesta por el modelo de Wedenberg con los datos de los diferentes iones. Este modelo se ha probado de dos maneras diferentes: una dejando libre únicamente el parámetro q , expresando el exponente como la media de exponentes obtenidas por los diferentes iones, y otra dejando libre tanto este parámetro como el exponente de la Q .

Por último, se expresan los tres modelos expuestos en función de la calidad del haz, Q , para poder compararlos. Para calcular la incertidumbre de los modelos se ha recurrido a la técnica de bootstrapping².

Estos resultados se presentan en el apartado 3.3. Obtención de un modelo de RBE a partir del factor Q , en la página 38.

² Método de remuestreo para aproximar la distribución en el muestreo de un estadístico. Se usa frecuentemente para construir intervalos de confianza. La idea básica es que la inferencia sobre una población a partir de datos de muestra puede ser modelada mediante un nuevo muestreo de los datos de la muestra y realizando la inferencia sobre una muestra a partir de datos "remuestreados". En las remuestras de bootstrap, la 'población' es la muestra; por lo tanto, se puede medir la calidad de la inferencia de la muestra "verdadera" a partir de datos remuestreados.

3. Resultados y discusión

3.1. Ajuste de datos experimentales al modelo LQ

En la TABLA 1 se muestra la comparación de los valores obtenidos para el ratio α/β mediante los diferentes ajustes realizados. Donde el Ajuste 1 se refiere al ajuste considerando $\ln S = -\alpha D - \beta D^2$ y Ajuste 2 a $S = e^{-\alpha D - \beta D^2}$.

TABLA 1. Líneas celulares, LET y comparación ratio α/β para dos ajustes.

Línea celular	LET (keV/ μ m)	α/β (Gy) Ajuste 1	α/β (Gy) Ajuste 2	Ensayo
V79-753B	Rayos X 200 kV	1.90	1.64	(Belli, 1998)
	7.7	11.03	11.97	
	11.0	14.25	7.33	
	20.0	16.64	15.63	
C3H10T1/2	Rayos γ Co-60	13.20	5.20	(Bettega, 1998)
	11.0	16.35	48.16	
	19.7	11.52	21.43	
	28.8	7.51	18.58	
V79-379A	Rayos X 240 kV	2.53	0.92	(Folkard, 1996)
	10.1	5.43	4.53	
	17.8	16.42	26.56	
	27.6	62.43	7.83	
HF19	Rayos γ Cs-137	27.66	21.20	(Belli, 2000)
	7.7	18.47	16.15	
	19.5	-	8.60	
	29.0	-	140.46	
H184B5 F5-1M/10	Rayos γ Co-60	-	1.07	(Belli, 2000)
	9.11	172.64	-	
	21.4	-	0.54	
	33.0	-	8.08	
SCC25	Rayos γ Co-60	13.25	3.28	(Belli, 2000)
	7.7	-	12.27	
	19.7	-	29.42	
	29.5	4.01	2.15	
SQ20B	Rayos γ Co-60	4.16	8.02	(Belli, 2000)
	7.7	-	77.63	
	19.8	-	-	
	30.0	25.95	24.83	
C1-1	Rayos γ Co-60	7.01	8.02	(Sgura, 2000)
	7.7	7.61	6.28	
	27.6	-	-	
HCT116	Rayos γ Co-60	18.82	8.51	(Baggio, 2002)
	7.7	6.06	1.31	
DLD1	Rayos γ Co-60	3.65	1.34	(Baggio, 2002)
	7.7	-	-	

En la **TABLA 2** se exponen los mejores valores que se han obtenido para la radiosensibilidad de las curvas de supervivencia (**FIGURA 13**) empleadas por Wedenberg en su ajuste, cuyo procedimiento viene explicado en el apartado de Metodología, en la página 22.

TABLA 2. Líneas celulares, LET y ratio α/β empleadas para Wedenberg.

Línea celular	LET (keV/ μ m)	α/β (Gy) Ajuste 1	α/β (Gy) Wedenberg	Ensayo
V79-753B	Rayos X 200 kV	1.90	2.80 \pm 0.44	(Belli, 1998)
	7.7	11.03	12.04 \pm 3.97	
	11.0	14.25	10.33 \pm 3.47	
	20.0	16.64	10.91 \pm 1.96	
C3H10T1/2	Rayos γ Co-60	13.20	15.00 \pm 15.94	(Bettega, 1998)
	11.0	16.35	24.74 \pm 21.39	
	19.7	11.52	11.32 \pm 5.45	
	28.8	7.51	10.38 \pm 8.33	
V79-379A	Rayos X 240 kV	2.53	2.71 \pm 0.63	(Folkard, 1996)
	10.1	5.43	8.21 \pm 3.80	
	17.8	16.42	16.07 \pm 4.69	
	27.6	62.43	67.27 \pm 26.74	
HF19	Rayos γ Cs-137	25.66	-	(Belli, 2000)
	7.7	18.47	-	
	19.5	-	-	
	29.0	-	-	
H184B5 F5-1M/10	Rayos γ Co-60	-	-	(Belli, 2000)
	9.11	172.64	-	
	21.4	-	-	
	33.0	-	-	
SCC25	Rayos γ Co-60	13.25	18.39 \pm 8.73	(Belli, 2000)
	7.7	-	4.46 \pm 2.94	
	19.7	-	-	
	29.5	4.01	-	
SQ20B	Rayos γ Co-60	4.16	7.65 \pm 2.08	(Belli, 2000)
	7.7	-	13.64 \pm 19.42	
	19.8	-	57.50 \pm 110.63	
	30.0	25.95	-	
C1-1	Rayos γ Co-60	7.01	7.67 \pm 3.44	(Sgura, 2000)
	7.7	7.61	8.43 \pm 10.83	
	27.6	1.68 \cdot 10 ⁴	-	
HCT116	Rayos γ Co-60	18.82	69.50 \pm 37.75	(Baggio, 2002)
	7.7	6.06	5.33 \pm 4.00	
DLD1	Rayos γ Co-60	3.65	3.08 \pm 1.26	(Baggio, 2002)
	7.7	-	-	

En la FIGURA 13 y en la FIGURA 14 se muestran los datos experimentales extraídos de los ensayos clonogénicos y sus correspondientes ajustes al modelo LQ para calcular su radiosensibilidad.

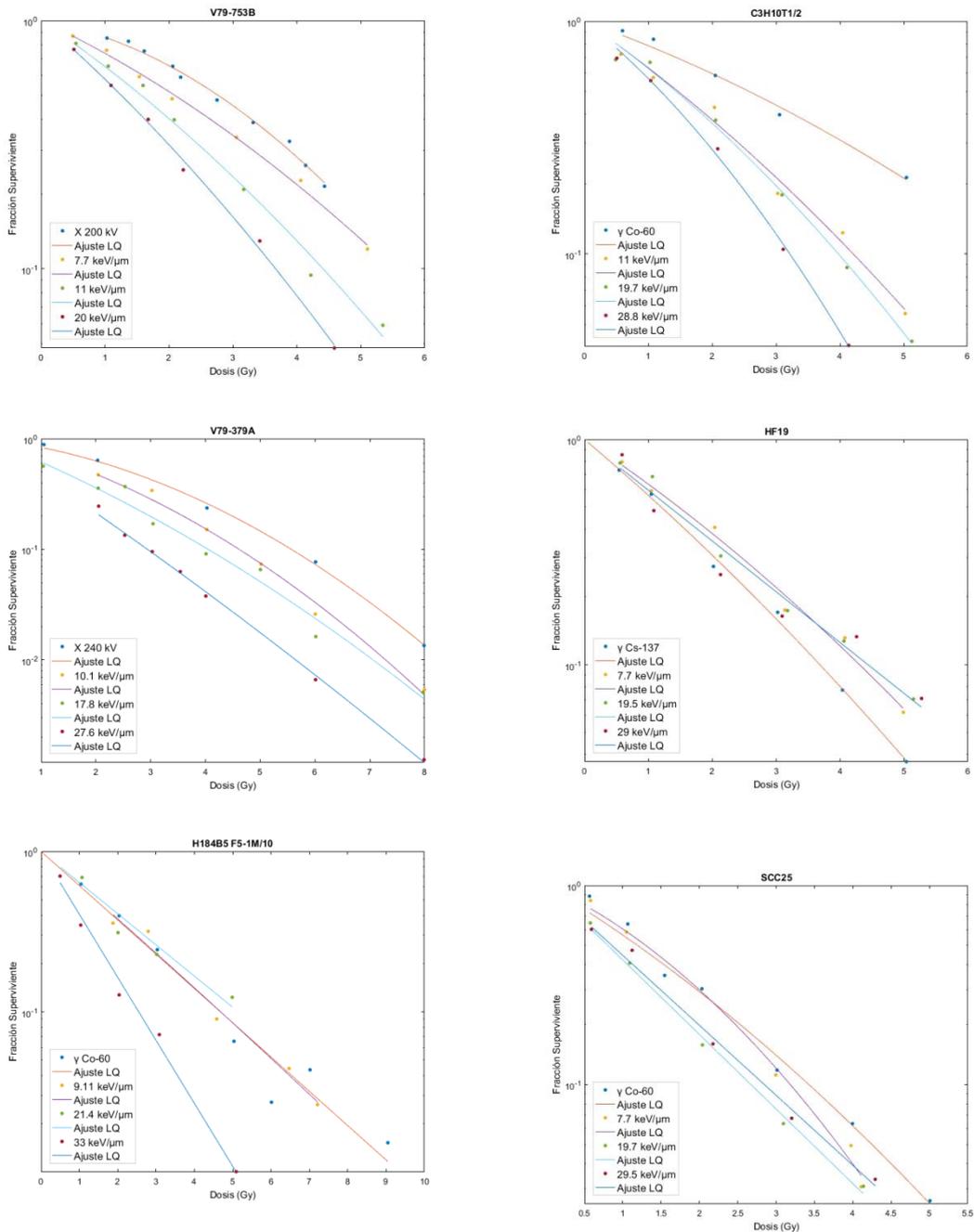


FIGURA 13. Curvas de supervivencia para cada línea celular y su correspondiente ajuste al modelo LQ

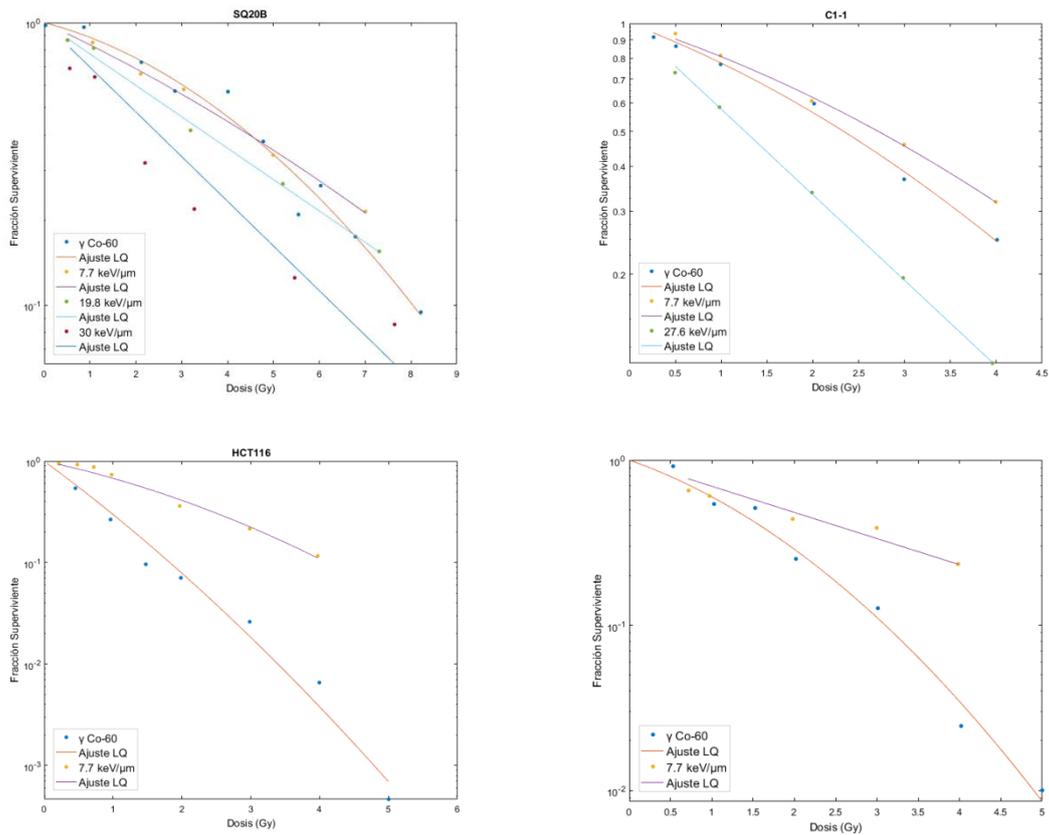


FIGURA 14 (CONT.). Curvas de supervivencia para cada línea celular y su correspondiente ajuste al modelo LQ

3.2. Reproducción de los modelos empíricos existentes:

En primer lugar se desean reproducir los resultados obtenidos por Wedenberg et al. (2013) y McNamara et al. (2015), expuestos en el capítulo sobre los Modelos empíricos, en la página 15. Se ha realizado el ajuste para una supervivencia del 1% y para una dosis de protones de 2 Gy, dosis típica en el tratamiento fraccionado, por ejemplo, 30 fracciones.

Wedenberg

El ajuste con mayor coeficiente de determinación (R^2) obtenido para este modelo es el que tiene un parámetro de ajuste $q = 0.31 \pm 0.11$, con $R^2 = 0.4582$, los datos, tomando un valor de 1000 Gy a las radiosensibilidades infinitas, y el ajuste se muestran en la FIGURA 15. Reproduce bastante bien el modelo, aunque debido a que se emplean pocos puntos y pocos parámetros, tiene un intervalo de incertidumbre relativa demasiado grande (35.5%) y una bondad mejorable.

Se han empleado los valores obtenidos mediante el modelo lineal-cuadrático para calcular las características de la célula, es decir, α/β . Se consigue el mismo resultado por ajuste de mínimos cuadrados si se toma $(\alpha/\beta)_\gamma = 1000 \text{ Gy}$ cuando el valor de β es cero, es decir, cuando $(\alpha/\beta)_\gamma = \infty$.

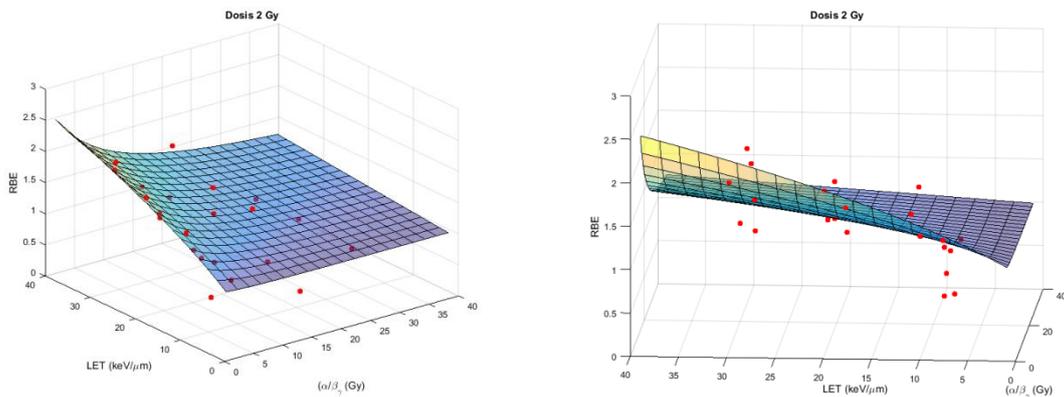


FIGURA 15. Representación gráfica de la RBE en función de la LET y el cociente $(\alpha/\beta)_\gamma$ y su respectivo ajuste $q = 0.31 \pm 0.11$.

En la **FIGURA 16** se puede observar cómo la dosis, el ratio $(\alpha/\beta)_\gamma$ y la LET afectan a la RBE. Donde se puede observar que la RBE, en general, aumenta al disminuir $(\alpha/\beta)_\gamma$, especialmente para dosis bajas y LET altas. Sin embargo, se puede comprobar que para $(\alpha/\beta)_\gamma$ altos, el cambio en la RBE es menos significativo. Asimismo, para baja LET y altas dosis, el RBE sufre pocas alteraciones al variar $(\alpha/\beta)_\gamma$.

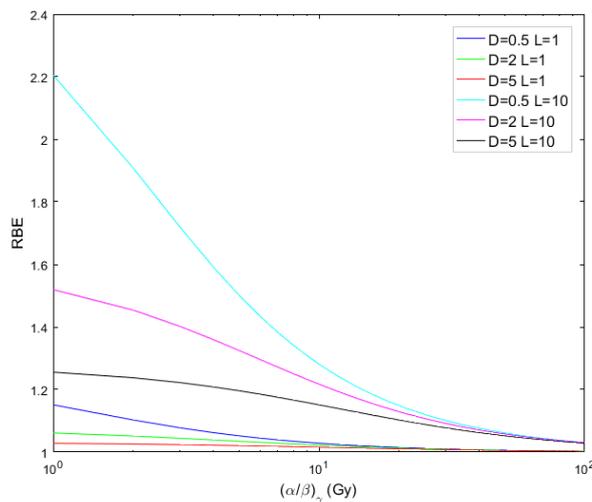


FIGURA 16. Representación gráfica del RBE en función de $(\alpha/\beta)_\gamma$ para determinados valores de la dosis y la LET.

Por otro lado, en la **FIGURA 17** se muestra la RBE para las líneas celulares representadas por su ratio $(\alpha/\beta)_\gamma$, indicando, en general, una mayor RBE para las células con un ratio $(\alpha/\beta)_\gamma$ menor. Para las células con un bajo $(\alpha/\beta)_\gamma$, la RBE aumentó al aumentar la LET, mientras que no se observó esta tendencia para las células con alto $(\alpha/\beta)_\gamma$. En general, los valores de la RBE para las líneas celulares con un ratio $(\alpha/\beta)_\gamma$ muy alto son menores que la unidad.

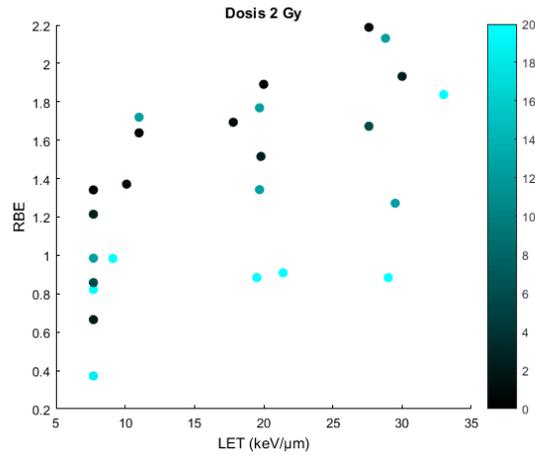


FIGURA 17. RBE (para isoeffecto a 2Gy de protones) en función de la LET para las diferentes líneas celulares. El color indica el valor del ratio $(\alpha/\beta)_\gamma$.

En la **FIGURA 18**, se puede observar la dispersión del parámetro que indica el daño directo en protones, es decir α_p en función de la transferencia lineal de energía para las distintas líneas celulares, señaladas por colores. En general, se observa una tendencia al aumento del daño directo cuando aumentamos la LET.

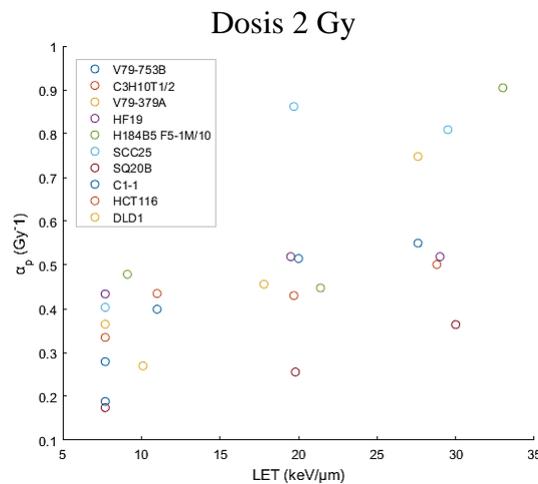


FIGURA 18. Dispersión del parámetro α para protones en función de la LET, los colores representan las diferentes líneas celulares. Isoeffecto para una dosis de protones de 2 Gy.

Para comprobar la compatibilidad del modelo obtenido en este trabajo y el obtenido por Wedenberg et al. (2013) en el suyo, se representa en la **FIGURA 19** la curva de la RBE en función de la LET calculando la incertidumbre mediante *bootstrapping*, que se indica con la línea punteada.

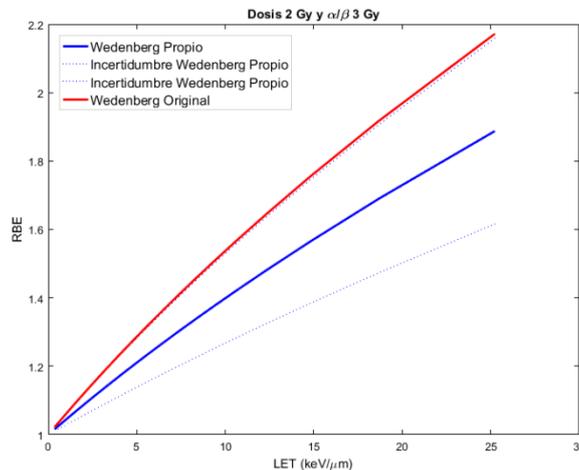


FIGURA 19. RBE en función de la LET para el modelo de Wedenberg original y el obtenido en este trabajo para un isoeffecto de 2 Gy de protones y una radiosensibilidad (α/β), de 3 Gy.

McNamara

Se realizaron varios tipos de ajuste, explicados en Metodología en la página 22, para elegir el mejor de todos, el que poseía un coeficiente de determinación más cercano a la unidad.

El mejor ajuste obtenido con este modelo, es decir, el que tiene una R^2 más cercana a la unidad, se obtiene empleando algunos de los datos facilitados en el ensayo de Paganetti (2014) imponiendo unas condiciones de contorno superiores e inferiores y robustez de tipo LAR. Tanto estos datos como su ajuste se representan en la **FIGURA 20**, para una dosis de protones de 2 Gy y para una de 8 Gy.

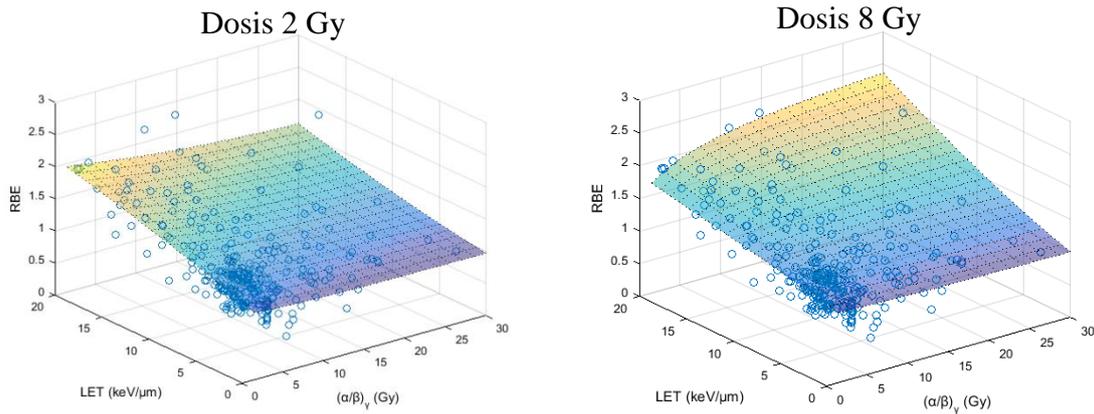


FIGURA 20. Representación gráfica de la RBE en función de la LET y el ratio $(\alpha/\beta)_\gamma$ con su respectivo ajuste mediante el modelo de McNamara para 2 y 8 Gy.

Los parámetros obtenidos mediante este ajuste para la dosis de 2 Gy son los siguientes, con una $R^2 = 0.6475$:

$$p_0 = 0.958 \pm 0.033 \quad p_1 = 0.20 \pm 0.03$$

$$p_2 = 1.087 \pm 0.033 \quad p_3 = 0.0194 \pm 0.0025$$

Se puede comprobar que son cercanos a los obtenidos por McNamara en su ensayo y que, además, tienen intervalos de incertidumbre suficientemente pequeños (3.45%, 18.8%, 3.04% y 12.9% respectivamente). Los valores obtenidos por McNamara et al. (2015) son:

$$p_0 = 0.999064 \pm 0.014125 \quad p_1 = 0.35605 \pm 0.015038$$

$$p_2 = 1.1012 \pm 0.0059972 \quad p_3 = -0.0038703 \pm 0.00091303$$

Para comprobar la compatibilidad del modelo obtenido en este trabajo y el obtenido por McNamara et al. (2015) en el suyo, se representa en la Figura la curva de la RBE en función de la LET calculando la incertidumbre de ambas curvas mediante *bootstrapping*, que se indica con las líneas punteadas.

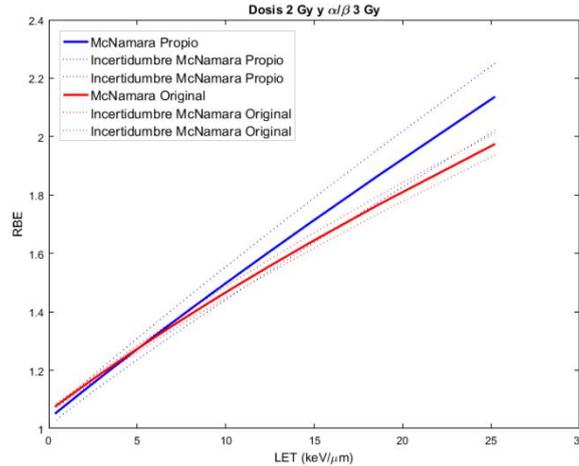


FIGURA 21. RBE en función de la LET para el modelo de McNamara original y el obtenido en este trabajo para un isoefecto de 2 Gy de protones y una radiosensibilidad $(\alpha/\beta)_\gamma$ de 3 Gy.

En la **FIGURA 22** se muestra la dispersión de la RBE en función de la LET para una dosis de 2 Gy. Se puede observar que para $(\alpha/\beta)_\gamma$ altos, en general la RBE está comprendida entre 0.5 y 1.5. Se puede apreciar un aumento de la RBE con la LET para $(\alpha/\beta)_\gamma$ bajos.

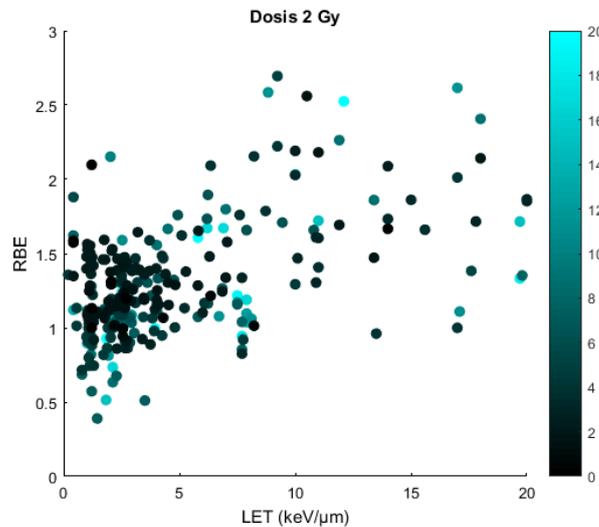


FIGURA 22. RBE en función de la LET para las diferentes líneas celulares. El color indica el valor del ratio $(\alpha/\beta)_\gamma$.

Debido a que el ajuste es un problema muy degenerado, con un número muy grande de parámetros, los valores obtenidos eran muy sensibles a la solución inicial y a las condiciones de contorno. Para mantener unos resultados físicamente aceptables se seleccionaron como condiciones iniciales los valores $p_0 = 0.999$, $p_1 = 0.356$, $p_2 =$

1.1012 y $p_3 = -0.004$ extraídos del ensayo de McNamara et al. (2015) y se ajustaron los intervalos de variación a un $\pm 10\%$ de los valores iniciales.

No obstante, se realizaron pruebas con los ensayos empleados en Wedenberg obteniéndose los siguientes valores para los parámetros de ajuste:

$$p_0 = 0.75 \pm 0.32 \quad p_1 = 0.43 \pm 0.14$$

$$p_2 = 1.09 \pm 0.77 \quad p_3 = -0.02 \pm 0.009$$

Se observa que, en general, los resultados tienen mayor incertidumbre que los anteriores y además, R^2 para este ajuste es $R^2 = 0.5847$. Al tener menos cantidad de datos y cuatro parámetros, ajusta peor que con los más de 300 valores extraídos del ensayo de Paganetti (2014).

Por último, se han representado los dos modelos expuestos con los resultados que se han obtenido en este trabajo y sus respectivas incertidumbres, en la **FIGURA 23** se muestran las curvas obtenidas para ambos modelos y su comparación con los datos experimentales.

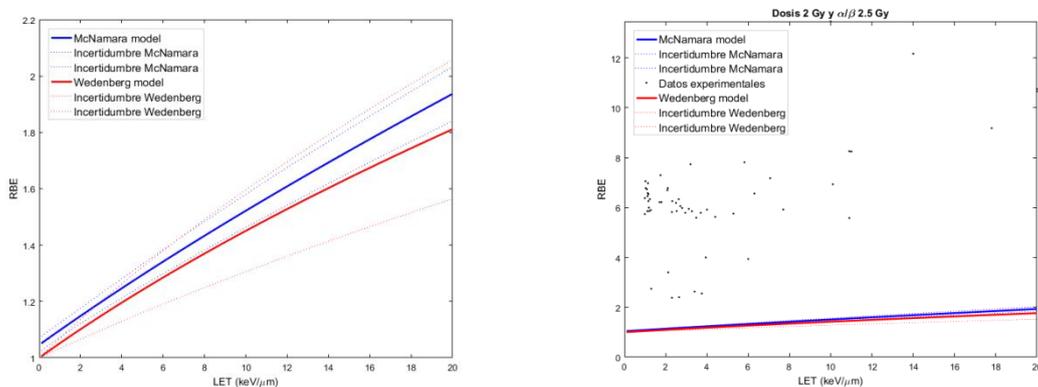


FIGURA 23. A: Comparación de curvas de ambos modelos obtenidos. B: Comparación de las curvas con los datos experimentales.

Con todos estos resultados se pueden extraer las siguientes conclusiones:

El modelo de Wedenberg ajusta mejor que el propuesto por McNamara por el hecho de que al sólo depender de un parámetro, el problema está menos degenerado y es capaz de resolverlo mejor. Es más, al comprobar el modelo de Wedenberg con la

cantidad de datos del ensayo de Paganetti (2014) se obtiene un resultado mejor que empleando sólo los datos empleados por Wedenberg en su estudio.

La mejor manera de ajustar los datos, elegida por cumplir con la R^2 más cercana a la unidad, se ha observado en los dos casos, es crear una función con el comando *fittype* y ejecutar el comando *fit* empleando robustez de tipo LAR.

3.3. Obtención de un modelo de RBE a partir del factor Q

La dependencia física de la RBE se ha derivado matemáticamente utilizando las suposiciones aplicadas por el modelo LEM y el MKM; ambos utilizados en el tratamiento de pacientes. Se ha utilizado un gran conjunto de datos de la literatura *in vitro* y los parámetros α y β del modelo LQ para validar el modelo derivado.

Se han empleado datos de la RBE preclínicos de la médula espinal de rata en seis profundidades diferentes de tratamiento con iones de carbono. Las propiedades físicas en función de la profundidad se obtuvieron mediante simulación de Monte Carlo considerando: dosis, LET y calidad del haz $Q=Z^2/E$, donde Z es el número atómico y E la energía cinética. Reveló para α y RBE un aumento lineal con la calidad de haz Q, pero sin dependencia del tipo de ion.

Debido a la aparente independencia de la RBE con el tipo de iones, la RBE obtenida experimentalmente para iones de carbono en función de Q también podría ser utilizada para estimar la RBE en SOBP de protones donde Q se puede determinar a cualquier profundidad.

El objetivo de este capítulo es obtener un modelo de RBE relevante para la hadronterapia basado en datos obtenidos para protones, iones de helio, carbono y neón. Partiendo de las siguientes suposiciones:

- Es posible hacer una analogía con el modelo de protones para iones más pesados.
- Ayuda a conocer la dependencia de la RBE porque introduce valores de alto LET.

En primer lugar se obtuvieron los valores de α y del rango para diferentes iones, en este caso, Hidrógeno (protones), Helio, Carbono y Neón (Kase et al., 2006). Se transformaron los valores de rango en energía y LET como se explica en el apartado de Metodología, en la página 22. A estos datos, además, se les calculó una regresión lineal, también se realizó un ajuste lineal para todas las Q, ambos se muestran en negro en la **FIGURA 24**.

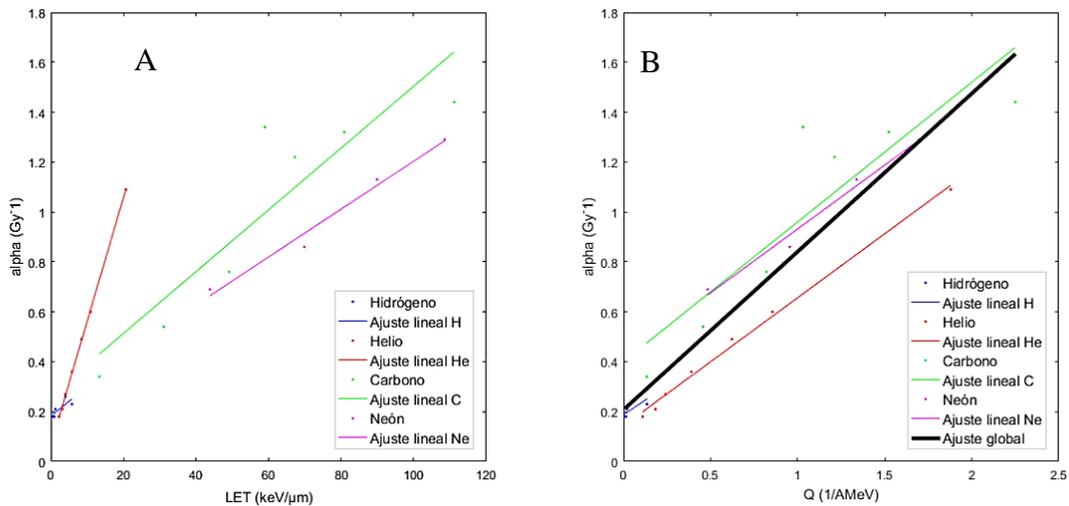


FIGURA 24. A: Componente α en función de la LET para los distintos iones y su correspondiente regresión lineal. B: Componente α en función del factor Q para los distintos iones y su correspondiente regresión lineal. Además del ajuste global.

En la **FIGURA 25A** se puede ver la curva formada por Q respecto a la LET para los distintos iones y en la **FIGURA 25B**, la curva de Q en función de LET sólo para protones y su correspondiente ajuste.

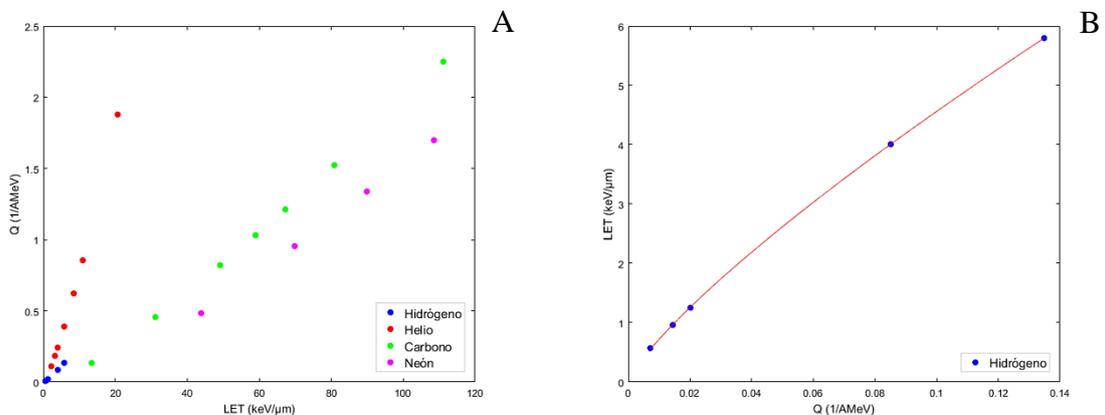


FIGURA 25. A. Curvas Q-LET de todos los iones. B. Curva Q-LET solo de protones.

Una vez obtenidos los valores del factor Q, se comprobó el modelo de Wedenberg para estos iones, para ello se sustituyó la LET por Q en la ecuación de este modelo:

$$RBE \left[D, LET, \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_{\gamma} \right] = -\frac{1}{2D} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_{\gamma} + \frac{1}{D} \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_{\gamma}^2 + \left(qLET + \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_{\gamma} \right) D + D^2} \quad [16]$$

Quedando de la siguiente manera:

$$RBE \left[D, LET, \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_{\gamma} \right] = -\frac{1}{2D} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_{\gamma} + \frac{1}{D} \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_{\gamma}^2 + \left(q'Q^b + \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_{\gamma} \right) D + D^2} \quad [17]$$

Donde, mediante un ajuste potencial con Matlab de los datos de LET y Q calculados a partir de los valores de PSTAR, del tipo $LET = aQ^b$ mostrado en la **FIGURA 26**, se ha obtenido que la relación, con una $R^2 = 0.9998$, entre la LET de protones y su correspondiente factor Q, es la que se muestra en la ecuación [18]:

$$LET = 273 \cdot Q^{0.776} \quad [18]$$

Donde $a = 273 \pm 1.6 \text{ keV}/\mu\text{m MeV}^{0.78}$ y $b = 0.776 \pm 0.004$. Por lo tanto, considerando $qLET = q'Q^b$, y asumiendo un exponente de 0.776, la relación entre q y q' es $q' = 273q$.

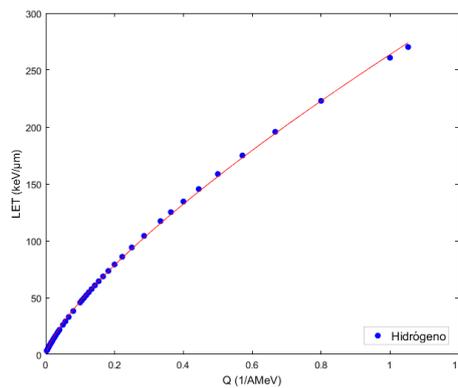


FIGURA 26. Ajuste potencial de la LET en función de la Q para los valores de protones tabulados de PSTAR.

Se realiza el mismo ajuste para los cuatro iones diferentes que se emplearon, con los datos de ASTAR y las tablas de ICRU, respectivamente. Los resultados obtenidos se muestran en la **TABLA 3**.

TABLA 3. Valores de los parámetros del ajuste potencial y su bondad para los diferentes iones.

Ion	a	b	R ²
Hidrógeno	273±1.6	0.776±0.004	0.9998
Helio	656.1±6.7	0.798±0.005	0.9998
Carbono	(1.32±0.07)·10 ⁷	0.694±0.027	0.9957
Neón	(2.45±0.223)·10 ⁷	0.566±0.043	0.9838

Ahora, se realiza el ajuste siguiendo la ecuación [17] para calcular el valor de q' para protones. Se han empleado los datos del ensayo de Paganetti (2014) para comprobar este modelo, fijando $b = 0.78$. Se ha obtenido el siguiente valor con una $R^2 = 0.9920$:

$$q' = 660 \pm 12.9 \text{ keV} / \mu\text{m MeV}^{0.78}$$

Después, se realiza el ajuste introduciendo los valores de todos los iones calculando primero una media de los exponentes obtenidos. Esta media es: $b = 0.71$. El resultado, con una $R^2 = 0.8953$, del parámetro q' obtenido es:

$$q' = 14.57 \pm 1.78 \text{ keV} / \mu\text{m MeV}^{0.71}$$

Si ahora se calcula el ajuste dejando libres tanto q' como b para todos los iones diferentes que se tienen, se obtiene, con una $R^2 = 0.9132$ el siguiente resultado:

$$b = 0.89 \pm 0.20; q' = 14.58 \pm 1.79 \text{ keV} / \mu\text{m MeV}^{0.89}$$

Por último, se procede a comparar los dos modelos existentes (Wedenberg et al. y McNamara et al.) con el modelo descrito en este capítulo. Para ello, se expresan los anteriores modelos en función de Q, en lugar de la LET como antes. Se escoge un rango de energías entre 1 y 300 MeV para protones, lo que implica un rango de Q de 1 a

$3.3 \cdot 10^{-3} \text{ MeV}^{-1}$. Para representar el modelo Q se ha considerado la media de exponentes calculada y el parámetro q' obtenido en el ajuste con todos los iones.

En la **FIGURA 27** se representan los modelos en parejas, comparando los originales con los calculados en el presente trabajo y por último se comparan los tres modelos creados aquí. La incertidumbre de los modelos se ha calculado mediante bootstrapping, cuyo valor se indica en las gráficas con la línea punteada. Todos ellos calculados para un isoeffecto de dosis de protones de 2 Gy y una radiosensibilidad, (α/β) , de 3 Gy.

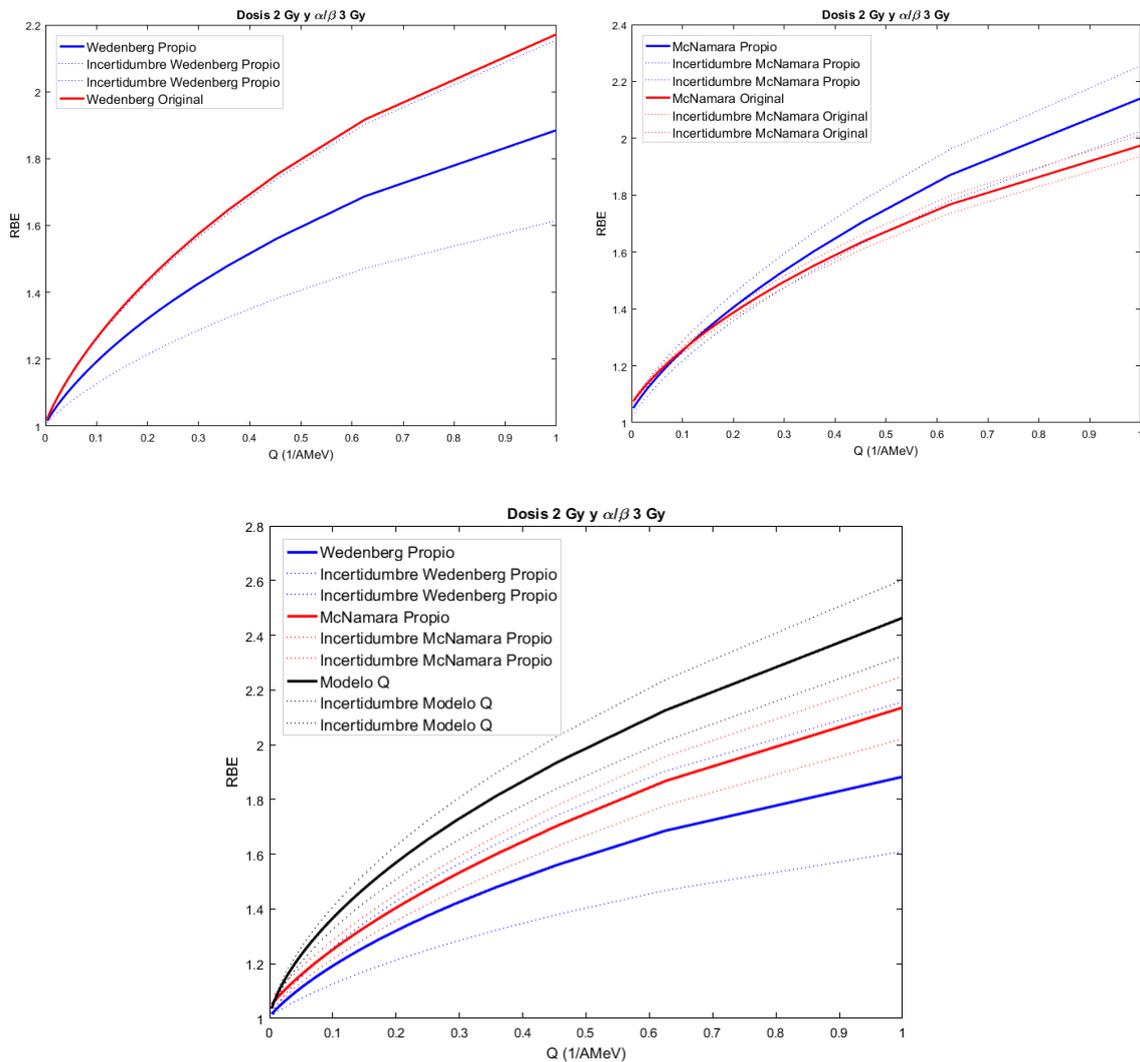


FIGURA 27. Curvas comparativas de RBE en función de Q con su incertidumbre. La primera para el modelo de Wedenberg. La segunda para el de McNamara. La tercera comparando los tres modelos experimentales.

4. Conclusiones

Se han comprobado dos de los modelos empíricos existentes (Wedenberg y McNamara), obteniendo un mismo resultado, es mejor excluir las células con un ratio $(\alpha/\beta)_\gamma$ infinito a la hora de hacer el ajuste, debido a que un $(\alpha/\beta)_\gamma$ infinito significaría una capacidad de reparación de la célula nula.

Con todos los resultados obtenidos, se puede concluir que es mejor ajustar una gran cantidad de datos, como puede ser el grueso de datos de Paganetti, con una menor cantidad de parámetros, esto es, es mejor ajustar el modelo con uno o dos parámetros, tres a lo sumo, que con cuatro parámetros como es el caso de McNamara, debido a que se introducen muchas fluctuaciones y el problema está muy degenerado pese al alto número de datos introducidos.

Una vez comprobados estos modelos, se ha intentado formalizar uno nuevo considerando la calidad del haz, Q , en vez de la LET empleando el formalismo utilizado por Wedenberg en su modelo, es decir, dejando libre sólo un parámetro de ajuste, para evitar las degeneraciones comentadas anteriormente.

5. Anexo

Lista de Acrónimos

- **RBE:** Relative Biological Effectiveness. Efectividad biológica relativa.
- **LET:** Linear Energy Transfer. Transferencia de energía lineal.
- **NIST:** National Institute of Standards and Technology. Instituto Nacional de Estándares y Tecnología
- **ICRU:** International Commission on Radiation Units and Measurements. Comisión Internacional de Unidades Radiológicas.
- **LQ:** Linear-Quadratic. Lineal cuadrático.

6. Referencias

- Abolfath, R., Peeler, C. R., Newpower, M., Bronk, L., Grosshans, D., & Mohan, R. (2017). A model for relative biological effectiveness of therapeutic proton beams based on a global fit of cell survival data. *Scientific Reports*, 7.
- Aoki-Nakano, M., Furusawa, Y., Uzawa, A., Matsumoto, Y., Hirayama, R., Tsuruoka, C., ... & Kagiya, G. (2014). Relative biological effectiveness of therapeutic proton beams for HSG cells at Japanese proton therapy facilities. *Journal of radiation research*, 55(4), 812-815.
- Baggio, L., Cavinato, M., Cherubini, R., Conzato, M., Cucinotta, F., Favaretto, S., ... & R. Williams, J. (2002). Relative biological effectiveness of light ions in human tumoural cell lines: role of protein p53. *Radiation protection dosimetry*, 99(1-4), 211-214.
- Balart Serra, J., Capellá Munar, G., & Craven-Bartle, J. (2002). *Análisis de la radiosensibilidad de las células tumorales pancreáticas humanas y su modulación por 5-fluorouracilo*. Universitat Autònoma de Barcelona.
- Belli, D., Bettega, P., Calzolari, F., Cera, R., Cherubini, M., Dalla Vecchia, M., Durante, S., Favaretto, G., Gialanella, G., Grossi, M. (2000). Inactivation of human normal and tumour cells irradiated with low energy protons. *International journal of radiation biology*, 76(6), 831-839.
- Belli, F., Cera, R., Cherubini, M., Dalla Vecchia, A.M.I., Haque, F., Ianzini, G., Moschini, O., Sabora, G., Simone, M.A., Tabocchini, P., Tiveron, M. (1998). RBE-LET relationships for cell inactivation and mutation induced by low energy protons in V79 cells: further results at the LNL facility. *International journal of radiation biology*, 74(4), 501-509.
- Bettega, P., Calzolari, R., Marchesini, G.L., Noris Chiorda, A., Piazzolla, L., Tallone, F., Cera, R., Cherubini, M., Dalla Vecchia, S., Favaretto, P., Tiveron, D. (1998). Inactivation of C3H10T1/2 cells by low energy protons and deuterons. *International journal of radiation biology*, 73(3), 303-309.
- Brosed Serreta, A., Lizuain Arroyo, M.C. (2012). *Fundamentos de Física médica, Volumen 3: Radioterapia externa. Bases físicas, equipos, determinación de la dosis absorbida y programa de garantía de calidad*.

- Carabe-Fernandez, A., Dale, R. G., & Jones, B. (2007). The incorporation of the concept of minimum RBE (RBE min) into the linear-quadratic model and the potential for improved radiobiological analysis of high-LET treatments. *International journal of radiation biology*, 83(1), 27-39.
- Dale, R. G., & Jones, B. (1999). The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 43(3), 639-645.
- Elsässer, T., Krämer, M., & Scholz, M. (2008). Accuracy of the local effect model for the prediction of biologic effects of carbon ion beams in vitro and in vivo. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 71(3), 866-872..
- Folkard, M. (1996). Inactivation of V79 cells by low-energy protons, deuterons and helium-3 ions. *International journal of radiation biology*, 69(6), 729-738.
- Franken, N. A., Rodermond, H. M., Stap, J., Haveman, J., & Van Bree, C. (2006). Clonogenic assay of cells in vitro. *Nature protocols*, 1(5), 2315.
- Hawkins R. B. (2003). A microdosimetric-kinetic model for the effect of non-Poisson distribution of lethal lesions on the variation of RBE with LET. *Radiation research*, 160, 61–9.
- Hawkins, R. B. (1994). A statistical theory of cell killing by radiation of varying linear energy transfer. *Radiation research*, 140(3), 366-374.
- Kanai, T., Endo, M., Minohara, S., Miyahara, N., Koyama-Ito, H., Tomura, H., ... & Furusawa, Y. (1999). Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 44(1), 201-210.
- Kanai, T., Matsufuji, N., Miyamoto, T., Mizoe, J., Kamada, T., Tsuji, H., ... & Tsujii, H. (2006). Examination of GyE system for HIMAC carbon therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 64(2), 650-656.
- Kase, Y., Kanai, T., Matsufuji, N., Furusawa, Y., Elsässer, T., & Scholz, M. (2007). Biophysical calculation of cell survival probabilities using amorphous track structure models for heavy-ion irradiation. *Physics in medicine and biology*, 53(1), 37.

- Kase, Y., Kanai, T., Matsumoto, Y., Furusawa, Y., Okamoto, H., Asaba, T., ... & Shinoda, H. (2006). Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams. *Radiation research*, 166(4), 629-638.
- Kellerer, A. M., & Rossi, H. H. (1978). A generalized formulation of dual radiation action. *Radiation Research*, 75(3), 471-488.
- Liu, Q., Ghosh, P., Magpayo, N., Testa, M., Tang, S., Gheorghiu, L., ... & Held, K. D. (2015). Lung cancer cell line screen links fanconi anemia/BRCA pathway defects to increased relative biological effectiveness of proton radiation. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 91(5), 1081-1089.
- Lozares, S., Mañeru, F., & Pellejero, S. (2009). Radioterapia con partículas pesadas. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* (Vol. 32, pp. 85-95). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud.
- McNamara, A. L., Schuemann, J., & Paganetti, H. (2015). A phenomenological relative biological effectiveness (RBE) model for proton therapy based on all published in vitro cell survival data. *Physics in medicine and biology*, 60(21), 8399.
- Moreno, A. J. C., Feuvret, L., Noel, G., Calugaru, V., Ferrand, R., Delacroix, S., & Mazon, J. J. (2004). La protonterapia: indicaciones y perspectivas. *Revista de Oncología*, 6(7), 403-414.
- Paganetti, H. (2014). Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Physics in medicine and biology*, 59(22), R419.
- Portero, F. S. (2002). Radiobiología en braquiterapia de baja tasa de dosis. *Radiobiología*, 2, 26-33.
- Puck, T. T., & Marcus, P. I. (1956). Action of x-rays on mammalian cells. *Journal of Experimental Medicine*, 103(5), 653-666.
- Rohatgi, A. (2017). WebPlotDigitizer 3.12. URL: <http://arohatgi.info/WebPlotDigitizer/app>.
- Sánchez Parcerisa, D. (2012). *Experimental and computational investigation of water-to-air stopping power ratio for ion chamber dosimetry in carbon ion radiotherapy* (Doctoral dissertation).

- Scholz, M., & Kraft, G. (1994). Calculation of heavy ion inactivation probabilities based on track structure, x ray sensitivity and target size. *Radiation Protection Dosimetry*, 52(1-4), 29-33.
- Scholz, M., & Kraft, G. (1996). Track structure and the calculation of biological effects of heavy charged particles. *Advances in Space Research*, 18(1-2), 5-14.
- Scholz, M., Kellerer, A. M., Kraft-Weyrather, W., & Kraft, G. (1997). Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy. *Radiation and environmental biophysics*, 36(1), 59-66.
- Sgura, A. Antoccia, R. Cherubini, M. Dalla Vecchia, P. Tiveron, F. Degrassi, C. Tanzarella, A. (2000). Micronuclei, CREST-positive micronuclei and cell inactivation induced in Chinese hamster cells by radiation with different quality. *International journal of radiation biology*, 76(3), 367-374.
- Tobias, C. A., Lawrence, J. H., Born, J. L., McCombs, R. K., Roberts, J. E., Anger, H. O., ... & Huggins, C. B. (1958). Pituitary irradiation with high-energy proton beams a preliminary report. *Cancer research*, 18(2), 121-134.
- Vassiliev, O. N., Grosshans, D. R., & Mohan, R. (2017). A new formalism for modelling parameters α and β of the linear quadratic model of cell survival for hadron therapy. *Physics in Medicine and Biology*.
- Wedenberg, M., Lind, B. K., & Hårdemark, B. (2013). A model for the relative biological effectiveness of protons: the tissue specific parameter α/β of photons is a predictor for the sensitivity to LET changes. *Acta oncologica*, 52(3), 580-588.
- Wilson, R. R. (1946). Radiological use of fast protons. *Radiology*, 47(5), 487-491.