

COMPARACIÓN DE MODELOS PARA LA PROBABILIDAD DE CONTROL TUMORAL (TCP) PARA DISTINTOS FRACCIONAMIENTOS DE DOSIS

COMPARISON OF MODELS FOR TUMOR CONTROL PROBABILITY (TCP) FOR DIFFERENT FRACTIONATION OF DOSIS

J. A. Horas, O. R. Olgún, M.G. Rizzotto

IMASL – Instituto de Matemática Aplicada San Luis
Departamento de Física
Universidad Nacional de San Luis – Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
Ejército de los Andes 950, (5700) San Luis - Argentina
e-mail: jhoras@unsl.edu.ar

Se comparan modelos que dan la probabilidad de control tumoral (*TCP*) usando datos experimentales, obtenidos de la bibliografía, en que se usan dos líneas celulares que crecen como megacolonias *in vitro* que son irradiadas con diversos esquemas de fraccionamiento: convencional y acelerado. Se concluye sobre las hipótesis fundamentales de cada modelo y su utilidad para diversos tipos de fraccionamiento de dosis. Se obtiene información sobre los parámetros de cada modelo y la validez de los procesos que involucran. Se consideran, entre otros, la recuperación celular total o parcial, debido a daños sub-letales; el efecto de la resensitización y de la repoblación celular producidos entre fracciones en ambos tipos de fraccionamiento.

In this paper we compare different models for the tumor control probability (*TCP*) using experimental data obtained from bibliography. Two cellular lines growing like megacolonies *in vitro* are used and irradiated with different fractionation schemes: conventional and accelerated. We obtain conclusions on the fundamental hypothesis of each model and its usefulness for different types of division into fractions of the dosis. We obtain information about the parameters of each model and the validity of the involved processes. The following mechanisms are considered: total or partial cell recovery due to sub-lethal damages, the effect of resensitization and the cellular repopulation produced in fractions in both types of division into fractions.

I. INTRODUCCION

En este trabajo se estudia la probabilidad de control tumoral (*TCP*) en tratamientos prolongados de radioterapia cuando se siguen distintos protocolos de fraccionamiento de administración de dosis.

Se trata de determinar si la tasa de repoblación y otros parámetros relacionados son diferentes entre un tratamiento convencional (IC), cinco días con irradiación y dos no, y un tratamiento acelerado (IA), todos los días con irradiación sin pausas.

Se comparan también los resultados de ajuste por cuadrados mínimos, obtenidos con modelos^(1,2) que utilizan la estadística de Poisson para la distribución de las células clonogénicas, con otro modelo que llamamos de tipo “nacimiento y muerte”, que no la utiliza⁽³⁾.

Se usan para lo anterior datos experimentales provenientes de Tarnawski⁽¹⁾, que determina la *TCP* a partir de la irradiación de dos líneas celulares, *murine squamous cell carcinoma* AT478 y *human adenocarcinoma* A549 que fueron hechas crecer como megacolonias epiteliales *in vitro*. La radiación fue administrada tanto en dosis única como fraccionada en dos esquemas: (IC) e (IA).

Estos datos experimentales se ajustan utilizando 3 modelos para *TCP*:

1. Modelo tipo LQ clásico⁽¹⁾ (Poissoniano).
2. Modelo tipo LQ extendido⁽²⁾ (4 R's) (Poissoniano).

3. Modelo tipo “nacimiento y muerte”⁽⁴⁾ (No Poissoniano).

Si bien ha sido mostrado recientemente que la distribución límite del número de células clonogénicas supervivientes luego de la radiación, es de hecho tipo Poisson, la formulación Poissoniana para *TCP* tiene conocidas fallas [ver Ref. (4)] que justifican la comparación que se realiza en este trabajo.

II. MODELOS Y METODOS

Se muestran a continuación las expresiones para los modelos mencionados. En todas ellas *TCP* es la probabilidad de control tumoral que depende de la dosis total aplicada *D* y la dosis por fracción df_x , ambas medidas en Grays y de *T* que es la duración total del tratamiento medido en días. También se explicitan los parámetros de cada modelo

El primer modelo⁽¹⁾, usa la estadística de Poisson y el modelo LQ “clásico” para la fracción de sobrevivencia de las células clonogénicas. Se agrega la repoblación celular que puede existir a lo largo de todo el tratamiento. Este modelo responde a lo siguiente:

(1) $TCP = \exp(-\exp(K - a * D - b * D * df_x + I * T))$ y tiene cuatro parámetros que son: $K = \ln(N)$, donde *N* es el número inicial de células clonogénicas, *a* y *b* son parámetros de radiosensitividad y *I* es el parámetro de repoblación o crecimiento del tumor.

El segundo modelo, es un modelo Poissoniano que utiliza una versión modificada del modelo LQ para la fracción de sobrevida⁽²⁾. Se agrega también la repoblación celular. Este modelo que intenta considerar las 4 R's de la Radiobiología, responde a lo siguiente:

$$(2) \quad TCP = \exp(-\exp(K - \mathbf{a}D - \mathbf{b}G(\mathbf{t}_R)Ddf_x + \left(\frac{1}{2}\mathbf{s}^2\right)G(\mathbf{t}_S)Ddf_x + IT))$$

con

$$G(\mathbf{t}_R) = 2\left(\frac{\mathbf{t}_R}{T}\right)^2 (\exp(-T/\mathbf{t}_R) - 1) + 2\frac{\mathbf{t}_R}{T},$$

$$G(\mathbf{t}_S) = 2\left(\frac{\mathbf{t}_S}{T}\right)^2 (\exp(-T/\mathbf{t}_S) - 1) + 2\frac{\mathbf{t}_S}{T},$$

La ec. (2) tiene 7 parámetros que son: $K = \ln(N)$, donde N es el número inicial de células clonogénicas, \mathbf{a} y \mathbf{b} son los parámetros de radiosensitividad, \mathbf{t}_R , es el tiempo de reparación; \mathbf{s}^2 , es una medida de la dispersión producida por la diversidad celular, \mathbf{t}_S , es el tiempo de resentización, y I es el parámetro de repoblación o crecimiento del tumor.

Se intenta considerar entonces, la Reparación (1° R) medida por \mathbf{t}_R ; la Redistribución y la Reoxigenación (2° y 3° R) medidas por \mathbf{t}_S y por último la Repoblación (4° R) medida por I .

El tercer modelo^(3,4), es No Poissoniano y se basa en un proceso de nacimiento y muerte. Utiliza una versión del modelo LQ clásico para la fracción de sobrevida. Se agrega también la repoblación celular. Este modelo responde a lo siguiente

$$(3) \quad TCP = \{1 - G(D,T) / [1 - (1 - \exp I)(G(D,T) - G(2,1))/(G(2,1) - 1)]\}^N$$

con

$$G(D,T) = \exp(-\mathbf{a}D - \mathbf{b} \cdot df_x \cdot D + I \cdot T)$$

Esta expresión del modelo, tiene 4 parámetros que son: N , es el número inicial de células clonogénicas, \mathbf{a} y \mathbf{b} son parámetros de radiosensitividad y I es el parámetro de repoblación o crecimiento del tumor.

Debe aclararse que la ecuación (3) corresponde a una versión que considera la recuperación completa ($\mathbf{t}_R=0$) entre dos fracciones consecutivas. Por lo tanto tiene 4 parámetros. La expresión general de este modelo tipo "nacimiento y muerte", considerando la recuperación parcial ($\mathbf{t}_R \neq 0$) incluye también ese parámetro.

Al respecto debe considerarse que en la mayoría de los modelos del tipo Poissoniano, se supone que la recuperación es completa ($\mathbf{t}_R=0$), ello también es uso habitual en la práctica diaria⁽¹⁾. La misma suposición, seguimos nosotros con el modelo No Poissoniano utilizado.

Además en primeras pruebas, hemos comprobado que los cambios en el ajuste, usando la expresión general con 5 parámetros, no fueron de relevancia notable como para justificar la inclusión de un quinto parámetro.

La metodología de ajuste de los datos experimentales fue:

- Ajuste simultáneo de los tres conjuntos de datos informados para cada línea celular. Se considera la forma de administración de la radiación (dosis única y tratamiento prolongado con y sin pausa).
- Determinar los parámetros que pueden ser compartidos, pues no dependen de la forma de administración de la radiación.
- Determinar los parámetros que valen para cada conjunto de datos y no deben ser compartidos, pues pueden variar con la forma de administración de la radiación y el tiempo de tratamiento correspondiente.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En las figuras 1 a 6 se muestra TCP versus la dosis administrada para los tres conjuntos de datos (dosis única = SD, y con los dos esquemas de fraccionamiento: Irradiación Acelerada = CAIR y Convencional = CONV) para las líneas AT478 y A549. Se muestran en cada caso el valor de los parámetros y si son compartidos o no.

El primer modelo⁽¹⁾ (figs. 1 y 2), genera un ajuste aceptable aunque no siempre con parámetros dentro de los límites radiobiológicos admisibles. En particular \mathbf{a} es muy bajo en la fig. 1. El parámetro I , del que solo se informa un valor, es similar para todas las curvas. El ajuste no es bueno para la línea A549 (fig. 2) en la cual TCP para CAIR da valores mayores que los experimentalmente observados.

El segundo modelo⁽²⁾ (figs. 3 y 4) mejora la performance del anterior especialmente para la línea A549. Sin embargo los parámetros tampoco están siempre dentro de límites radiobiológicos admisibles. En la fig. 3 persisten los bajos valores para \mathbf{a} , mientras que \mathbf{s}^2 y \mathbf{t}_S son casi cero. Solo se informa un valor para I pues, para ambos tratamientos prolongados este adquiere valores muy similares, dentro de la estadística utilizada, \mathbf{t}_S no dio tampoco diferencias significativas. Para single dosis I , que no se informa, es casi cero, esto es por que el tiempo (T) de irradiación es pequeño e imposibilita así la repoblación celular.

El tercer modelo^(3,4) da buenos ajustes, similares a los de Brenner⁽²⁾, pero un tanto mejores para A549, en particular hasta 50 Gy. Corresponde resaltar que los parámetros en todos los casos están dentro de límites radiobiológicos aceptables, en particular los valores de \mathbf{a} en ambas líneas celulares. El comportamiento de I , del cual se informa un solo valor, es también más correcto.

IV. CONCLUSIONES

Este trabajo nos permite concluir:

- a) El modelo para TCP tipo "nacimiento y muerte" (No Poissoniano) ajusta admisiblemente los datos experimentales, dando también valores aceptables de los parámetros.
- b) El modelo de Brenner⁽²⁾ aun que tiene 7 parámetros también da un ajuste que consideramos aceptable, dentro de la estadística utilizada.
- c) Los tres parámetros adicionales de este modelo permiten extraer información valiosa y son indicados para tratamientos prolongados. Sin embargo,

resultados levemente superiores se obtienen con el modelo No Poissoniano con solo cuatro parámetros.

Respecto a las diferencias en la tasa de repoblación para los tratamientos prolongados, tanto la precisión de los datos experimentales, la vecindad de los valores de TCP para ambos tratamientos (IC) e (IA) y el método de ajuste utilizado imposibilitan una conclusión definitiva, aunque indican que no existen diferencias significativas.

Desde el punto de vista de los resultados del ajuste y la complejidad (número de parámetros) se puede afirmar que el modelo No Poissoniano es en este caso superior.

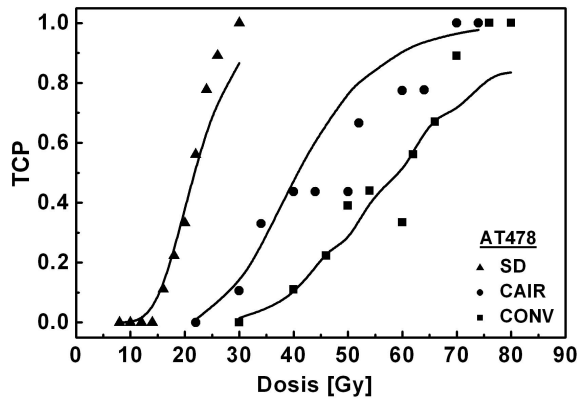


Figura 1. Resultados del ajuste (líneas llenas) utilizando el modelo "LQ clásico" [Ec. (1)]. Los símbolos indican los puntos experimentales y el modo de administración de la dosis. Los parámetros compartidos son: $K=3.790$, $a=0.096$, $b=0.048$. El parámetro $I=0.178$ quedó libre para cada curva.

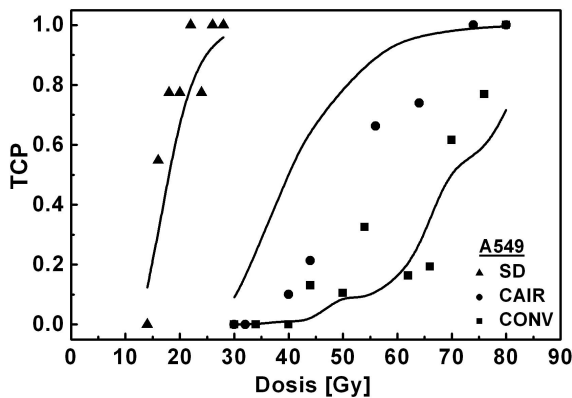


Figura 2. Resultados del ajuste (líneas llenas) utilizando el modelo "LQ clásico" [Ec. (1)]. Símbolos: idem figura 1. Los parámetros compartidos son: $K=4.645$, $a=0.139$, $b=0.070$. El parámetro $I=0.308$ quedó libre para cada curva.

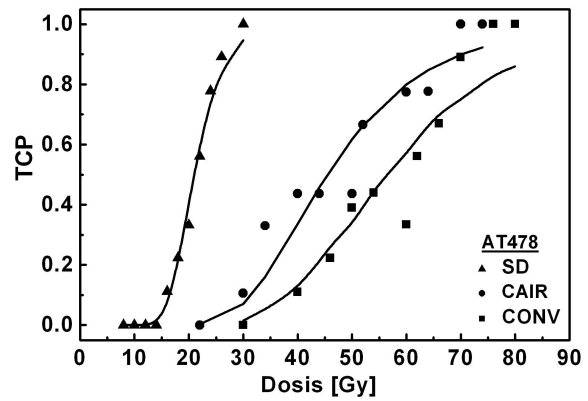


Figura 3. Resultados del ajuste (líneas llenas) utilizando el modelo "LQ extendido" [Ec. (2)]. Símbolos: idem figura 1. Los parámetros compartidos son: $K=5.495$, $a=0.077$, $b=0.102$, $t_R=4.261$, $S^2=1.2431e^{-9}$. Los parámetros $t_S=6.2065e^{-12}$ y $I=0.020$ quedaron libres para cada curva.

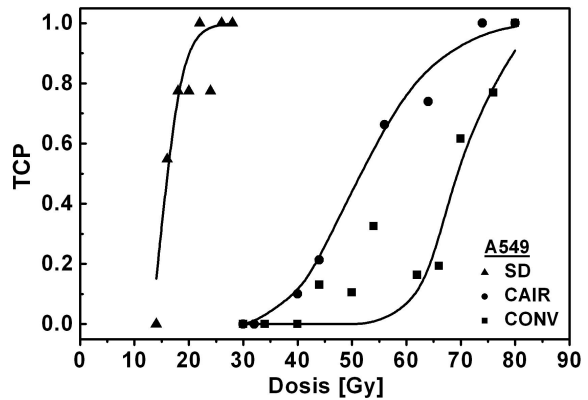


Figura 4. Resultados del ajuste (líneas llenas) utilizando el modelo "LQ extendido" [Ec. (2)]. Símbolos: idem figura 1. Los parámetros compartidos son: $K=7.63$, $a=0.84$, $b=0.29$, $t_R=6.79$, $S^2=0.46$. Los parámetros $t_S=56.14$ y $I=0.235$ quedaron libres para cada curva.

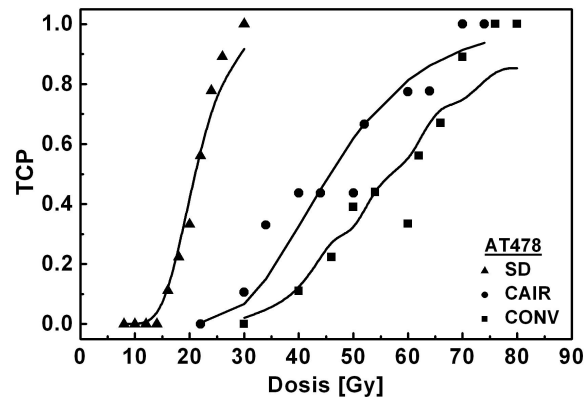


Figura 5. Resultados del ajuste (líneas llenas) utilizando el modelo "No Poissoniano" [Ec. (3)]. Símbolos: idem figura 1. Los parámetros compartidos son: $K=87.429$, $a=0.12311$, $b=0.054$. El parámetro $I=0.234$ quedó libre para cada curva.

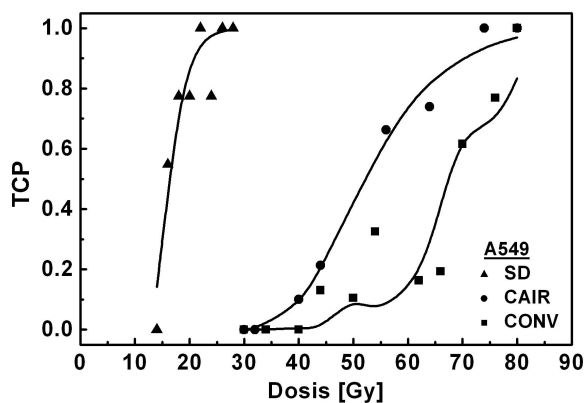


Figura 6. Resultados del ajuste (líneas llenas) utilizando el modelo "No Poissoniano" [Ec. (3)]. Símbolos: idem figura 1. Los parámetros compartidos son: $K=962.805$, $a=0.296$, $b=0.073$. El parámetro $l=0.514$ quedó libre para cada curva.

REFERENCIAS

1. Rafal Tarnawski, María Widel and Krzysztof Skladowski. Tumor cell repopulation during conventional and accelerated radiotherapy in the *in vitro* megacolon culture. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **55** (4), 1074-1081 (2003).
2. David J. Brenner, Lynn R. Hlatky, Phylip J. Hahnfeldt, Eric J. Hall and Rainer K. Sachs. A convenient extension of the linear quadratic model to include redistribution and reoxygenation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. **32** (2), 379-390 (1995).
3. Zaider M. and Minerbo G. N. Tumor control probability: a formulation applicable to any temporal protocol of dose delivery. *Phys. Med. Biol.* **45**, 279-293 (2000).
4. P Stavrev, M Weldon, BWarkentin, N Stavreva and B G Fallone. Radiation damage, repopulation and cell recovery analysis of *in vitro* tumour cell megacolon culture data using a non-Poissonian cell repopulation TCP model. *Phys. Med. Biol.* **50**, 3053-3061 (2005).