



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE  
FACULTAD DE FÍSICA  
INSTITUTO DE FÍSICA

## **Dosimetría cardiaca y correlación con peor sobrevida en pacientes con cáncer de mama**

Por

Julio Manuel Montoya Janampa

Tesis presentada a la Facultad de Física de la Pontificia Universidad Católica de Chile como requisito para optar al grado de Magíster en Física Médica

Profesora Guía: Paola Caprile

Profesora Co-guía: Daniela Cornejo

Profesor Corrector: Tomás Merino

Abril, 2024

Santiago, Chile

## **Agradecimientos**

En primer lugar, quiero expresar mis más profundos agradecimientos a mis supervisoras de tesis, Paola Caprile y Daniela Cornejo, por su dedicación, apoyo y orientación durante todo el proceso de investigación. La experiencia, conocimiento y paciencia mostradas han sido fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

Además, quiero agradecer a los doctores de la Red de Salud UC-Christus, Tomás Merino y Francisco Acevedo, por la disponibilidad de la base datos, junto con los físicos médicos, Rita Castillo, Erick Salcedo y Rodrigo El Far, el médico Esteban Barnafi y el profesor Ignacio Espinoza, por el apoyo en la extracción de datos.

También quiero agradecer a mis profesores y compañeros del posgrado, quienes me han brindado su apoyo durante estos dos años de estudio y han contribuido en mi formación académica y profesional.

Por último, quiero agradecer a mi familia y amigos, quienes siempre me han brindado su apoyo incondicional. Su cariño y aliento han sido fundamentales para superar los momentos difíciles y la realización de esta tesis.

## Abreviaciones

CAC: Nivel de calcio en las arterias coronarias

CI: Intervalo de confianza

CM: Cáncer de mama

CT: Tomografía computarizada

DL: *Deep Learning*

EQD2: Dosis equivalente en fracciones de 2 Gy

HR: *Hazard ratio*

LAD: Arteria descendente anterior izquierda

MHD: Dosis media cardiaca

ML: *Machine Learning*

OAR: Órganos en riesgo

RT: Radioterapia

## Índice

Resumen .....	1
1. Introducción .....	2
2. Objetivos.....	4
2.1. Objetivo general .....	4
2.2. Objetivos específicos .....	4
3. Marco teórico .....	5
3.1. Cáncer de mama.....	5
3.1.1. Descripción general.....	5
3.1.2. Tratamiento .....	5
3.2. Radioterapia del cáncer de mama .....	6
3.3. Cardiotoxicidad tras la radioterapia.....	6
3.3.1. Anatomía del corazón .....	6
3.3.2. Riesgo de cardiopatía.....	8
3.3.3. Evaluación funcional del daño cardiaco .....	10
3.3.4. Comparación entre diferentes técnicas.....	11
3.3.5. Impacto de los esquemas hipofraccionados .....	12
3.3.6. Restricciones de dosis cardiaca.....	13
3.4. Segmentación de subestructuras cardiacas.....	14
3.4.1. Métricas cuantitativas.....	15
3.5. Calcificación coronaria .....	16
3.6. Análisis de supervivencia.....	17
3.6.1. Análisis de regresión de Cox .....	18
3.6.2. Curvas de Kaplan-Meier.....	19
3.6.3. Test de <i>log-rank</i> .....	20
4. Metodología .....	22
4.1. Base de datos de cohorte.....	22
4.2. Evaluación de una herramienta de segmentación cardiaca .....	23
4.3. Extracción de parámetros dosimétricos .....	23
4.4. Estimación del nivel de calcio coronario .....	24

4.5. Análisis de supervivencia.....	24
5. Resultados .....	26
5.1. Definición de cohorte de estudio .....	26
5.1.1. Pacientes fallecidas .....	26
5.1.2. Pacientes control .....	27
5.2. Validación del algoritmo .....	28
5.2.1. Comparación con contornos de planificación .....	28
5.2.2. Comparación con contornos manuales .....	30
5.3. <i>Score</i> de calcio .....	31
5.4. Análisis univariado.....	32
5.4.1. Parámetros clínicos y <i>score</i> de calcio .....	32
5.4.2. Parámetros dosimétricos .....	32
5.5. Análisis multivariado .....	35
5.6. Curvas de Kaplan-Meier .....	40
6. Discusión.....	45
7. Conclusiones .....	48
Bibliografía.....	49
Anexo .....	54

## Lista de figuras

3.1.	Diagrama del corazón y sus subestructuras (Wikimedia Commons, 2010).....	7
3.2.	Cardiopatía inducida por radiación (Podlesnikar et al., 2022).....	8
3.3.	Subestructuras cardíacas significativamente asociadas con eventos cardíacos adversos o supervivencia general (Banfill et al., 2021) .....	11
3.4.	Procedimiento del programa de segmentación automática del corazón y sus subestructuras (Finnegan et al., 2023) .....	15
3.5.	Curvas de supervivencia Kaplan-Meier (Eltorai et al., 2023) .....	20
5.1.	Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de pacientes fallecidas.....	26
5.2.	Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de pacientes control.....	27
5.3.	Segmentación del corazón y sus subestructuras .....	28
5.4.	Contorno de planificación (azul) y segmentación automática (rojo) del ventrículo izquierdo .....	29
5.5.	Contorno manual (azul) y segmentación automática (rojo) de la arteria descendente anterior izquierda.....	31
5.6.	Curvas de Kaplan-Meier para el corazón .....	41
5.7.	Curvas de Kaplan-Meier para el ventrículo izquierdo.....	41
5.8.	Curvas de Kaplan-Meier para la arteria coronaria derecha .....	42
5.9.	Curvas de Kaplan-Meier, considerando dosis máximas menores a 12 Gy (azul) y mayores a 12 Gy (rojo), recibidas por la región cardíaca conformada por el atrio derecho, la arteria coronaria derecha y la aorta ascendente.....	43
5.10.	Curvas de Kaplan-Meier, considerando dosis máximas menores a 30 Gy (azul) y mayores a 30 Gy (rojo), recibidas por la región cardíaca conformada por los ventrículos izquierdo y derecho.....	43
5.11.	Curvas de Kaplan-Meier para la región cardíaca conformada por los ventrículos izquierdo y derecho .....	44

## Lista de tablas

3.1.	Restricciones de dosis cardíaca en la planificación de RT con CM, considerando fracciones de 2 Gy (Beaton et al., 2019).....	13
3.2.	Resumen de restricciones basados en diferentes estudios (Beaton et al., 2019) .....	14
3.3.	Directriz para la interpretación del CAC en pacientes asintomáticos.....	17
4.1.	Asignación de valores para los datos clínicos .....	25
5.1.	Datos demográficos de la cohorte de estudio .....	28
5.2.	Métricas de comparación entre contornos de planificación y segmentaciones automáticas .....	29
5.3.	Métricas de comparación entre contornos manuales y segmentaciones automáticas .....	30
5.4.	Score de calcio.....	31
5.5.	Análisis univariado de las variables clínicas y el <i>score</i> de calcio.....	32
5.6.	Análisis univariado de los parámetros dosimétricos significativos del corazón, atrio derecho y ventrículo izquierdo .....	33
5.7.	Análisis univariado de los parámetros dosimétricos significativos del ventrículo derecho, arteria pulmonar y LAD .....	33
5.8.	Análisis univariado de los parámetros dosimétricos significativos de la arteria coronaria derecha, válvula pulmonar y válvula tricúspide.....	34
5.9.	Análisis univariado de los parámetros dosimétricos significativos de la base del corazón, primera región combinada y segunda región combinada.....	34
5.10.	Análisis multivariado del volumen del corazón que recibió al menos 20 Gy.....	35
5.11.	Análisis multivariado del volumen del corazón que recibió al menos 25 Gy.....	36
5.12.	Análisis multivariado del volumen del ventrículo izquierdo que recibió al menos 15 Gy.....	36
5.13.	Análisis multivariado del volumen del ventrículo izquierdo que recibió al menos 20 Gy.....	37
5.14.	Análisis multivariado del volumen de la arteria coronaria derecha que recibió al menos 10 Gy.....	37

5.15.	Análisis multivariado del volumen de la arteria coronaria derecha que recibió al menos 15 Gy.....	38
5.16.	Análisis multivariado de la dosis máxima recibida por la primera región cardiaca combinada .....	38
5.17.	Análisis multivariado de la dosis máxima recibida por la segunda región cardiaca combinada .....	39
5.18.	Análisis multivariado del volumen de la segunda región cardiaca combinada que recibió al menos 20 Gy.....	39
5.19.	Análisis multivariado del volumen de la segunda región cardiaca combinada que recibió al menos 25 Gy.....	40
A.1.	Valores de P no significativos para los parámetros dosimétricos .....	54
A.2.	Valores de P no significativos para los parámetros dosimétricos .....	55
A.3.	Valores de P no significativos para los parámetros dosimétricos .....	56
A.4.	Valores de P no significativos para los parámetros dosimétricos .....	57
A.5.	Valores de P no significativos para los parámetros dosimétricos .....	58

## Resumen

**Objetivo:** La radioterapia (RT) es una herramienta fundamental para combatir el cáncer de mama (CM). Para el año 2020 en Chile, la mayoría de los tratamientos de CM incluyeron RT (Sung et al., 2021). Sin embargo, evidencia reciente sugiere que las altas dosis administradas al corazón y sus subestructuras están asociadas a posibles cardiopatías y pueden resultar en un exceso de mortalidad (Díaz-Gavela et al., 2021; Banfill et al., 2021). El objetivo es estudiar la correlación entre la dosis administrada a diferentes subestructuras cardíacas y la supervivencia en el tiempo, e identificar umbrales de dosis predictivos de mortalidad temprana en una cohorte local de pacientes con CM tras la RT.

**Metodología:** Se empleó un programa *open source* (Finnegan et al., 2017) para segmentar automáticamente el corazón, sus cavidades, los grandes vasos, sus válvulas, las arterias coronarias y los nodos de conducción en imágenes CT de planificación para 188 pacientes control y 53 pacientes fallecidas, quienes fueron tratadas con RT curativa para CM en la Red de Salud UC-Christus. Se obtuvieron la dosis media y máxima, equivalente en fracciones de 2 Gy (EQD2), y el histograma de dosis-volumen para cada subestructura y regiones cardíacas combinadas. Además, el *score* de calcio se estimó utilizando un método de umbralizado (Agatston et al., 1990). Se realizaron análisis de supervivencia usando el *score* de calcio, la información clínica y los parámetros dosimétricos de las regiones cardíacas.

**Resultados:** El análisis de regresión multivariado mostró que la dosis máxima en la región cardíaca combinada que incluye los ventrículos bilaterales (Gy), el *score* de calcio (CAC), la etapa del cáncer T (I/II vs III/IV) y la quimioterapia (sí vs no) fueron factores significativos asociados con la supervivencia a través del tiempo en nuestra cohorte, con *hazard ratios* de 1,02 (95% CI 1,00-1,03;  $p = 0,0195$ ), 1,05 (95% CI 1,02-1,07;  $p < 0,001$ ), 4,66 (95% CI 2,51-8,64;  $p < 0,001$ ) y 2,31 (95% CI 1,08-4,93;  $p = 0,0309$ ), respectivamente, mientras que la dosis media cardíaca, V5 y V30 no mostraron significancia. Además, se trazaron curvas de supervivencia Kaplan-Meier para un seguimiento de 5 años, demostrando que la cohorte que recibió una EQD2 máxima en la región combinada superior a 30 Gy mostró una supervivencia más baja (*log-rank*  $p = 0,0062$ ).

**Conclusiones:** La aplicación de esta metodología en pacientes con CM valida a la dosis máxima en los ventrículos bilaterales como importante predictor de muerte prematura. Se obtuvo una EQD2 máxima de 30 Gy como límite de dosis para futuras investigaciones.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, Radioterapia, Cardiotoxicidad

## Capítulo 1: Introducción

A nivel mundial, el cáncer de mama (CM) es el tipo de cáncer más frecuente y la causa más común de muerte por cáncer en mujeres. En 2020, se reportaron más de 210.000 nuevos casos de CM en América Latina y el Caribe, y casi 68.000 muertes (Sung et al., 2021). En el mismo año en Chile, hubo 5.331 nuevos diagnósticos y 1.674 muertes por esta enfermedad. Asimismo, el CM ocupó un 12,6% de casos entre todos los tipos de cáncer y la tasa de supervivencia fue de 84,5%, considerando un plazo de 5 años (Rippke, 2018). El tratamiento de esta enfermedad usualmente se basa en una combinación de cirugía, tratamientos sistémicos (quimioterapia, terapia hormonal y terapia dirigida) y radioterapia, específica para cada paciente (Díaz-Gavela et al., 2021).

La radioterapia (RT) es considerada el tratamiento no invasivo más eficiente para tratar el CM. Cerca del 70% de las pacientes son tratadas con alguna de las modalidades de RT (Maliko et al., 2022). Sin embargo, la irradiación de la mama puede afectar los órganos sanos adyacentes, denominados órganos en riesgo (OAR). Entre estos se encuentran la piel, el corazón y el pulmón. A esto hay que sumar que, factores de riesgo del paciente, como la edad, la dieta, el consumo de alcohol y tabaco, entre otros, pueden aumentar los posibles efectos negativos de la radiación (Merino et al., 2021). Como un alto porcentaje de pacientes que reciben RT asociada al CM son sobrevivientes a largo plazo, diversos estudios clínicos se han centrado en describir y cuantificar los posibles efectos adversos de la RT en la calidad de vida de las pacientes, como el riesgo de radiodermatitis, bronquiolitis o cardiopatía (CVD) (Banfill et al., 2020; Käsmann et al, 2020).

Generalmente, el daño cardíaco producto de exposición a RT se evidencia después de años (inclusive hasta décadas) desde la primera exposición a la radiación (Merino et al., 2021). Esta toxicidad, mediada por el daño al endotelio y lesiones microvasculares, se ha asociado a una mayor probabilidad de incidencia de CVD, e inclusive de muerte prematura. En 2020, McWilliam et al. estudiaron la correlación entre la dosis que recibieron diferentes regiones cardíacas y una peor supervivencia, en una cohorte de pacientes con cáncer de pulmón tratados con RT de intención curativa. El estudio identificó regiones del corazón para las cuales una mayor dosis administrada se correlacionó de forma significativa con una mortalidad temprana de los pacientes.

A pesar de que la evidencia reciente sugiere que la dosis recibida por las subestructuras cardíacas está asociada a una menor supervivencia de los pacientes, las restricciones de dosis administrada al corazón siguen estando pobremente definidas. Inclusive, el corazón sigue siendo considerado como una sola estructura sin diferenciación de las subestructuras cuya irradiación podría conllevar un mayor riesgo. Sin embargo, mejores prácticas pueden ser implementadas a partir de estudios recientes, que han probado la capacidad de los métodos de *Machine Learning* (ML) para delinear de manera

automática y precisa subestructuras cardíacas (Isensee et al., 2021). En 2017, Finnegan et al. desarrollaron una herramienta *open source* basada en ML para segmentar automáticamente el corazón y 17 subestructuras utilizando imágenes de CT utilizadas para la planificación del tratamiento. En comparación con el método de delineación manual, el estudio demostró una buena correspondencia para la segmentación del corazón y sus cavidades, obteniéndose un rango de coeficientes de Sorensen-Dice promedio entre 0,81 y 0,93.

Adicionalmente, las mismas imágenes CT pueden proporcionar un método para estimar el riesgo cardiovascular a partir del nivel de calcificación coronaria (Agatston et al., 1990). En 2022, Wang et al. estudiaron la incidencia acumulada de eventos cardíacos en 109 pacientes con cáncer de pulmón tras la RT. Se demostraron en conjunto que las calcificaciones coronarias y la dosis al corazón fueron predictivas de CVD. Esto puede ayudar a identificar a los pacientes con un mayor riesgo de toxicidad cardíaca y así optimizar los tratamientos.

Considerando la magnitud de pacientes cuyo riesgo de CVD y muerte prematura podría verse aumentado por la aplicación de RT, así como los avances en herramientas de autosegmentación, se hace evidente la necesidad de investigar la relación entre la dosimetría cardíaca y la sobrevida de pacientes chilenas. Esta falta de información motiva el trabajo de la presente tesis, donde los objetivos se describen en el Capítulo 2, el marco teórico en el Capítulo 3, la metodología en el Capítulo 4, los resultados en el Capítulo 5, la discusión en el Capítulo 6 y las conclusiones en el Capítulo 7.

## Capítulo 2: Objetivos

### 2.1. Objetivo general

Estudiar la correlación entre la dosis administrada a diferentes subestructuras cardíacas y la supervivencia en el tiempo, e identificar umbrales de dosis predictivos de mortalidad temprana en una cohorte local de pacientes con cáncer de mama tras la radioterapia.

### 2.2. Objetivos específicos

- Definición de cohorte de estudio, incluyendo pacientes de radioterapia de cáncer de mama controles y fallecidas
- Extracción de información como ficha clínica, imágenes de CT, segmentaciones de planificación y distribuciones de dosis.
- Implementación y evaluación de una herramienta de autosegmentación del corazón y sus subestructuras.
- Extracción de los parámetros dosimétricos de subestructuras cardíacas y regiones combinadas.
- Determinación del nivel de calcificación coronaria en la cohorte de estudio.
- Estudiar la correlación múltiple de la información clínica, los parámetros dosimétricos y el *score* de calcio con la supervivencia de las pacientes.
- Comparación con el poder predictivo de modelos multivariados de la literatura.

## Capítulo 3: Marco teórico

Este capítulo comienza con una introducción de conceptos relacionados al cáncer de mama: descripción, clasificación y tratamiento, radioterapia, y cardiotoxicidad. A esto le sigue una explicación de la segmentación de subestructuras cardíacas en imágenes de CT y la estimación del nivel de calcio en las arterias coronarias como predictor de riesgo basal. Finalmente, se definen los conceptos más relevantes del análisis de supervivencia que se utilizan en el siguiente capítulo, como el análisis de regresión de Cox, las curvas de supervivencia Kaplan-Meier y el test de *log-rank*.

### 3.1. Cáncer de mama

#### 3.1.1. Descripción general

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad en la cual células mamarias se multiplican de manera anormal y sin control, generando tumores y dañando el tejido circundante. En la mayor parte de los casos, el CM comienza en los conductos o lobulillos en la mama, y puede diseminarse hacia otros órganos -- proceso conocido como metástasis -- por medio de los vasos sanguíneos y linfáticos (Centers for Disease Control and Prevention, 2023).

El CM se clasifica en grados y etapas. Los grados establecen el tipo de célula cancerígena. El grado 1 se refiere a crecimiento lento, en el que es menos probable que las células se propaguen, mientras que el grado 3 es de crecimiento rápido, donde es más probable la propagación. La etapa describe la extensión del cáncer en el cuerpo, y ayuda a determinar su gravedad, así como el tratamiento óptimo. Durante la determinación de la etapa, o estadificación, se suelen utilizar los siguientes términos: extensión (tamaño) del tumor (T), propagación a los ganglios (nódulos) linfáticos (N) o propagación (metástasis) a sitios distantes (M) (American Cancer Society, 2019).

A nivel mundial en mujeres, el CM es el tipo de cáncer más frecuente y la causa más común de muerte por cáncer. Para el año 2020, en América Latina y el Caribe, se reportaron más de 210.000 nuevos casos de CM, y casi 68.000 muertes (Sung et al., 2021). Además, ocupó el primer lugar en el número de incidencias de todos los tipos de cáncer entre la población femenina, excepto en Bolivia. En el mismo año en Chile, hubo 5.331 nuevos diagnósticos y 1.674 muertes por esta enfermedad. También, en este país el CM ocupó un 12,6% de casos entre todos los tipos de cáncer y la tasa de supervivencia fue de 84,5%, considerando un plazo de 5 años (Sung et al., 2021).

#### 3.1.2. Tratamiento

El tratamiento de CM depende del grado y etapa de la enfermedad. Suele basarse en una combinación específica para cada paciente de terapia hormonal, cirugía, quimioterapia (QT) y radioterapia (RT). En cada una de ellas, se han logrado grandes

avances en la última década, de modo que la morbilidad y la mortalidad en general han disminuido (Lancellotti et al., 2016).

Tanto la RT como la QT se pueden aplicar por si solas o en conjunto con un procedimiento de cirugía para remover el tumor o toda la mama (mastectomía). Actualmente, el tratamiento de referencia es la extirpación quirúrgica del tumor más la irradiación completa de la mama (Quirk, 2013; Díaz-Gavela et al., 2021).

### **3.2. Radioterapia del cáncer de mama**

La radioterapia es considerada el tratamiento no invasivo más eficiente para tratar a los pacientes que sufren de CM, estimándose que un 70% de todas las pacientes con CM reciben RT (Maliko et al., 2022). En este tratamiento, radiación ionizante es administrada por un acelerador lineal o una fuente radiactiva colocada dentro del cuerpo para destruir las células cancerígenas, y así se disminuir el tamaño del volumen tumoral (Díaz-Gavela et al., 2021).

Los aceleradores lineales administran una dosis al volumen objetivo previamente planificado (PTV, por sus siglas en inglés para *Planning Target Volume*) y a su vez evitan los órganos sanos adyacentes, denominados órganos en riesgo (OAR *Organ at Risk*) (Wannenmacher et al., 2007). La dosis prescrita se calcula en los sistemas de planificación sobre imágenes de tomografía computarizada (CT) de planificación, las cuales son adquiridas para cada paciente antes de la irradiación. El tratamiento es planificado de acuerdo con el nivel de dosis por administrar al tumor y la anatomía específica del paciente. Esto considerando siempre una cobertura óptima del tumor y preservando la integridad de los OAR (Rippke, 2018).

Entre los OAR se encuentran la piel, el corazón y el pulmón. Según los factores de riesgo de cada paciente, como la edad, el consumo de alcohol o tabaco, entre otros, estos órganos pueden ser más sensibles a la irradiación (Merino et al., 2021). Evidencia reciente sugiere que los pacientes que pasan por RT en la zona torácica pueden padecer efectos secundarios debido a la toxicidad que varían de moderados a graves. Algunos ejemplos son el riesgo de radiodermatitis, bronquiolitis o cardiopatía (Käsmann et al, 2020). En particular, la cardiotoxicidad presenta una amenaza de muerte prematura que se evidencia después de años, inclusive décadas, desde la primera exposición a la radiación (Merino et al., 2021).

### **3.3. Cardiotoxicidad tras la radioterapia**

#### **3.3.1. Anatomía del corazón**

El corazón está ubicado en la zona del pecho, levemente desplazado hacia el lado izquierdo y sobre el diafragma entre los pulmones. Es el centro del aparato circulatorio a cargo de bombear la sangre hacia cada célula del cuerpo para cumplir con el abastecimiento de nutrientes y la expulsión de desechos (Mahadevan, 2012; Rippke,

2018). Este órgano tiene cuatro cavidades: dos atrios y dos ventrículos (ver Figura 3.1). Las cavidades están rodeadas por el miocardio, el cual es la capa muscular del corazón que permite que las cavidades se contraigan y relajen para lograr el bombeo de sangre, y son irrigadas por las arterias coronarias. La capa interna del corazón es el endocardio y forma la envoltura interior de los atrios y ventrículos (Choi et al., 2019).

Grandes vasos entran y salen del corazón. Mientras que las venas conducen la sangre hacia dentro del corazón, las arterias la conducen hacia afuera. Asimismo, el flujo de sangre por los vasos y cavidades es manejado por las válvulas. Próximo al corazón, las dos arterias coronarias principales (izquierda y derecha) se dividen de la aorta. Adicionalmente, la arteria coronaria izquierda se ramifica en la arteria descendente anterior izquierda (LAD) y la arteria circunfleja (Choi et al., 2019; Centers for Disease Control and Prevention, 2022).

El pericardio es el saco que envuelve completamente al corazón separándolo de las estructuras contiguas. Está formada por una capa exterior conocida como pericardio fibroso que sostiene al corazón en su posición y lo protege de inflamaciones e infecciones. También está formado por una capa interna llamada pericardio seroso dividida en dos capas por el saco pericárdico. En este espacio existe una pequeña cantidad de líquido, el cual impide la fricción durante las contracciones cardiacas (Mahadevan, 2012). En la Figura 3.1, se muestra un diagrama del corazón y sus subestructuras.

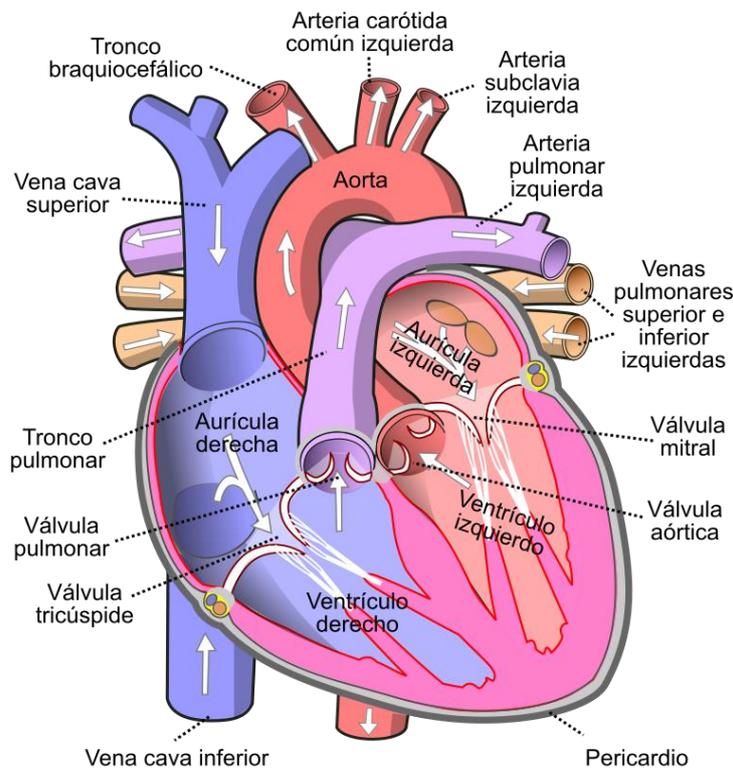


Figura 3.1. Diagrama del corazón y sus subestructuras (Wikimedia Commons, 2010).

Los pulsos eléctricos en el corazón están controlados por los nodos de conducción eléctricos. El nodo SNA (sinoatrial), o marcapasos del corazón, produce una señal eléctrica que causa que los atrios se contraigan de arriba abajo, conduciendo la sangre de los atrios a los ventrículos. Luego, el nodo AVN (atrioventricular) pasa la señal a los ventrículos, lo que ocasiona que se contraigan, conduciendo la sangre del corazón hacia las arterias aorta y pulmonar. Además, los atrios se relajan disponiéndose para la próxima contracción y reciben la sangre de las venas pulmonares (atrio izquierdo) y venas cavas (atrio derecho). Cuando los atrios se llenan, el nodo SNA envía un nuevo estímulo produciendo una nueva contracción atrial para llenar de nuevo los ventrículos, reiterando el procedimiento (Mahadevan, 2012). Por último, la sístole es el periodo de contracción del tejido muscular del corazón, mientras que el periodo de relajación es la diástole (Wilcken, 2015).

### 3.3.2. Riesgo de cardiopatía

El riesgo de las enfermedades cardiacas inducidas por la radiación está mediado tanto de las terapias sistémicas contra el cáncer (QT o terapia hormonal), como de los factores de riesgo (estilo de vida o enfermedades cardiacas previas). Este riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares implica un proceso complicado de alteraciones celulares, metabólicas y estructurales en tejidos altamente radiosensibles. En otras palabras, las estructuras del corazón pueden sufrir lesiones por la exposición a la radiación, que pueden agravarse por los tratamientos sistémicos antes mencionados (Díaz-Gavela et al., 2021). En la Figura 3.2, se muestran las manifestaciones fisiopatológicas inducidas por la radiación para diferentes subestructuras cardiacas, que finalmente terminan en el fallo cardiaco (Podlesnikar et al., 2022).

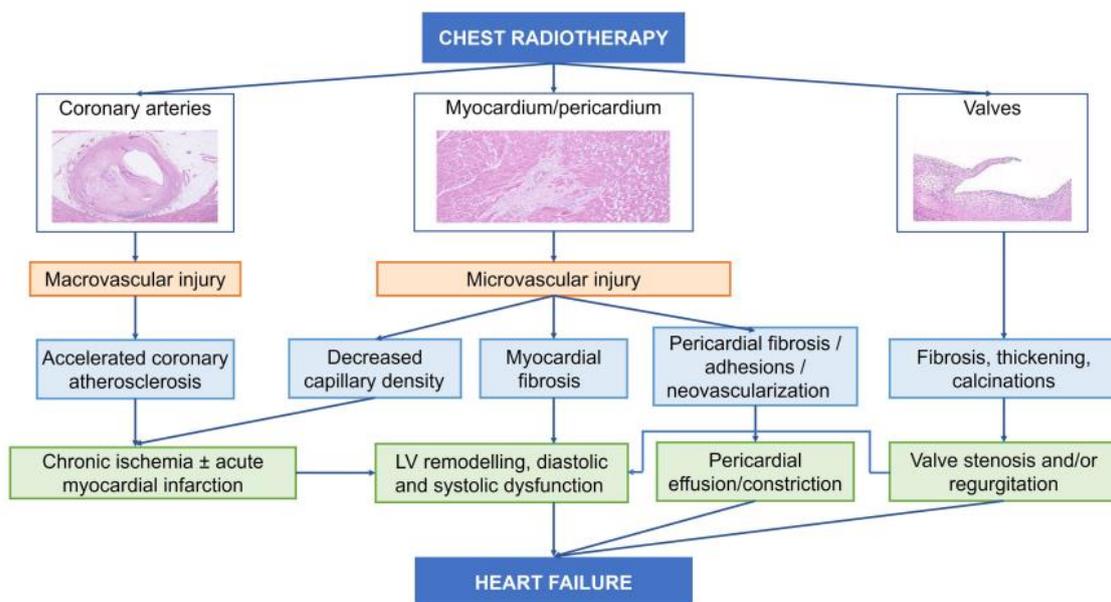


Figura 3.2. Cardiopatía inducida por radiación (Podlesnikar et al., 2022).

Entre las enfermedades cardíacas inducidas por la radiación se encuentran la enfermedad de las válvulas cardíacas, aterosclerosis prematura y acelerada, arritmias cardíacas, disfunción autonómica, la enfermedad del pericardio e insuficiencia cardíaca. También, la radiación puede dañar los dispositivos electrónicos implantables en el corazón (Díaz-Gavela et al., 2021). A continuación, se describen cada uno de los efectos cardíacos adversos mencionados.

### **Enfermedad de las válvulas cardíacas**

Las lesiones se caracterizan por un engrosamiento y una calcificación acelerada de las válvulas, que conllevan a deficiencias estenóticas o regurgitantes. El mecanismo subyacente incluye la proliferación de fibroblastos que conduce a una mayor producción de elementos osteogénicos que aumentan la calcificación (Díaz-Gavela et al., 2021).

Las válvulas del lado izquierdo son las más afectadas y la calcificación de la unión mitral-aórtica es un distintivo de la lesión tras la irradiación (Jaworski et al., 2013). Tras 20 años, la incidencia de la enfermedad de las válvulas cardíacas aumenta considerablemente, provocando estenosis aórtica e insuficiencia mitral leve. El riesgo de esta enfermedad causada por la RT es mayor en pacientes con CM izquierdo, pacientes tratados con técnicas de cobalto, dosis prescritas mayores a 30-35 Gy, o pacientes jóvenes en el momento de la exposición (Monte et al., 2020).

### **Enfermedad de las arterias coronarias**

En 2020, Wennstig et al. encontraron una correlación entre la RT y la enfermedad coronaria. Se demostró que las mujeres con CM que pasan por RT tienen un 30% de riesgo mayor de desarrollar la enfermedad coronaria y un 38% de riesgo mayor de muerte cardiovascular, en comparación con las mujeres no expuestas a la radiación.

La célula endotelial es altamente radiosensible y dosis superiores a 2 Gy pueden causar inflamaciones, que favorecen la aterosclerosis. Esto termina provocando la isquemia crónica o el infarto agudo de miocardio (Díaz-Gavela et al., 2021).

### **Enfermedad del pericardio**

La RT puede causar daño directo al pericardio, provocando inflamación y necrosis de los tejidos cercanos. Como consecuencia, se producen el derrame pericárdico o la pericarditis constrictiva, manifestándose en los pacientes síntomas como dolor torácico, fiebre, roce pericárdico y alteraciones electrocardiográficas (Groarke et al., 2013).

### **Disfunción del dispositivo electrónico implantable**

La radiación puede provocar una disfunción de los dispositivos estimuladores cardíacos implantables, que puede terminar perjudicando su funcionamiento. En 2021, Niedziela et al. encontraron que una causa asociada a esta disfunción suele ser la energía del haz, siendo recomendable no exponer estos dispositivos a energías mayores a 10 MV, debido

que en este umbral aumenta la probabilidad de producción de fotoneutrones, y así provocar el mal funcionamiento. Adicionalmente, estos aparatos deben ser revisados regularmente durante y posterior a la RT.

### **Trastornos de la conducción**

La combinación de RT y QT incrementa el riesgo de bradiarritmias. Aunque el riesgo es bajo en pacientes con CM, se recomienda el monitoreo electrocardiográfico, especialmente en pacientes que sufren de comorbilidades o aterosclerosis. Entre los trastornos más comunes tras la RT de CM, se encuentran la fibrilación auricular, diferentes grados de bloqueo atrioventricular, y taquicardias sinusales, ventriculares y supraventriculares (Nabiałek-Trojanowska et al., 2020).

### **Lesión de miocardio**

El daño directo a las células del músculo cardiaco es propenso a disminuir la densidad de los capilares y fomentar la fibrosis, produciendo una disfunción diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo, lo que conllevaría a una insuficiencia cardiaca (Patt et al., 2005).

#### **3.3.3. Evaluación funcional del daño cardiaco**

En 2013, Darby et al. demostraron una relación de dosis-efecto basada en la dosis media recibida por el corazón (*MHD Mean Heart Dose*). La cohorte consistió de 2168 pacientes con CM entre 1958 y 2001. Se encontró que la tasa de eventos coronarios mayores aumentó en un 7,4% por cada Gray de MHD tras un seguimiento de por lo menos 20 años. Asimismo, las pacientes con factores de riesgo cardiaco preexistentes tuvieron una mayor probabilidad de sufrir algún evento coronario agudo como producto de la radioterapia. Este estudio seminal presentó limitaciones: Los datos dosimétricos no estaban completamente disponibles (se estimó MHD) y hubo un desbalance de comorbilidades entre los grupos de tratamiento.

En 2017, Van der Bogaardt et al. validaron el modelo de Darby en una cohorte de 910 pacientes con CM tratadas con RT conformacional. Considerando los mismos factores de riesgo, se concluyó que la incidencia acumulada de eventos coronarios agudos aumentó en un 16,5% por cada Gray de MHD en los primeros 9 años después del tratamiento. Además, se demostró que el volumen del ventrículo izquierdo que recibió por lo menos 5 Gy fue un mejor predictor de riesgo a través de un análisis multivariado, considerando diferentes subestructuras cardiacas.

Los resultados de Van der Bogaardt y la evidencia reciente (resumida en Banfill et al., 2021) sugiere que la dosis recibida por las subestructuras cardíacas tiene una mayor correlación significativa, en comparación con la dosis media o máxima administrada al corazón, con eventos cardíacos adversos o una reducción en la supervivencia de pacientes que recibieron RT de tórax. En la Figura 3.3, se muestran diferentes

subestructuras cardíacas que se han asociado con eventos cardíacos o un aumento en la mortalidad de pacientes con cáncer de pulmón tras la RT.

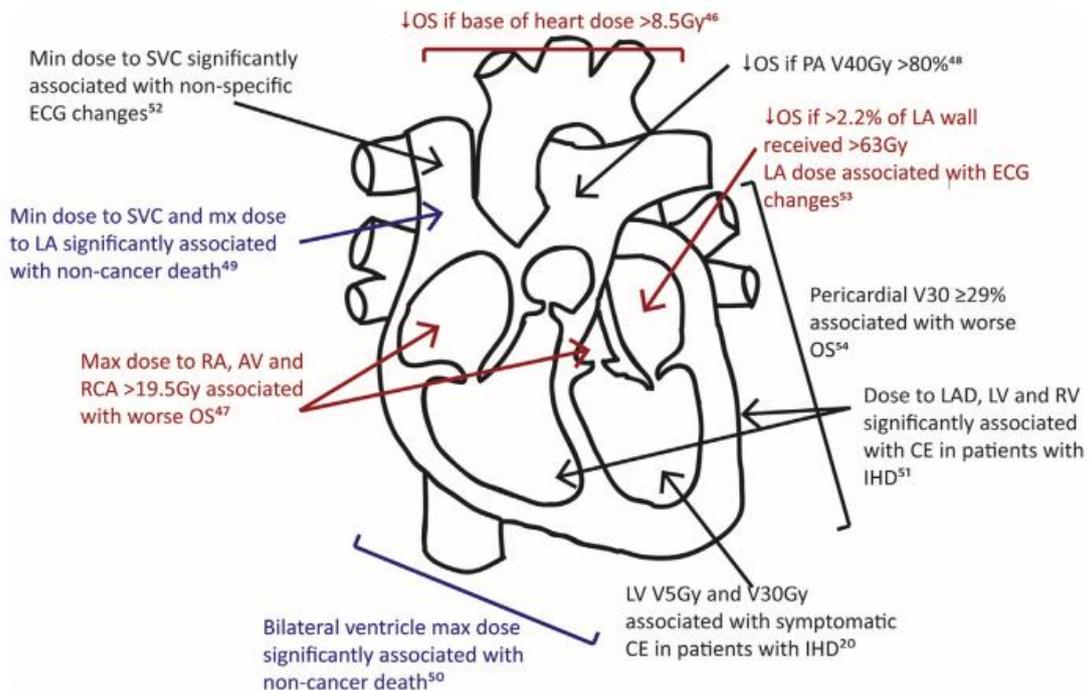


Figura 3.3. Subestructuras cardíacas significativamente asociadas con eventos cardíacos adversos o supervivencia general (Banfill et al., 2021).

### 3.3.4. Comparación entre diferentes técnicas

Si bien la RT conformacional (3D-CRT) usualmente se aplica con dos campos tangenciales opuestos y una dosis uniforme en cada campo, en la RT de intensidad modulada (IMRT) se apuntan múltiples haces de fotones desde diferentes direcciones y se utiliza un colimador multihojas que forma y crea áreas no uniformes de intensidad de radiación, ajustando la velocidad de las hojas. Por tanto, el haz de RT puede adaptarse a la curva anatómica, permitiendo una forma más cercana al contorno del objetivo y minimizando la dosis que reciben los tejidos sanos adyacentes (Taylor & Powell, 2004).

En 2018, Rastogi et al. realizaron una comparación de la distribución de dosis para la RT postmastectomía en la pared torácica izquierda con 3D-CRT (64 pacientes) e IMRT (43 pacientes). En el estudio todas las pacientes recibieron 50 Gy en 25 fracciones. Se demostró que la IMRT ofrece el potencial de reducir significativamente la dosis media y los volúmenes de altas dosis del pulmón ipsilateral y el corazón en comparación con la 3D-CRT, pero la 3D-CRT fue superior en términos de volúmenes de dosis baja.

La arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) es un tipo de IMRT, en el que la máquina de RT gira alrededor del paciente mientras se emite un haz. En esta técnica, la intensidad del haz se remodela continuamente a medida que se mueve alrededor del cuerpo (Zeveloff et al., 2018). En 2023, Salim et al. compararon el tratamiento con 3D-CRT, IMRT y VMAT para la irradiación del CM bilateral sincrónico en 9 pacientes. En el estudio se

evaluó la distribución de dosis en el miocardio, los pulmones y la LAD. Se mostró que la VMAT es la técnica óptima para preservar los OAR, obteniéndose una dosis media más baja. Sin embargo, el uso de de 3D-CRT aumentó significativamente la dosis, lo que posteriormente puede provocar complicaciones cardiovasculares y pulmonares.

Por otro lado, la ventaja de la terapia de protones está en la capacidad física intrínseca de los protones para depositar su dosis máxima en el interior del tumor (pico de Bragg), con una caída rápida de la dosis al llegar al OAR. Sin embargo, la falta de disponibilidad de esta técnica en la mayoría de los centros, así como su elevado costo, son considerables limitaciones para su aplicación general (Díaz-Gavela et al., 2021).

### 3.3.5. Impacto de los esquemas hipofraccionados

Los esquemas de RT hipofraccionado (HFRT) pueden reducir la duración de la RT fraccionada convencional (CFRT) de 25-28 sesiones a solamente 15 sesiones. El hipofraccionamiento es el estándar actual para la RT adyuvante de CM, tanto después de la cirugía como de una mastectomía, debido a que los beneficios son indiscutibles: una duración más breve de los tratamientos beneficia la calidad de vida de las pacientes, además de disminuir notablemente la carga de trabajo (Marta et al., 2020).

En 2018, James et al. realizaron una comparación de 501 mujeres con CM tratadas entre 2002 y 2006 con HFRT (39-42,9 Gy/13-16 fracciones) y CFRT (50 Gy/25 fracciones). El estudio no encontró diferencias en la incidencia de cardiopatía isquémica, ni ninguna relación con el programa de fraccionamiento tras un seguimiento mayor a 10 años.

El concepto de dosis biológicamente efectiva (BED) apoya el uso de esquemas HFRT. Esta es la dosis total necesaria para provocar la misma destrucción celular a escala logarítmica entre dos esquemas con diferentes dosis totales y fraccionamientos. Un segundo concepto llamado dosis equivalente en fracciones de 2 Gy (EQD2) compara tratamientos con diferentes dosis y fracciones respecto a un esquema estándar de 2 Gy/fracción (Díaz-Gavela et al., 2021). Se muestran las ecuaciones que describen ambas definiciones:

$$BED = nd \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right), \quad (3.1)$$

$$EQD2 = D \left( \frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \right), \quad (3.2)$$

donde  $n$  es el número de fracciones,  $D$  es la dosis total en Gy,  $d$  es la dosis por fracción en Gy y  $\alpha/\beta$  cuantifica la radiosensibilidad de las células al fraccionamiento en Gy.

Los tejidos de respuesta tardía, como los tejidos sanos de las subestructuras cardiacas, tienen valores bajos de  $\alpha/\beta$ . Usualmente, se emplea un valor de 2 Gy para estimar la dosis administrada a estos tejidos y evaluar el potencial riesgo de toxicidad a largo plazo (Zureick et al., 2022). En 2013, Appelt et al. compararon las EQD2 al corazón de cuatro programas de HFRT (41,6 Gy/13 fracciones, 39 Gy/13 fracciones, 40 Gy/15 fracciones,

42,5 Gy/16 fracciones) frente al CFRT de 50 Gy/25 fracciones. Los resultados mostraron que las EQD2 al corazón, suponiendo valores de  $\alpha/\beta$  entre 3 y 1,5 Gy para tejido sano, fueron menores con los esquemas HFRT, resultando más seguros y presentando menor riesgo posible.

### 3.3.6. Restricciones de dosis cardíaca

De los estudios *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic* (QUANTEC), *German Society for Radiation Oncology* (DEGRO), entre otros, se proporcionaron recomendaciones de dosis administradas a las subestructuras cardíacas en relación con la cardiotoxicidad inducida, como se muestran en las Tabla 3.1 y 3.2 (Kirova et al., 2020).

Tabla 3.1. Restricciones de dosis cardíaca en la planificación de RT con CM, considerando fracciones de 2 Gy (Kirova et al., 2020).

Estudio	Estructura	Técnica de RT	Restricción	Efecto
QUANTEC	Pericardio	3D-CRT	Dmean < 26 Gy V30 < 46%	Pericarditis
	Corazón	3D-CRT	V25 < 10% (2 Gy/fracción)	Mortalidad cardíaca a los 15 años
DEGRO	Corazón	-	Dmean < 2,5 Gy	-
	LV	-	Dmean < 3 Gy V5 < 17% V23 < 5%	-
	LAD	-	Dmean < 10 Gy V30 < 10% V40 < 1%	-

Tabla 3.2. Resumen de restricciones basados en diferentes estudios (Kirova et al., 2020).

<b>Estructura</b>	<b>Restricción</b>	<b>Efecto</b>
<b>Corazón</b>	Dmean $\leq$ 2-3,3 Gy	Alteración cinética cardiaca
	V5 $\leq$ 8,1%	Alteración significativa de las enzimas
	V10 $\leq$ 4,9%	cardiacas
	V15 $\leq$ 4%	Defectos de perfusión
	V20 $\leq$ 3,5%	
<b>LV</b>	Dmean $\leq$ 1-4,5 Gy	Muerte cardiaca
	V5 $\leq$ 14,5-20%	Alteración significativa de las enzimas
	V10 $\leq$ 8,6%	cardiacas
	V15 $\leq$ 7,2%	
	V20 $\leq$ 6,2%	
<b>LAD</b>	Dmax $<$ 45,4 Gy	Enfermedad coronaria
	V15 $\leq$ 40%	
	V20 $\leq$ 36,2%	

3D-CRT: RT conformacional 3D, LV: ventrículo izquierdo, LAD: arteria descendente anterior izquierda, Dmean: dosis media, Dmax: dosis máxima, VX: Volumen de la estructura en cuestión que recibió por los menos X Gy.

Actualmente se reconoce al corazón como un órgano en riesgo en la RT de tórax y de forma rutinaria se traza su contorno en la planificación del tratamiento. Sin embargo, a pesar de que la evidencia reciente sugiere que la dosis recibida por algunas subestructuras cardíacas está asociada a una menor supervivencia de los pacientes, las restricciones de dosis administrada al corazón siguen estando pobremente definidas son genéricas y se remontan a artículos publicados hace más de 20 años. Inclusive, el corazón sigue siendo considerado como una sola estructura sin diferenciación de las subestructuras con mayor riesgo (Finnegan et al., 2017).

Mejores prácticas pueden ser implementadas a partir las capacidades probadas de los métodos de *Machine Learning* y mapeo basado en múltiples atlas para segmentar de manera automática y eficiente las subestructuras cardíacas (Díaz-Gavela et al., 2021; Isensee et al., 2021). De esta forma, es posible determinar con precisión la dosis que recibe cada subestructura cardíaca y estimar su probable riesgo de toxicidad, maximizando las probabilidades de supervivencia de las pacientes tras la RT.

### 3.4. Segmentación de subestructuras cardíacas

En la RT de tórax, la segmentación automática de las subestructuras cardíacas resulta indispensable para estimar la dosis que recibe cada una de ellas cuando se evalúan grandes conjuntos de datos. Con esta información se desarrollan mejores modelos de riesgo de cardiotoxicidad, y también se optimiza el flujo de trabajo clínico, de otro modo

el proceso de planificación de cada paciente sería extenso si la segmentación se realizara de forma manual (Milo et al., 2022). La idoneidad de estas herramientas depende de la precisión en la segmentación, de las definiciones anatómicamente coherentes de las estructuras cardíacas, y la disposición y rendimiento del *software* (Isensee et al., 2021).

Finnegan et al. (2023) desarrollaron un *software* de código abierto para segmentar de manera automática y precisa el corazón y 17 de sus subestructuras en imágenes de CT de planificación. El algoritmo híbrido primero segmenta el corazón en su totalidad utilizando un modelo de *Deep Learning* basado en redes neuronales tipo *nnU-Net* (Isensee et al., 2021). Después, se utiliza este resultado como referencia para guiar un proceso de mapeo de múltiples atlas para segmentar las cuatro cavidades cardíacas (atrios izquierdo y derecho, ventrículos izquierdo y derecho) y las bases de los tres grandes vasos (aorta ascendente, arteria pulmonar, vena cava superior). Finalmente, se realizan modelos geométricos específicos de las arterias coronarias (arteria descendente anterior izquierda, arteria circunfleja izquierda, arteria coronaria principal izquierda, arteria coronaria derecha), las válvulas cardíacas (válvula aórtica, válvula pulmonar, válvula mitral, válvula tricúspide) y los nódulos de conducción eléctricos (nodo atrioventricular y nodo sinoatrial). En la Figura 3.4, se muestra el procedimiento del algoritmo híbrido descrito.

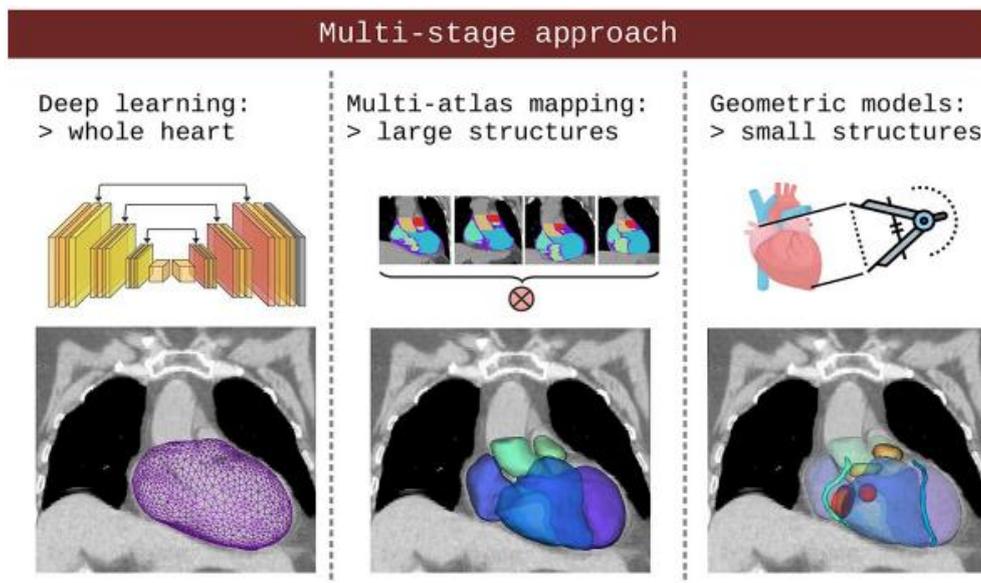


Figura 3.4. Procedimiento del programa de segmentación automática del corazón y sus subestructuras (Finnegan et al., 2023).

### 3.4.1. Métricas cuantitativas

Las métricas de contorno se pueden utilizar para comparar la similitud de diferentes segmentaciones. Entre las métricas más comunes, se encuentran el coeficiente de Sorensen-Dice, la máxima distancia de Hausdorff y la relación de volúmenes.

El coeficiente de Sorensen-Dice (DSC) es una métrica para evaluar la superposición de dos muestras. La fórmula se define de la siguiente forma.

$$DSC = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|}, \quad (3.3)$$

donde  $|A|$  y  $|B|$  son el número de especies de cada muestra (Birkfellner, 2016).

Además, la máxima distancia de Hausdorff proporciona un indicador de la desviación máxima entre dos superficies o contornos. Sean  $X$  e  $Y$  dos conjuntos de puntos de contorno. Cada punto  $x_i$  del contorno  $X$  tiene un conjunto de distancias  $\{d_i\}$  a todos los demás puntos del contorno  $Y$ . Si se selecciona la distancia más pequeña de este conjunto  $\{d_i\}_{X \rightarrow Y}$  (esta es la función *inf*) y se repite el procedimiento con el siguiente punto de  $X$ , se obtiene un conjunto de distancias mínimas para cada punto en  $X$  a todos los demás puntos en  $Y$ . El máximo de este conjunto es hallado mediante la función *sup*. Luego, la misma operación se realiza a su vez para todos los puntos en  $Y$  (Birkfellner, 2016). Así, la máxima distancia de Hausdorff (HD) se define de la siguiente manera.

$$HD = \max \left\{ \sup_{y \in Y} \inf_{x \in X} d(x, y), \sup_{x \in X} \inf_{y \in Y} d(x, y) \right\}. \quad (3.4)$$

Por último, la relación de volúmenes se calcula como la división entre un volumen por comparar y un volumen de referencia. En RT, esta relación es especialmente importante debido a que, el cálculo de parámetros dosimétricos como la dosis media o máxima de una estructura, puede terminar en resultados erróneos por diferencias entre los volúmenes comparados (Finnegan et al. 2023).

### 3.5. Calcificación coronaria

Las calcificaciones son biomarcadores de pronóstico para la supervivencia general y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en pacientes sin cáncer (Rennenberg et al., 2009). En RT, las pacientes pasan por una CT de simulación previo a la planificación. Estas imágenes de CT adquiridas pueden ayudar a identificar y cuantificar el nivel de calcificación, considerando como zona calcificada a aquellas regiones dentro de las arterias coronarias que presentan un valor mínimo de 130 unidades Hounsfield (Wang et al., 2022).

En 1990, Agatson et al. propusieron un método para calcular el *score* de calcio. Este está basado en el análisis corte a corte de las imágenes de CT adquiridas sin contraste. En cada corte, se ubica una región de interés alrededor de cada grupo de placas y se calcula el área en milímetros cuadrados de todos los píxeles mayores a 130 HU. El resultado se multiplica por un factor de ponderación que depende de la máxima densidad de la placa:

- 130 – 199 HU: factor 1.
- 200 – 299 HU: factor 2.
- 300 – 399 HU: factor 3.
- $\geq 400$  HU: factor 4.

Así, el *score* de calcio (CAC) es la suma de los *scores* individuales de todas las placas. El *score* de Agatston se ha mantenido hasta la actualidad como el método tradicional para predecir el riesgo de eventos cardíacos. En la Tabla 3.3, se describe la correlación del CAC con el riesgo cardiovascular en pacientes asintomáticos.

Tabla 3.3. Directriz para la interpretación del CAC en pacientes asintomáticos (Hernández et al., 2012).

<b>CAC</b>	<b>Carga de placa</b>	<b>Riesgo cardiovascular</b>
<b>0</b>	No placa	Muy bajo
<b>1 – 10</b>	Mínima	Bajo
<b>11 – 100</b>	Ligera	Moderado
<b>101 – 400</b>	Moderada	Moderadamente alto
<b>&gt; 400</b>	Alta	Alto

### 3.6. Análisis de supervivencia

El análisis de supervivencia es un grupo de métodos estadísticos para el análisis de datos, en los cuales el resultado de interés es el tiempo hasta que ocurre un evento, por ejemplo, la muerte de una persona, la recaída de una enfermedad, o cualquier experiencia escogida que pueda sucederle a un individuo (Zwiener et al., 2011). Se puede utilizar para realizar estudios de supervivencia, estimar funciones de supervivencia y de riesgo, comparar diferentes grupos y evaluar la relación entre las variables predictoras con el tiempo de supervivencia<sup>1</sup>.

#### Censura

Un concepto importante en el análisis de supervivencia es la censura. Es posible que los tiempos de supervivencia de algunos individuos no se observen completamente por diferentes motivos. Por ejemplo, en un ensayo clínico, esto puede suceder cuando el estudio de supervivencia se detiene antes de que se puedan observar los tiempos de supervivencia completos de todos los individuos, una persona abandona un estudio o no se puede realizar el seguimiento del paciente. En estos casos, el individuo sobrevive más allá del tiempo del estudio y se desconoce el tiempo exacto de supervivencia<sup>1</sup>.

#### Función de riesgo

La función de riesgo, descrita por  $h(t)$ , indica una tasa instantánea por unidad de tiempo para que un evento de interés ocurra en un individuo, dado que haya sobrevivido hasta un tiempo  $t$ . Esto es,

<sup>1</sup> MathWorks (2023). <https://la.mathworks.com/help/stats/survival-analysis.html>

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t \mid T \geq t)}{\Delta t}, \quad (3.5)$$

donde  $T$  es una variable aleatoria continua y  $\Delta t$  es un intervalo de tiempo muy pequeño. La función de riesgo siempre toma valores positivos y estos pueden ser mayores que 1. Además, esta función está centrada en que el evento ocurra, es decir, mientras mayor sea el riesgo, el impacto será peor en la supervivencia de los individuos<sup>1</sup>.

### **Función de supervivencia**

La función de supervivencia, descrita por  $S(t)$ , da la probabilidad en función del tiempo de que una persona sobreviva más allá de un tiempo específico. Asimismo, la función de supervivencia está relacionada con la función de riesgo  $h(t)$ . Si un conjunto de datos está descrito por una función de riesgo  $h(t)$ , entonces la función de supervivencia es

$$S(t) = \exp\left(-\int_0^t h(u) du\right) = \exp(-H(t)), \quad (3.6)$$

donde  $H(t)$  es la función de riesgo acumulativo<sup>1</sup>.

#### **3.6.1. Análisis de regresión de Cox**

El modelo de regresión de Cox es un método que ajusta las estimaciones de la tasa de supervivencia de un grupo de variables predictoras, con el fin de predecir el riesgo en el tiempo de un individuo (Koletsis & Pandis 2017). Mediante este método se representan los efectos de las variables predictoras como un multiplicador de una función de riesgo común de referencia,  $h_0(t)$ . Esta función es la parte no paramétrica del modelo de regresión, mientras que el impacto de las variables predictoras es una regresión lineal logarítmica<sup>2</sup>. Para una referencia relativa a 0, el modelo se expresa como

$$h(X_i, t) = h_0(t) \exp\left[\sum_{j=1}^p x_{ij} b_j\right], \quad (3.7)$$

donde  $X_i = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip})$  es la variable predictora de  $p$  elementos para el  $i$ -ésimo individuo,  $h(X_i, t)$  es la tasa de riesgo en  $t$  para  $X_i$ , y  $h_0(t)$  es la función de tasa de riesgo de referencia.

Una característica relevante de esta formulación, que se relaciona con la suposición de riesgos proporcionales, es el hecho de que la función de riesgo de referencia es una función que depende de  $t$ . Por otro lado, la expresión exponencial no incluye el tiempo. Es decir, las variables  $X$  son independientes del tiempo. Sin embargo, es posible considerar variables  $X$  dependientes del tiempo. Si fuera el caso, todavía se puede

---

<sup>2</sup> MathWorks (2023). <https://www.mathworks.com/help/stats/cox-proportional-hazard-regression.html>

utilizar la forma del modelo de Cox, pero tal formulación no satisface la suposición de riesgo proporcional y es conocida como modelo de Cox extendido<sup>2</sup>.

### **Hazard ratio (HR)**

El modelo de riesgos proporcionales de Cox relaciona a la tasa de riesgo en el valor  $X_i$  con la tasa de riesgo en el valor de referencia. Una estimación del HR está dada por:

$$HR(X_i) = \frac{h(X_i, t)}{h_0(t)} = \exp \left[ \sum_{j=1}^p x_{ij} b_j \right]. \quad (3.8)$$

El modelo supone que la función de riesgo de referencia depende solamente del tiempo,  $t$ , mientras que las variables predictoras no. Esto es conocido como suposición de riesgos proporcionales, que establece que el HR no cambia con el tiempo para ningún individuo<sup>2</sup>.

El HR representa el riesgo relativo de muerte instantánea para individuos que tienen el valor de la variable predictiva  $X_i$ , en comparación con los que tienen los valores de referencia. Para una variable predictiva binaria como el tabaquismo (0 y 1), donde no fumar es la categoría de referencia (0), el HR muestra la tasa relativa de muerte instantánea de los fumadores en comparación con los no fumadores<sup>2</sup>.

Para una variable continua, el HR indica el cambio en el riesgo de muerte si el parámetro en cuestión aumenta en una unidad. Por ejemplo, de un ensayo clínico que estudió la supervivencia de una cohorte de pacientes con CM tras la RT, se encontró que el HR para la MHD fue de 1,07. Esto significa que, por cada aumento de 1 Gy en la MHD como producto de la RT, el riesgo de muerte aumenta en un 7% (Zwiener et al., 2011).

### **Función Partial Likelihood**

El *hazard ratio* calculado para el efecto de una variable predictiva está dado por  $\exp(b)$ , considerando que todas las demás variables se mantienen constantes y  $b$  es el coeficiente estimado para esta variable de interés. Asimismo, estos coeficientes son obtenidos maximizando la función *Partial Likelihood* del modelo<sup>2</sup>. Esta función se basa en el orden observado de los eventos, esto es, si hay  $n$  eventos en  $n$  tiempos distintos,  $t_1 < t_2 < \dots < t_n$ , entonces la función *Partial Likelihood* se representa como

$$L = \frac{HR(X_1)}{\sum_{j=1}^n HR(X_j)} \times \frac{HR(X_2)}{\sum_{j=2}^n HR(X_j)} \times \dots \times \frac{HR(X_n)}{HR(X_n)} = \prod_{i=1}^n \frac{HR(X_i)}{\sum_{j=1}^n HR(X_j)}. \quad (3.9)$$

### **3.6.2. Curvas de Kaplan-Meier**

Una curva de Kaplan-Meier es una representación gráfica de la función de supervivencia. Representa una función escalonada que indica la probabilidad de supervivencia de un individuo de una población en un intervalo de tiempo, dado que el mismo sujeto haya sobrevivido hasta ese instante (Lawless 2002). De esta forma, las curvas se construyen dividiendo el número de individuos que hayan sobrevivido hasta un instante dado entre

el número de individuos que estaban en riesgo de morir en ese instante. Además, las personas que son censuradas se cuentan como en riesgo hasta el momento en que son censuradas<sup>3</sup>. Por ejemplo, en la Figura 3.5, se muestran las curvas Kaplan-Meier que muestran el porcentaje de supervivencia de dos grupos que recibieron diferentes tratamientos para cada año transcurrido. También, las líneas verticales representan datos censurados (Eltorai et al., 2023).

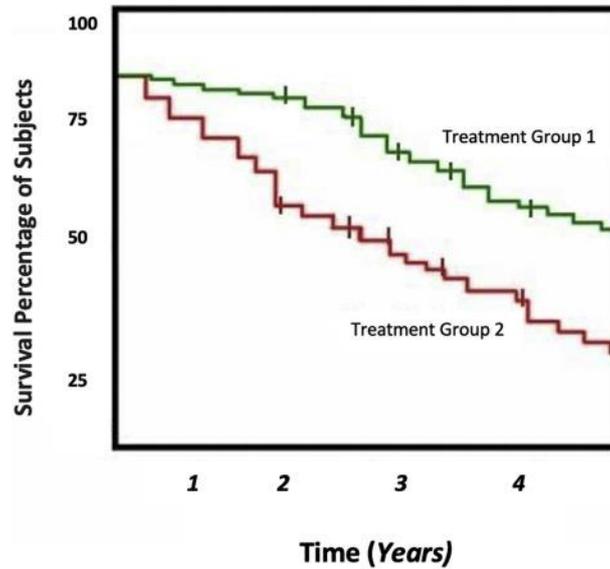


Figura 3.5. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier (Eltorai et al., 2023).

Las curvas son una herramienta útil para analizar datos de supervivencia, debido a que son fáciles de interpretar y no realizan suposiciones sobre la distribución de los datos. Sin embargo, pueden ser afectadas por el tamaño de la muestra o la proporción de datos censurados. En la medicina, la curva es utilizada para estimar la fracción de pacientes vivos después de un tratamiento administrado (Lawless 2002). Asimismo, un problema común es determinar si dos curvas de Kaplan-Meier son significativamente distintas o no. Por ejemplo, en diferentes cohortes de pacientes con CM que recibieron diferentes dosis medias o máximas al corazón y sus subestructuras como producto de la RT (Kleinbaum & Klein, 1996).

### 3.6.3. Test de *log-rank*

El test de *log-rank*, también conocido como prueba de Mantel-Cox, es una prueba no paramétrica para grandes muestras que compara el número observado de eventos en dos poblaciones con el número esperado de eventos si las funciones de supervivencia fueran idénticas. Este método es el más popular para evaluar si dos curvas Kaplan-Meier son estadísticamente equivalentes (Kleinbaum & Klein, 1996).

<sup>3</sup> MathWorks (2023). <https://la.mathworks.com/help/stats/kaplan-meier-methods.html>

Se dice que dos curvas Kaplan-Meier son estadísticamente equivalentes, cuando no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en base a esta prueba. Esto significa que las curvas probablemente provengan de una misma población o la diferencia se deba al azar (Kleinbaum & Klein, 1996).

Sean dos poblaciones  $i = 1, 2$  con  $j = 1, 2, \dots, J$  los distintos tiempos de eventos observados en cada grupo. Considere  $N_{1,j}$  y  $N_{2,j}$  el número de individuos en riesgo en los grupos, que aún no han tenido un evento ni han sido censurados, al inicio del periodo  $j$ . También, considere  $O_{1,j}$  y  $O_{2,j}$  el número observado de eventos en los grupos en el tiempo  $j$ . Por último, se definen  $N_j = N_{1,j} + N_{2,j}$ ,  $O_j = O_{1,j} + O_{2,j}$  y  $E_{i,j} = O_j(N_{i,j}/N_j)$  (Peto & Peto, 1972; Kleinbaum & Klein, 1996). De este modo, la estadística del *log-rank* se define como

$$\log - rank = \frac{(\sum_{j=1}^J O_{1,j} - \sum_{j=1}^J E_{1,j})^2}{\sum_{j=1}^J V_{1,j}}, \quad (3.10)$$

$$V_{1,j} = E_{1,j} \left( \frac{N_j - O_j}{N_j} \right) \left( \frac{N_j - N_{1,j}}{N_j - 1} \right) \quad (3.11)$$

La estadística del *log-rank* tiene una distribución aproximada de chi-cuadrado bajo la hipótesis nula de que no hay diferencias en las curvas de supervivencia de dos grupos. El valor de  $P$  se calcula comparando la estadística del *log-rank* con la distribución de chi-cuadrado. Usualmente, si el valor de  $P$  obtenido de la prueba es menor a 0,05, las curvas se consideran estadísticamente diferentes (Kleinbaum & Klein, 1996; Harrington 2005).

## Capítulo 4: Metodología

Este capítulo incluye la descripción de los datos utilizados y métodos empleados para llevar a cabo una evaluación de la correlación entre la dosimetría cardiaca de pacientes con radioterapia de mama y su sobrevida. Así, la primera sección describe las características de la cohorte de pacientes seleccionada. La segunda sección muestra el algoritmo de segmentación automática de subestructuras cardiacas utilizado y las métricas cuantitativas de evaluación. Luego, en la tercera y cuarta sección, se explica la extracción de los parámetros dosimétricos y la estimación del *score* de calcio, respectivamente. La quinta y última sección describe el análisis de supervivencia aplicado para evaluar la significancia estadística de los parámetros previamente extraídos.

### 4.1. Base de datos de cohorte

Se tuvo acceso a una base de datos local de 1729 pacientes con cáncer de mama (CM), de las cuales 1556 son pacientes control y 173 pacientes fallecidas. Todas las pacientes fueron tratadas con radioterapia (RT) en la Red de Salud UC-Christus desde 1985 hasta 2022.

Se seleccionaron las pacientes que pasaron por un solo curso de RT de intención curativa. Para el caso de pacientes fallecidas, se consideró un tiempo de seguimiento mayor a 6 meses y se incluyeron a quienes tuvieron re-irradiación, pero no en la zona torácica. Esto último con la finalidad de aumentar el número de pacientes fallecidas, aunque hayan pasado por un curso adicional de RT enfocado en regiones alejadas del corazón, por ejemplo, pacientes con metástasis en el útero, o en cabeza y cuello. En estos casos sólo la dosimetría cardiaca asociada a la radioterapia de mama fue considerada. Para el caso de pacientes control, se escogieron 1000 de forma aleatoria de las 1556 y se consideró un tiempo de seguimiento mayor a 5 años. Se decidió extraer la información completa de un número limitado de pacientes control debido a las restricciones de tiempo en este trabajo.

De esta cohorte, se extrajeron las imágenes de CT de planificación, las segmentaciones de planificación, como el blanco de tratamiento y los órganos en riesgo (OARs), y los planes de distribución de dosis administrados y adicionales (*boost*). La información fue obtenida desde un servidor del Sistema de Planificación de Tratamiento (TPS) Eclipse versión 8.6 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA), ubicado en el Centro de Cáncer UC-Christus. Todos los planes fueron calculados usando el algoritmo Pencil Beam implementado en el TPS. Asimismo, se tuvo acceso a los campos de ficha clínica, que describían la edad al inicio de la RT, la zona mamaria de la enfermedad (izquierda o derecha), la etapa del cáncer T, la presencia de comorbilidades (hipertensión o diabetes

tipo 2), el tipo de quimioterapia aplicada (adyuvante o neoadyuvante) y la técnica de RT administrada (3D-CRT o IMRT).

#### **4.2. Evaluación de las herramientas de segmentación cardiaca**

Se instaló e implementó el *software open source* desarrollado por Finnegan et al. (2023) para segmentar de forma automática el corazón, sus cuatro cavidades y la LAD en las imágenes de CT de planificación de los dos subconjuntos definidos. Adicionalmente, el programa permite segmentar las bases de los tres grandes vasos, las arterias coronarias, las válvulas cardiacas y los nódulos de conducción (ver sección 3.4). La implementación del programa fue realizada en una terminal de Ubuntu versión 22.04.3 LTS, utilizando las imágenes de CT de planificación extraídas y el código abierto basado en Python versión 3.10.12.

Se definieron dos subconjuntos de pacientes para evaluar el rendimiento del programa de segmentación implementado. De la cohorte total, se disponían solamente las imágenes de CT de planificación y los contornos de planificación del corazón y sus cuatro cavidades para 15 pacientes. Este fue el primer subconjunto definido. Además, se escogieron de manera aleatoria las imágenes de CT de planificación de un segundo subconjunto de 10 pacientes, sin segmentaciones previas del corazón o sus subestructuras. Un radioncólogo experto delineó manualmente para estas pacientes el corazón, sus cuatro cavidades y la arteria anterior descendente izquierda (LAD), desde un servidor de ProKnow versión 1.35.2.

Las mediciones relativas al desempeño del programa se realizaron en el software 3D Slicer versión 5.2.1 (Fedorov et al., 2012), a través de su extensión SlicerRT. Se compararon cualitativa y cuantitativamente los resultados de la segmentación automática y los contornos manuales de las subestructuras cardiacas para los dos subconjuntos previamente definidos. Las métricas cuantitativas utilizadas en la evaluación fueron el coeficiente de Sorensen-Dice, la máxima distancia de Hausdorff y la relación de volúmenes.

#### **4.3. Extracción de parámetros dosimétricos**

Una vez evaluada la herramienta automática de segmentación cardiaca, se aplicó en las imágenes de CT de planificación de la cohorte definida en la sección 4.1. Luego, se procedió a extraer los parámetros dosimétricos en SlicerRT.

Debido a la heterogeneidad de los planes de RT para cada paciente, se consideró un equivalente de fracciones de 2 Gy como referencia para el presente trabajo. Los planes de distribución de dosis se convirtieron a dosis equivalentes de 2 Gy (EQD2) utilizando la Ecuación 3.2. Para el estudio, se tomó un valor de  $\alpha/\beta$  equivalente a 2 Gy, considerando como estructura el corazón (McWilliam et al., 2017).

Para 52 pacientes se encontraron planes administrados de forma parcial, es decir, no se completaron el número de fracciones planificadas inicialmente. Por ello, el plan de distribución  $D$  fue multiplicado adicionalmente por un factor, igual al número de fracciones entregadas dividido entre el número de fracciones planificadas.

Después, en SlicerRT se obtuvo una distribución de dosis acumulada, sumando todos los planes extraídos para cada paciente, y considerando los respectivos pesos, tanto en EQD2 como de administración parcial o completa.

Una vez calculada la distribución de dosis acumulada en EQD2 y tomando en cuenta las segmentaciones obtenidas, se extrajeron de la misma plataforma los valores de dosis media y máxima, así como el histograma de dosis-volumen, para las segmentaciones del corazón y 17 de sus subestructuras. De la información de los histogramas hallados, se tomaron solamente las fracciones relativas de 5% a 30% en pasos de 5%. Estos parámetros se nombraron como VXGy, que se refieren al volumen de la estructura en cuestión que recibió por lo menos X Gy.

Adicionalmente, se tomaron 3 regiones conformadas por múltiples subestructuras cardíacas, debido a su asociación significativa con una mortalidad temprana tras la RT de cáncer de pulmón (Banfill et al., 2020).

- Base del corazón: atrio izquierdo, atrio derecho, aorta ascendente, arteria pulmonar y vena cava superior.
- Primera región combinada: atrio derecho, arteria coronaria derecha y aorta ascendente.
- Segunda región combinada: ventrículo izquierdo y ventrículo derecho

En 3D Slicer se generó un único volumen para cada una de estas regiones combinadas, para después extraer los parámetros dosimétricos. De esta manera, se extrajeron 8 parámetros dosimétricos para el corazón y 20 subestructuras cardíacas de cada paciente, obteniéndose un total de 168 parámetros dosimétricos.

#### **4.4. Estimación del nivel de calcio coronario**

El cálculo del *score* de calcio para cada paciente fue realizado en 3D Slicer a través de su extensión Sandbox, el cual está basado en el método de umbralizado de Agatson et al. (1990) (ver sección 3.5). Para ello, se utilizaron las imágenes CT de planificación y las segmentaciones de las arterias coronarias obtenidas. Los resultados se dividieron en 3 grupos de acuerdo al nivel de calcificación obtenido: ninguno (0), bajo (1) y alto (2), utilizando la mediana del grupo con presencia de calcificaciones como punto de separación entre bajas y altas calcificaciones.

#### **4.5. Análisis de supervivencia**

Utilizando la librería *Statistics and Machine Learning Toolbox* disponible en MATLAB versión R2023b, se implementó el análisis de supervivencia. Se realizó el análisis de

regresión de Cox univariado para evaluar la correlación de los parámetros dosimétricos, el *score* de calcio y los datos clínicos, con la supervivencia de las pacientes tras la RT. De los datos clínicos se tomó en cuenta la edad a la RT, la etapa del cáncer T, la lateralidad del tratamiento, la presencia de hipertensión o diabetes, y si pasaron quimioterapia. La asignación de valores para estos datos se realizó de la siguiente manera.

Tabla 4.1. Asignación de valores para los datos clínicos.

	<b>Variable = 0</b>	<b>Variable = 1</b>
<b>Etapa del cáncer T</b>	I/II	III/IV
<b>Lateralidad</b>	Derecha	Izquierda
<b>Hipertensión</b>	No	Sí
<b>Diabetes</b>	No	Sí
<b>Quimioterapia</b>	No	Sí

Para el caso de las pacientes control, la censura fue denotada por otra variable igual a 1, mientras que, para las pacientes fallecidas, la variable tomó un valor de 0. Asimismo, el tiempo de análisis fue de 8 años, que es el periodo en el que todas las pacientes fallecidas terminaron de perecer, y se seleccionó como parámetro o variable significativa si se cumplía que  $P\text{-value} < 0,05$ .

Luego, se realizó el análisis de regresión de Cox multivariado con el fin de estudiar la correlación múltiple. Cada parámetro dosimétrico que resultó significativo del análisis univariado fue incluido de forma individual en el análisis multivariado, junto con las variables clínicas que a su vez fueran significativas. Además, solamente si el *score* de calcio resultara significativo del análisis univariado, se incluiría también en el análisis multivariado. Del mismo modo, se consideró como parámetro dosimétrico significativo si se cumplía que  $P\text{-value} < 0,05$ .

Por último, se dibujaron dos curvas de supervivencia Kaplan-Meier para cada uno de los parámetros dosimétricos significativos obtenidos del análisis multivariado. Estas curvas fueron divididas por un valor umbral óptimo, el cual fue hallado mediante el test de *log-rank*, utilizando el código gratuito de Fan Lin (2023).

## Capítulo 5: Resultados

Este capítulo muestra los resultados obtenidos utilizando la metodología descrita en el Capítulo 4. La primera sección presenta el recuento final de la cohorte de pacientes seleccionadas. La segunda sección expone los resultados de la validación del programa de segmentación cardíaca. La tercera sección cuantifica el *score* de calcio para la cohorte seleccionada. La cuarta y quinta sección presentan los resultados del análisis de regresión univariado y multivariado, respectivamente. La sexta sección muestra las curvas de supervivencia Kaplan-Meier. El análisis y la interpretación de los resultados se describen en el siguiente capítulo.

### 5.1. Definición de cohorte de estudio

#### 5.1.1. Pacientes fallecidas

Se implementaron los criterios de inclusión descritos en la Sección 4.1 para la cohorte de pacientes fallecidas. También, se descartaron 21 pacientes, debido a que el plan de tratamiento no estaba completo o no era evaluable. Por ejemplo, se encontraron distribuciones de dosis que referenciaban a fantasmas geométricos, en lugar de las imágenes de CT de planificación. De esta forma, coincidieron 43 pacientes que pasaron por una única sesión de RT y 10 pacientes tuvieron una sesión de RT adicional enfocado en regiones alejadas del corazón. El proceso se ilustra en la Figura 5.1.

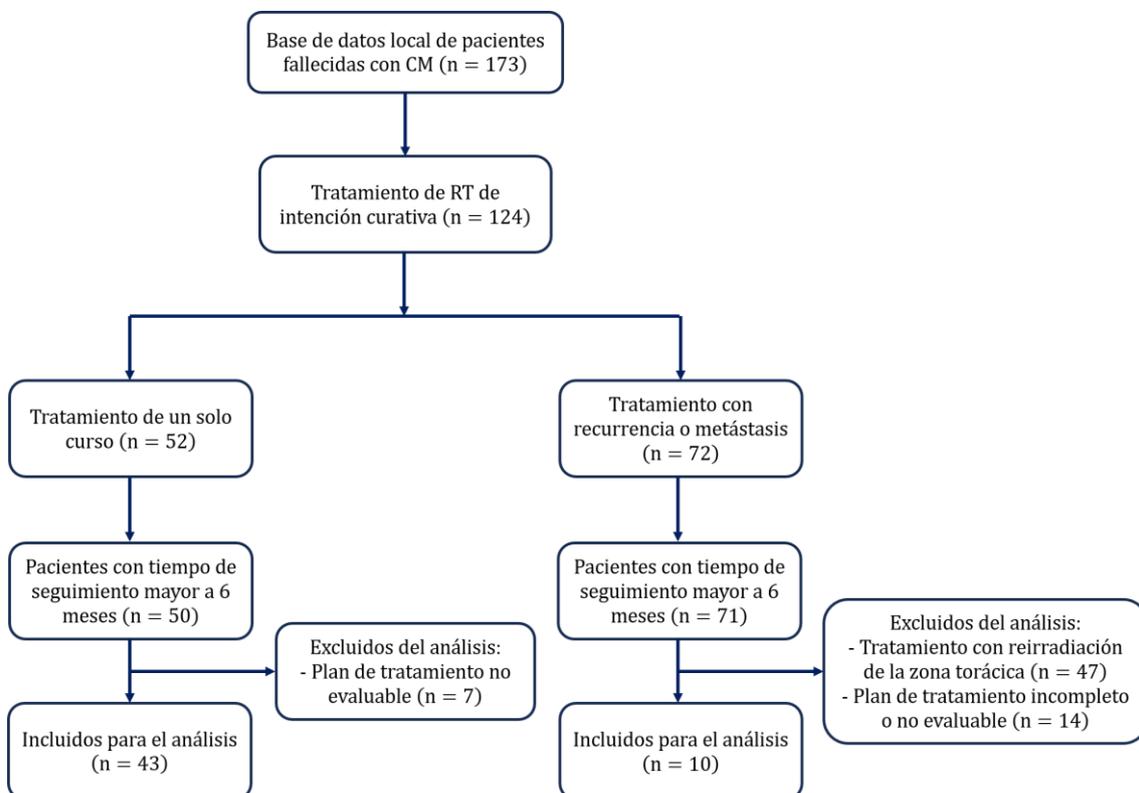


Figura 5.1. Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de pacientes fallecidos.

### 5.1.2. Pacientes control

Se implementaron los criterios de inclusión descritos en la Sección 4.1 para la cohorte de pacientes control. Asimismo, se excluyeron 160 pacientes, ya que la información del plan de tratamiento no se encontraba disponible o completo, o no era evaluable. De esta manera, coincidieron 188 pacientes control que pasaron por una única sesión de RT. El proceso se ilustra en la Figura 5.2.

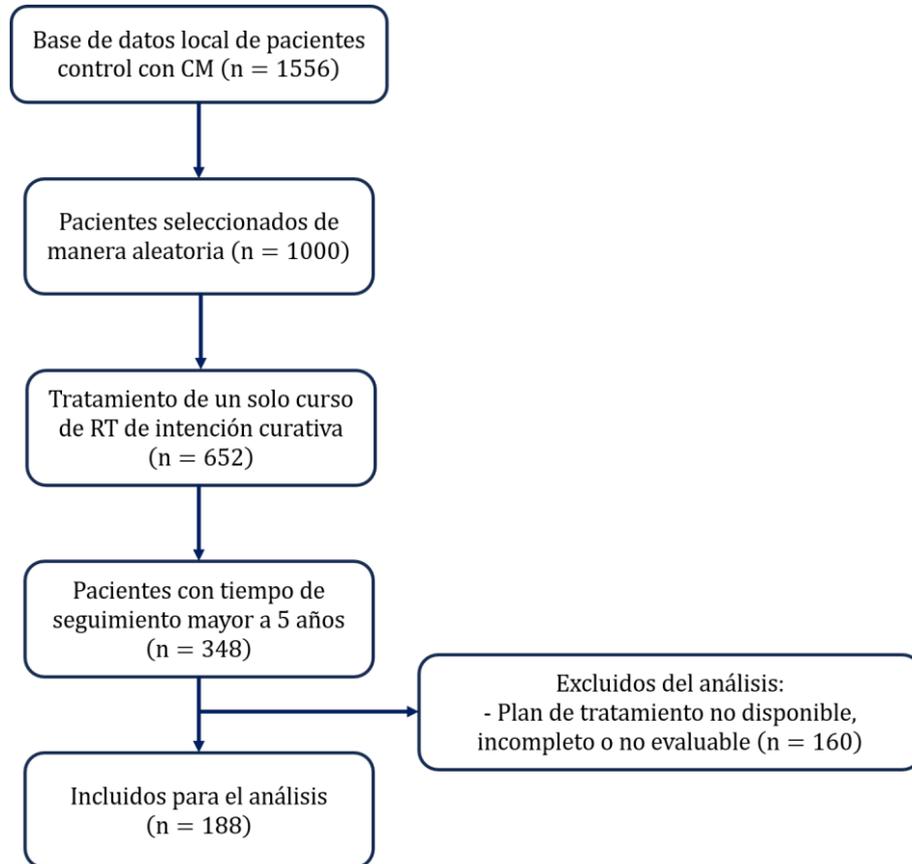


Figura 5.2. Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de pacientes control.

La información clínica de las pacientes seleccionadas para el estudio se resume en la Tabla 5.1.

Tabla 5.1. Datos demográficos de la cohorte de estudio.

Variable	Subvariable	Controles	Fallecidas
Edad a la RT	Mediana (rango)	56 (27 - 89)	64 (26 - 86)
Zona mamaria	Izquierda /Derecha	99 / 89	29 / 24
Etapa del cáncer T	T1 / T2 / T3 / T4	69 / 96 / 23 / 0	6 / 17 / 27 / 3
Hipertensión	SI / NO	28 / 160	11 / 42
Diabetes tipo 2	SI / NO	11 / 177	10 / 43
Quimioterapia	SI / NO	100 / 88	42 / 11
Técnica de RT	3D-CRT / IMRT	183 / 5	48 / 5
Sesión <i>boost</i>	SI / NO	135 / 53	15 / 38

## 5.2. Validación del algoritmo

Del programa de segmentación implementado, se obtuvieron los contornos del corazón y 17 subestructuras en imágenes de CT de planificación. Un caso de los contornos se muestra en la Figura 5.3 utilizando la plataforma de 3D Slicer.

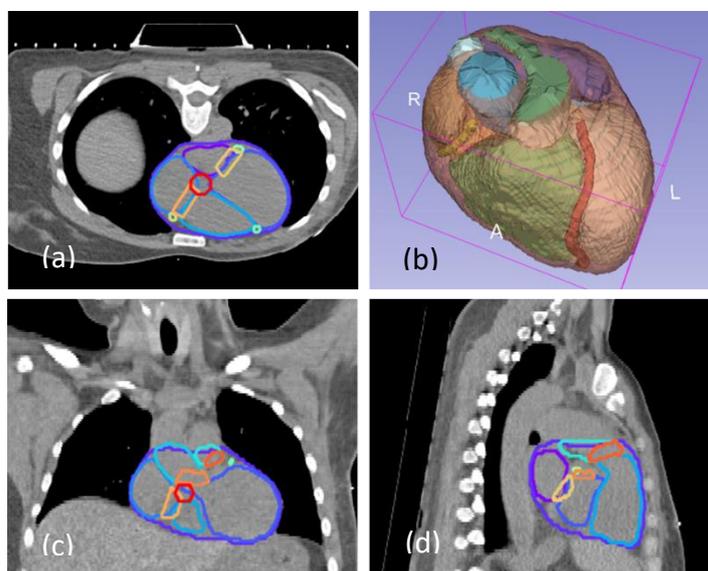


Figura 5.3. Segmentaciones del corazón y 17 subestructuras. Caso (a): Plano axial. Caso (b): Vista 3D. Caso (c): Plano frontal. Caso (d): Plano sagital.

### 5.2.1. Comparación con contornos de planificación

En la Tabla 5.2, se muestran los resultados de comparación para la segmentación del corazón y las cuatro cavidades cardíacas, con respecto a los volúmenes de planificación, para una cohorte de 15 pacientes. Se presenta una buena correspondencia en la

segmentación del corazón dado por un coeficiente de Sorensen-Dice de  $0,91 \pm 0,04$ , Para los atrios y ventrículos, el rango promedio de este coeficiente fue de 0,68 a 0,76. Para todas las estructuras, el rango promedio de la máxima distancia de Hausdorff fue de 16,99 a 22,78, excepto para el ventrículo izquierdo (34,31). Asimismo, la razón de volúmenes para todas las estructuras resultó cercana a uno.

Tabla 5.2. Comparación entre contornos de planificación y segmentaciones automáticas.

	<b>Coeficiente de Sorensen-Dice</b>	<b>Máxima distancia de Hausdorff (mm)</b>	<b>Razón de volúmenes (automático/manual)</b>
<b>Corazón</b>	$0,91 \pm 0,04$	$16,99 \pm 6,07$	$0,99 \pm 0,12$
<b>Atrio izquierdo</b>	$0,70 \pm 0,05$	$19,88 \pm 4,63$	$0,95 \pm 0,21$
<b>Atrio derecho</b>	$0,75 \pm 0,05$	$17,94 \pm 4,66$	$0,88 \pm 0,17$
<b>Ventrículo izquierdo</b>	$0,76 \pm 0,02$	$34,31 \pm 2,50$	$0,83 \pm 0,08$
<b>Ventrículo derecho</b>	$0,68 \pm 0,04$	$22,78 \pm 3,92$	$0,98 \pm 0,15$

La mayor discrepancia en el desplazamiento se observó para el ventrículo izquierdo. Un caso de mal rendimiento de segmentación de esta subestructura se muestra en la Figura 5.4, en el cual se observa una discrepancia significativa en la parte inferior. Esto es, el contorno de planificación (volumen azul) incluye un espacio en su base que el resultado de la segmentación automática (volumen rojo) no abarca.

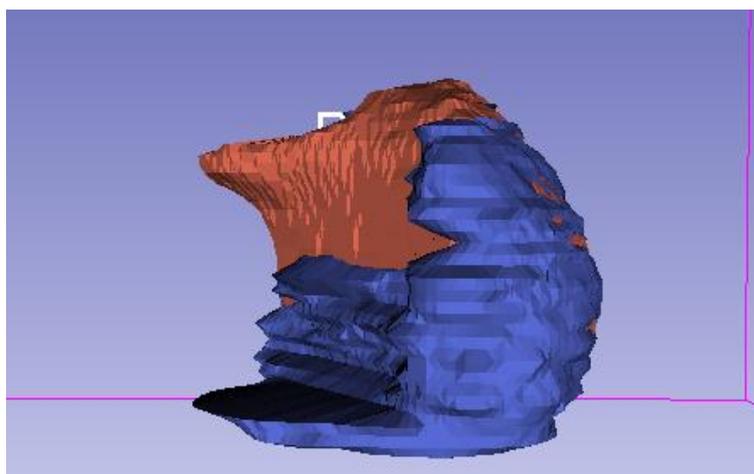


Figura 5.4. Contorno de planificación (azul) y segmentación automática (rojo) del ventrículo izquierdo.

### 5.2.2. Comparación con contornos manuales

En la Tabla 5.3, se muestran los resultados de comparación para la segmentación del corazón, las cavidades cardiacas y la arteria descendente anterior izquierda (LAD), con respecto a las segmentaciones realizadas por un radioncólogo experto, para una cohorte de 10 pacientes. Se presenta una buena correspondencia en la segmentación del corazón dado por un coeficiente de Sorensen-Dice de  $0,92 \pm 0,01$ . Para los atrios y ventrículos, el rango promedio de este coeficiente fue de 0,75 a 0,85, excepto para la LAD (0,09). Para el corazón y sus cavidades, el rango promedio de la máxima distancia de Hausdorff fue de 14,35 a 21,09, mientras que para la LAD fue de 22,68. Asimismo, la razón de volúmenes para todas las estructuras resultó cercana a uno.

Tabla 5.3. Comparación entre contornos manuales y segmentaciones automáticas.

	<b>Coefficiente de Sorensen-Dice</b>	<b>Máxima distancia de Hausdorff (mm)</b>	<b>Razón de volúmenes (automático/manual)</b>
<b>Corazón</b>	$0,93 \pm 0,01$	$15,97 \pm 3,67$	$0,94 \pm 0,05$
<b>Atrio izquierdo</b>	$0,75 \pm 0,03$	$14,35 \pm 3,19$	$0,95 \pm 0,22$
<b>Atrio derecho</b>	$0,79 \pm 0,05$	$15,10 \pm 2,89$	$0,92 \pm 0,19$
<b>Ventrículo izquierdo</b>	$0,85 \pm 0,02$	$20,91 \pm 7,23$	$0,89 \pm 0,12$
<b>Ventrículo derecho</b>	$0,75 \pm 0,04$	$21,09 \pm 4,78$	$1,05 \pm 0,17$
<b>LAD</b>	$0,09 \pm 0,05$	$22,68 \pm 8,95$	$0,91 \pm 0,37$

El coeficiente de Sorensen-Dice hallado para la LAD fue el más bajo y la máxima distancia de Hausdorff fue la más alta entre todas las estructuras, lo que demuestra que la segmentación realizada por el programa estuvo desplazada de su ubicación real. Dos casos de segmentación de la LAD se muestran en la Figuras 5.5.

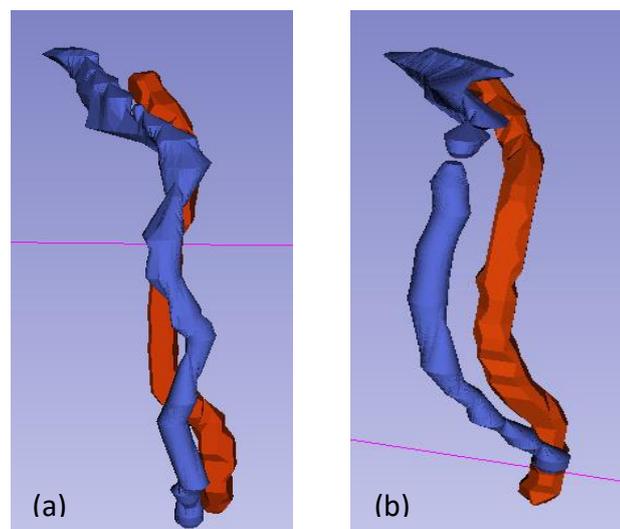


Figura 5.5. Contorno manual (azul) y segmentación automática (rojo) de la arteria descendente anterior izquierda. Caso (a): superposición baja entre segmentaciones.

Caso (b): desplazamiento significativo entre segmentaciones

Para ambas comparaciones, se obtuvieron buenos resultados en la segmentación del corazón, debido a que los coeficientes de Sorensen-Dice hallados resultaron cercanos a uno. Además, el rango promedio de este coeficiente para las cavidades cardiacas fue de 0,68 a 0,85. Por otro lado, en la comparación de la segmentación del ventrículo izquierdo con los contornos de planificación se obtuvo una máxima distancia de Hausdorff de  $34,31 \pm 2,50$  mm. Sin embargo, en la comparación con los contornos realizados por el radioncólogo experto, se obtuvo un resultado de  $20,91 \pm 7,23$  mm. Por lo que se deduce que los contornos de planificación manual de esta estructura fueron realizados sin una validación adicional. Por último, la razón de volúmenes para todas las estructuras fue cercana a uno.

### 5.3. Score de calcio

En la Tabla 5.4, se muestran los resultados del *score* de calcio coronario (CAC), obteniéndose una mediana de 4,95 entre el grupo con presencia de calcificaciones.

Tabla 5.4. *Score* de calcio. El porcentaje está calculado en base a la cohorte de fallecidas o control.

	Pacientes Fallecidas	Pacientes Control
<b>Ninguno</b>	43 (82%)	174 (93%)
<b>Bajo (&lt; 4,95 CAC)</b>	3 (4%)	9 (1%)
<b>Alto (<math>\geq 4,95</math> CAC)</b>	7 (14%)	5 (6%)

Porcentualmente, en el grupo de fallecidas se encontró un mayor número de pacientes con un *score* de calcio alto, mientras que en el grupo control se encontró un mayor número de pacientes sin presencia de calcificaciones.

### 5.4. Análisis univariado

#### 5.4.1. Parámetros clínicos y *score* de calcio

En la Tablas 5.5, se presentan los resultados del análisis univariado de Cox para las variables clínicas y el *score* de calcio.

Tabla 5.5. Análisis univariado de las variables clínicas y el score de calcio.

Variable	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Edad a la radioterapia (años)	1,03(1,00 to 1,05)	0,02
Score de calcio (CAC)	1,06(1,03 to 1,08)	< 0,001
Etapa del cáncer T (I/II vs III/IV)	6,81(3,94 to 11,76)	< 0,001
Lateralidad (Izq vs Der)	1,09(0,64 to 1,88)	0,75
Hipertensión (SI vs NO)	1,38(0,71 to 2,69)	0,34
Diabetes tipo 2 (SI vs NO)	2,77(1,39 to 5,53)	0,004
Quimioterapia (SI vs NO)	3,05(1,57 to 5,93)	0,001

Como se obtuvo significancia estadística ( $P\text{-value} < 0,05$ ) para la edad a la radioterapia, score de calcio, etapa del cáncer T, presencia de diabetes tipo 2 y quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante), estas variables fueron incluidas en el análisis multivariado. Además, se destacan el score de calcio y la etapa del cáncer T como los parámetros de mayor significancia, seguido de la presencia de diabetes tipo 2 y si las pacientes pasaron por quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante). También, la etapa del cáncer T tuvo el mayor impacto en la supervivencia.

#### 5.4.2. Parámetros dosimétricos

En las Tablas 5.6-9, se presentan los resultados significativos del análisis univariado de Cox solamente para los parámetros dosimétricos significativos. Los resultados del valor de P para los parámetros dosimétricos no significativos se encuentran en el Anexo.

Tabla 5.6. Análisis univariado de los parámetros dosimétricos significativos del corazón, atrio derecho y ventrículo izquierdo.

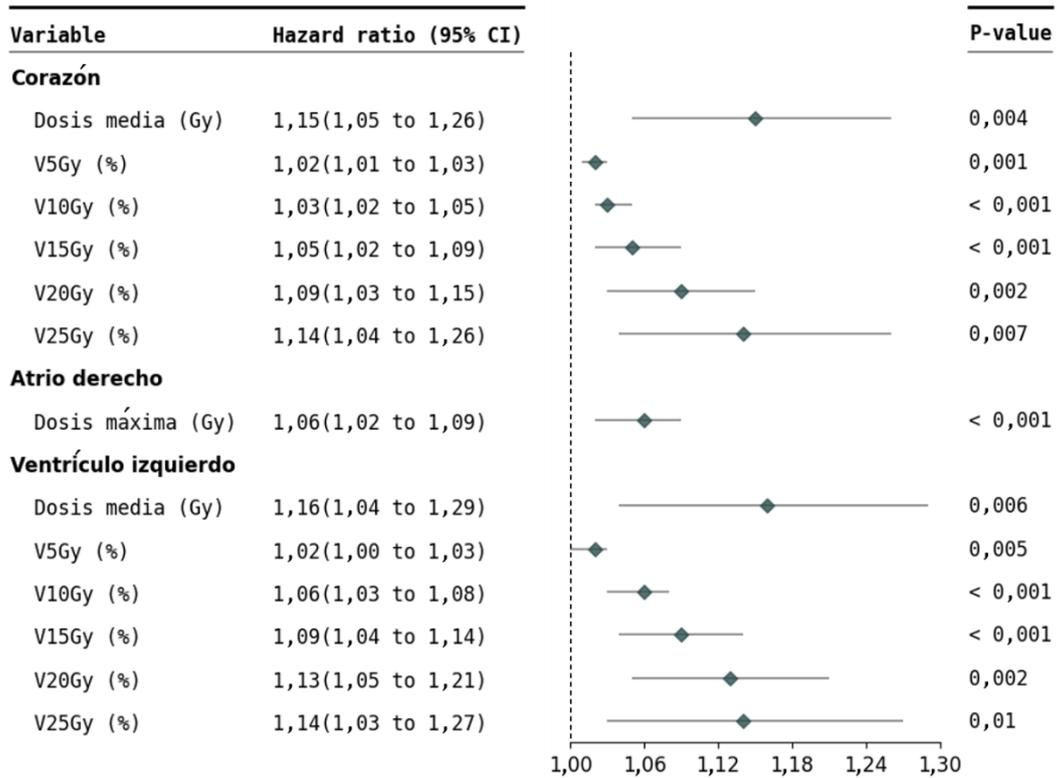


Tabla 5.7. Análisis univariado de los parámetros dosimétricos significativos del ventrículo derecho, arteria pulmonar y LAD.

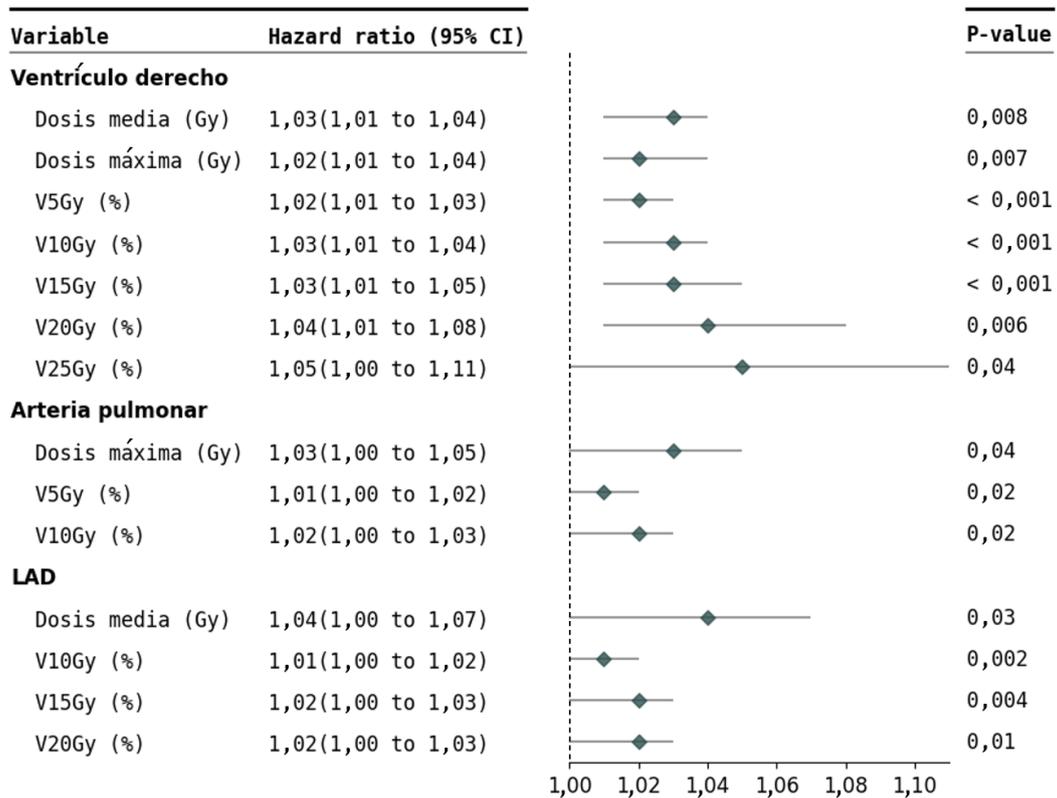


Tabla 5.8. Análisis univariado de los parámetros dosimétricos significativos de la arteria coronaria derecha, válvula pulmonar y válvula tricúspide.

Variable	Hazard ratio (95% CI)	P-value
<b>Arteria coronaria derecha</b>		
Dosis media (Gy)	1,06(1,01 to 1,10)	0,01
Dosis máxima (Gy)	1,04(1,02 to 1,07)	0,001
V5Gy (%)	1,01(1,00 to 1,02)	0,005
V10Gy (%)	1,03(1,02 to 1,04)	< 0,001
V15Gy (%)	1,02(1,01 to 1,04)	< 0,001
<b>Válvula pulmonar</b>		
Dosis media (Gy)	1,05(1,01 to 1,10)	0,02
Dosis máxima (Gy)	1,03(1,00 to 1,05)	0,04
V5Gy (%)	1,01(1,00 to 1,02)	0,005
V10Gy (%)	1,01(1,00 to 1,02)	0,007
<b>Válvula tricúspide</b>		
Dosis máxima (Gy)	1,05(1,01 to 1,09)	0,01
V5Gy (%)	1,02(1,00 to 1,03)	0,01

Tabla 5.9. Análisis univariado de los parámetros dosimétricos significativos de la base del corazón, primera región combinada y segunda región combinada.

Variable	Hazard ratio (95% CI)	P-value
<b>Base del corazón*</b>		
Dosis máxima (Gy)	1,03(1,01 to 1,05)	0,004
V5Gy (%)	1,02(1,00 to 1,03)	0,04
<b>Primera región combinada**</b>		
Dosis máxima (Gy)	1,05(1,02 to 1,07)	< 0,001
<b>Segunda región combinada***</b>		
Dosis media (Gy)	1,16(1,06 to 1,27)	< 0,001
Dosis máxima (Gy)	1,01(1,00 to 1,03)	0,04
V5Gy (%)	1,02(1,01 to 1,03)	< 0,001
V10Gy (%)	1,04(1,03 to 1,06)	< 0,001
V15Gy (%)	1,07(1,04 to 1,10)	< 0,001
V20Gy (%)	1,11(1,05 to 1,18)	< 0,001
V25Gy (%)	1,16(1,05 to 1,27)	0,003

\* La base del corazón está conformada por el atrio izquierdo, atrio derecho, aorta ascendente, arteria pulmonar y vena cava superior. \*\*La primera región está conformada por el atrio derecho, arteria coronaria derecha y aorta ascendente. \*\*\*La segunda región está conformada por los ventrículos izquierdo y derecho.

Se observa que los parámetros que demuestran significancia pertenecen al corazón y sus subestructuras como el atrio derecho, ventrículo izquierdo, ventrículo derecho, arteria pulmonar, LAD, arteria coronaria derecha, válvula pulmonar, válvula tricúspide, base del corazón, primera región combinada y segunda región combinada. Así, estos fueron los parámetros incluidos de forma individual en el análisis multivariado.

El mayor número de parámetros significativos se encuentran en la segunda región combinada (Tabla 5.9) y el ventrículo derecho (Tabla 5.7), con 7 parámetros, seguidos del corazón y el ventrículo izquierdo (Tabla 5.6), con 6 parámetros. Además, los parámetros de mayor significancia ( $P\text{-value} < 0,001$ ) están en el grupo de la segunda región combinada (Tabla 5.9), con 5 parámetros, y el ventrículo izquierdo (Tabla 5.6), con 3 parámetros. También, se muestra que los *hazard ratios* aumentan su valor a medida que los parámetros que representan a los volúmenes de bajas dosis (ej. V5Gy) se desplazan a los volúmenes de altas dosis (ej. V25Gy), teniendo un mayor impacto en la supervivencia.

### 5.5. Análisis multivariado

En las Tablas 5.10-19, se presentan los resultados del análisis multivariado de Cox solamente para los parámetros dosimétricos significativos, corregidos por las variables clínicas y el *score* de calcio. Los resultados del valor de P para los parámetros dosimétricos no significativos se encuentran en el Anexo.

Tabla 5.10. Análisis multivariado del volumen del corazón que recibió al menos 20 Gy.

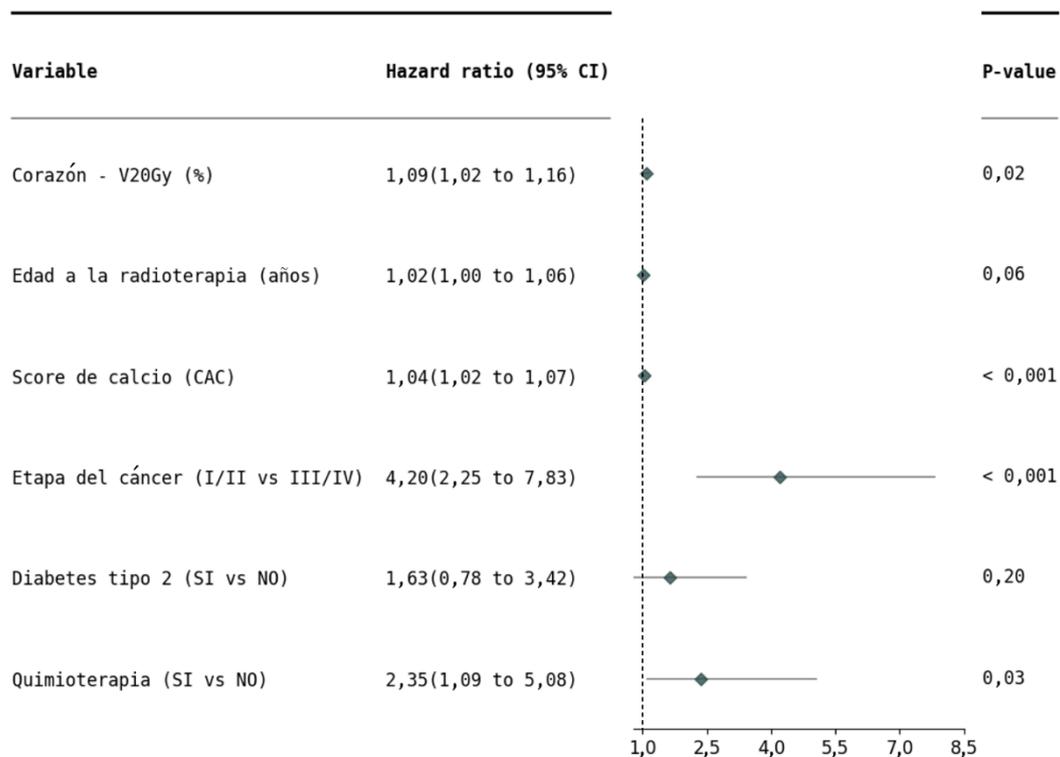


Tabla 5.11. Análisis multivariado del volumen del corazón que recibió al menos 25 Gy.

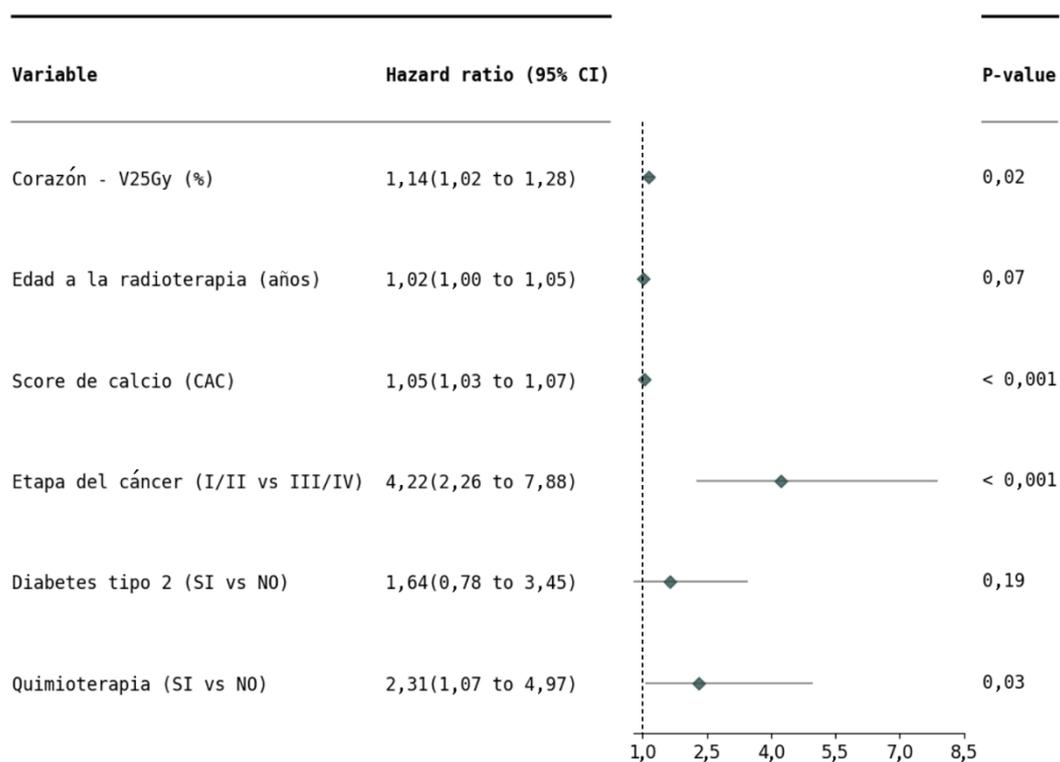


Tabla 5.12. Análisis multivariado del volumen del ventrículo izquierdo que recibió al menos 15 Gy.

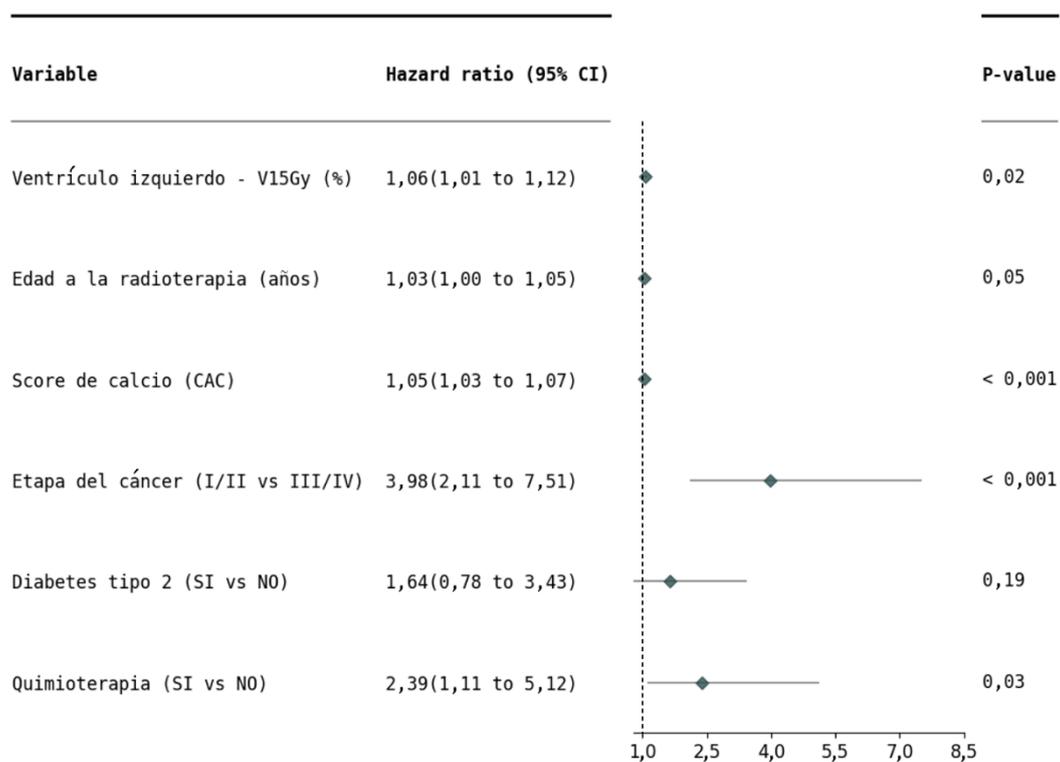


Tabla 5.13. Análisis multivariado del volumen del ventrículo izquierdo que recibió al menos 20 Gy.

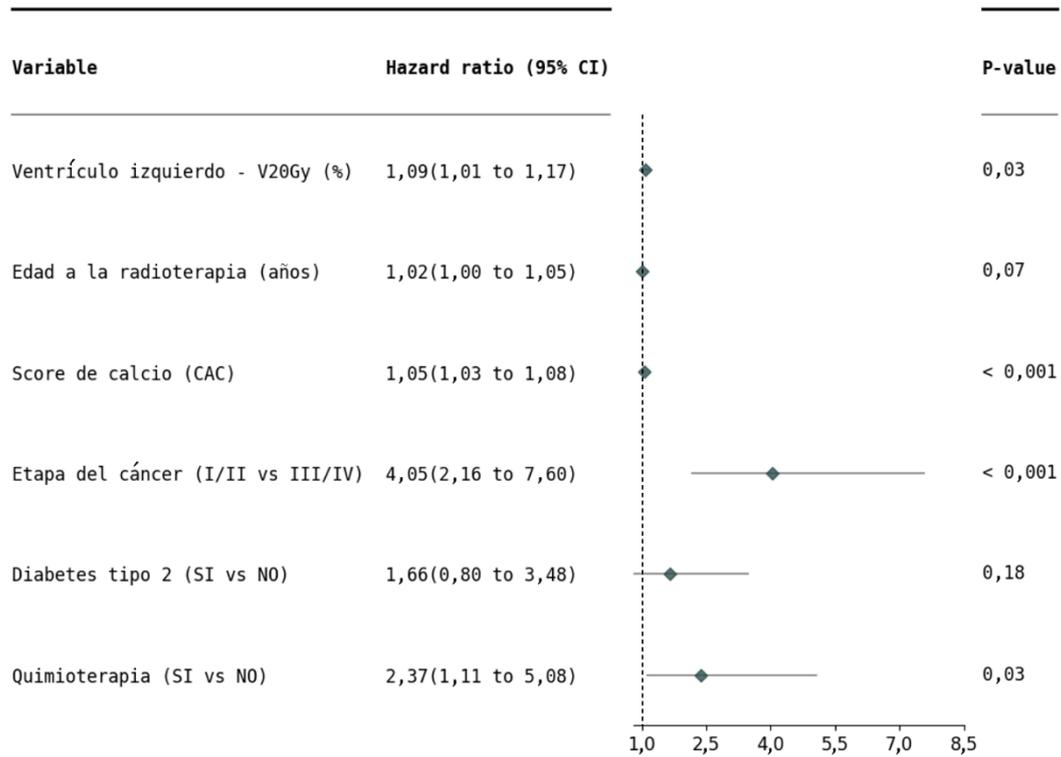


Tabla 5.14. Análisis multivariado del volumen de la arteria coronaria derecha que recibió al menos 10 Gy.

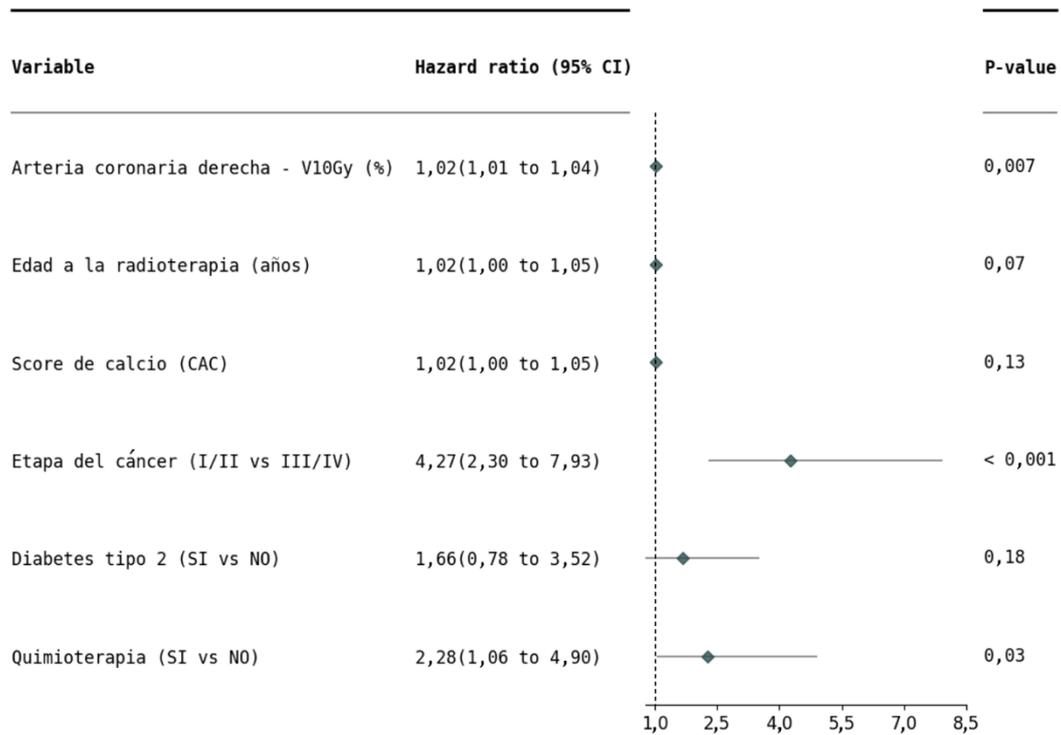


Tabla 5.15. Análisis multivariado del volumen de la arteria coronaria derecha que recibió al menos 15 Gy.

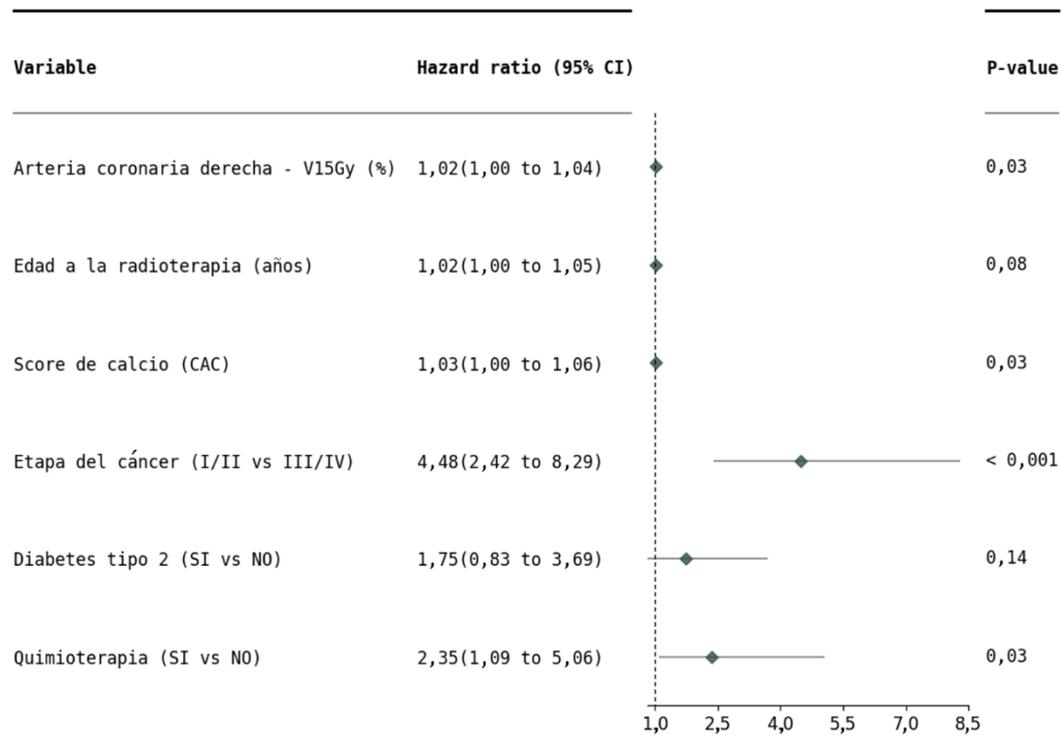


Tabla 5.16. Análisis multivariado de la dosis máxima recibida por la primera región cardiaca combinada. La primera región está conformada por el atrio derecho, la arteria coronaria derecha y la aorta ascendente.

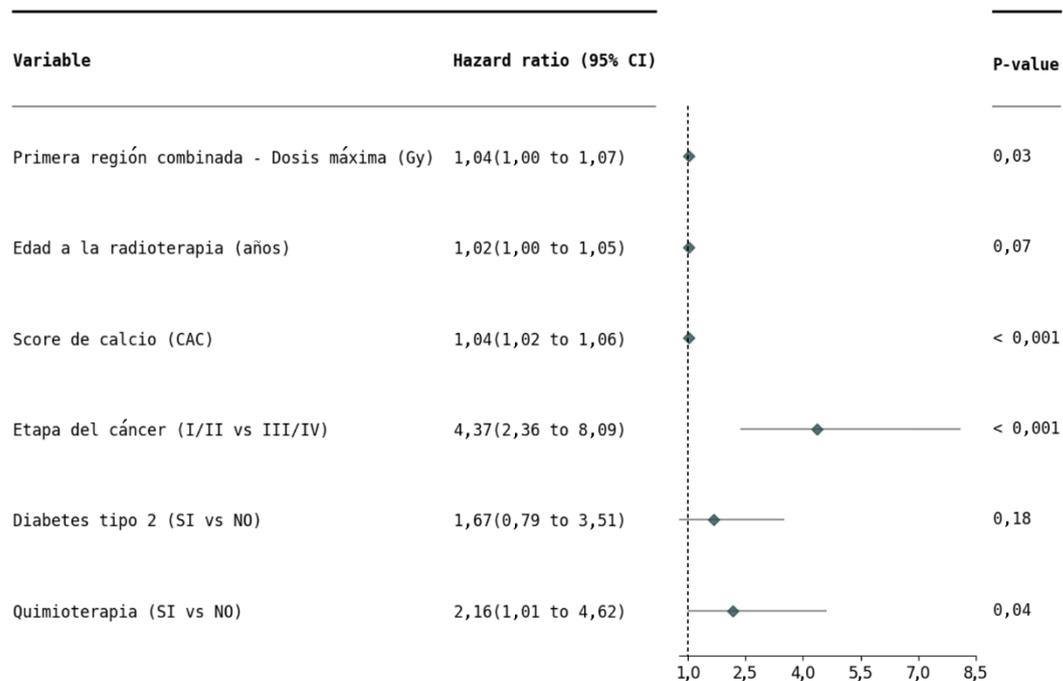


Tabla 5.17. Análisis multivariado de la dosis máxima recibida por la segunda región cardiaca combinada. La segunda región está conformada por los ventrículos izquierdo y derecho.

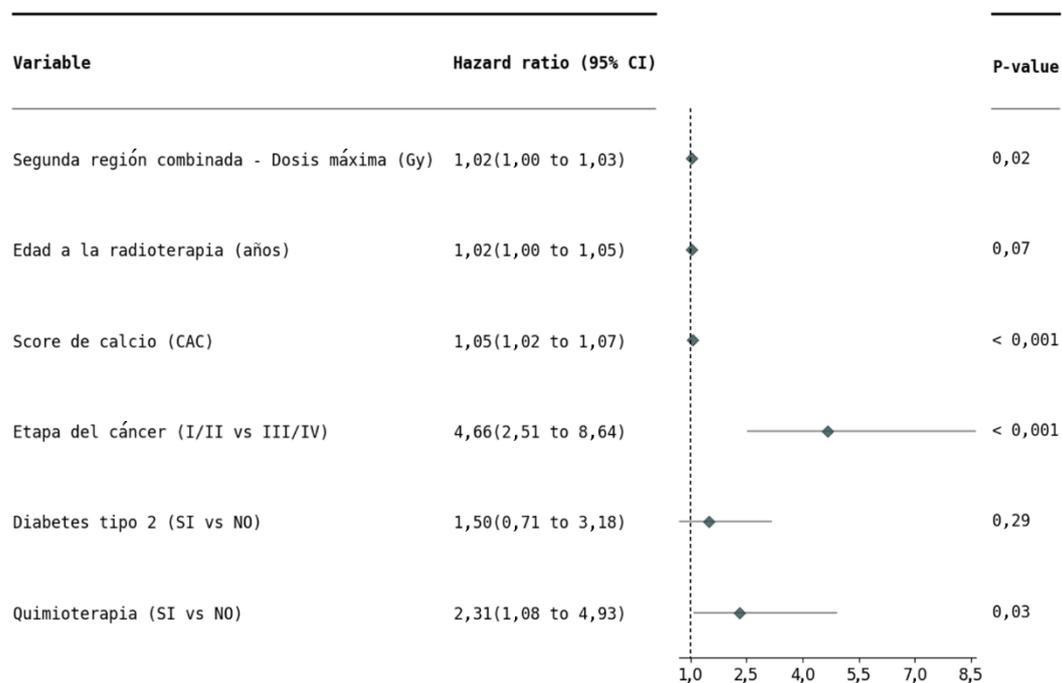


Tabla 5.18. Análisis multivariado del volumen de la segunda región cardiaca combinada que recibió al menos 20 Gy. La segunda región está conformada por los ventrículos izquierdo y derecho.

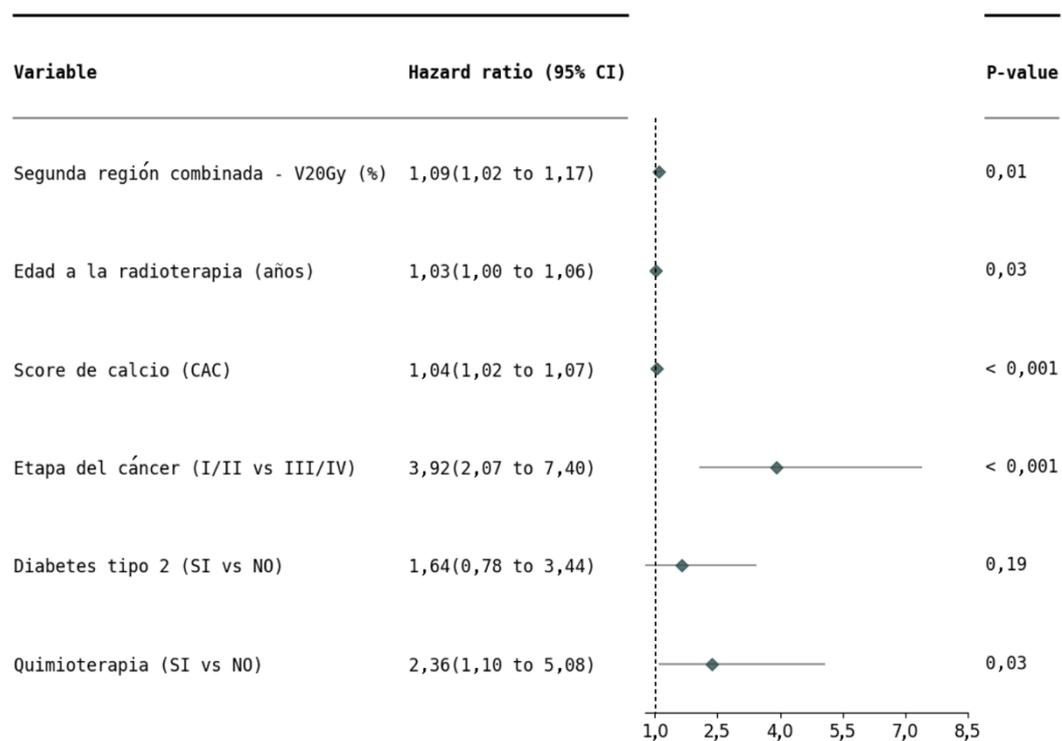
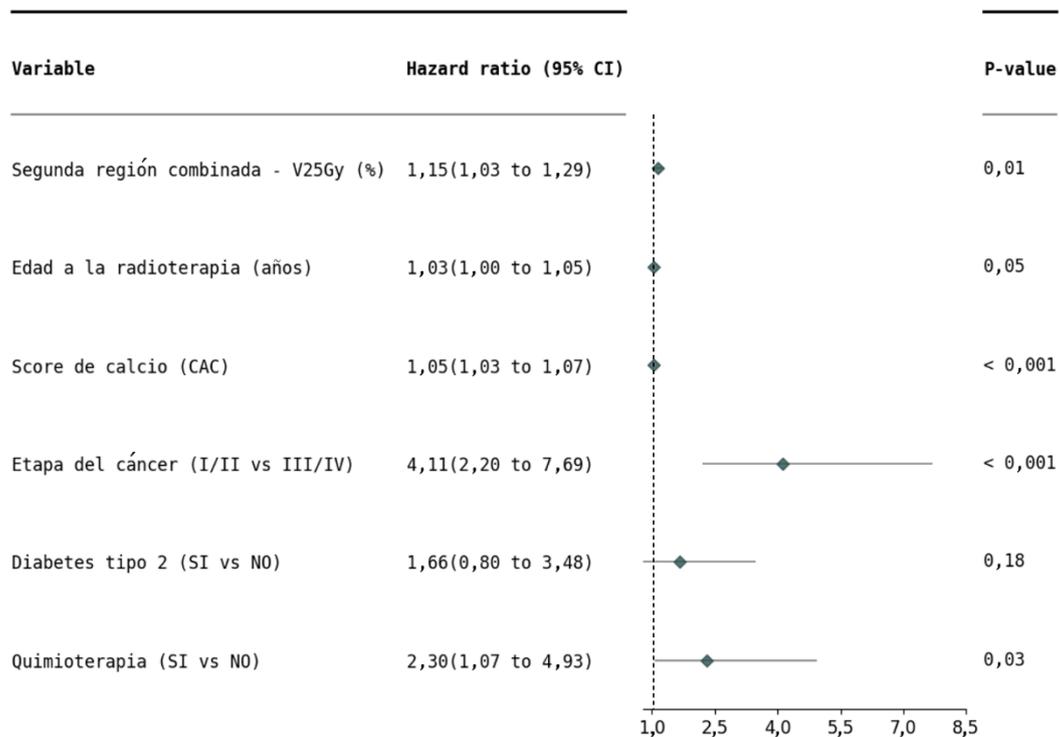


Tabla 5.19. Análisis multivariado del volumen de la segunda región cardiaca combinada que recibió al menos 25 Gy. La segunda región está conformada por los ventrículos izquierdo y derecho.

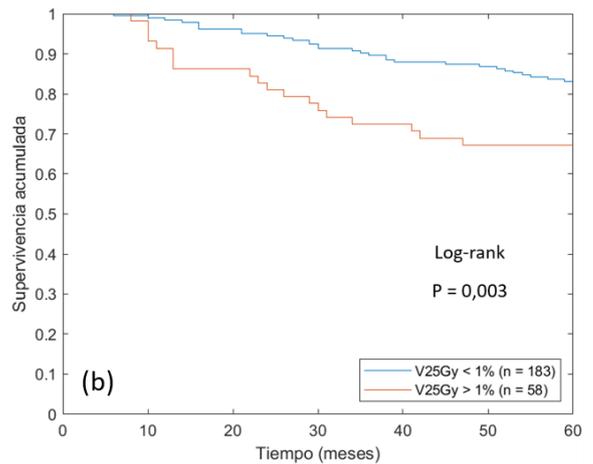
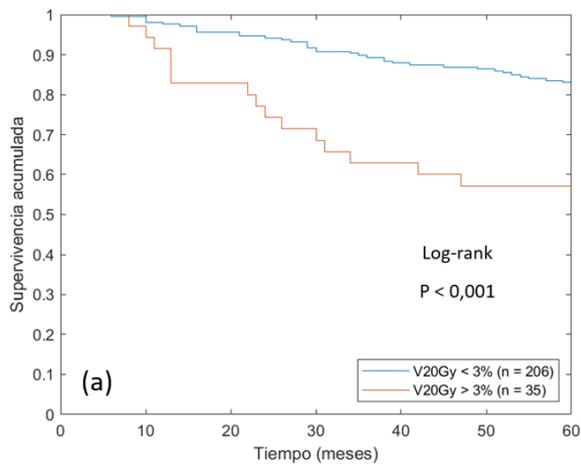


Se observa que los parámetros que muestran significancia pertenecen al corazón, ventrículo izquierdo, arteria coronaria derecha, primera región combinada y segunda región combinada. Asimismo, la segunda región combinada es la estructura que aporta un mayor número de parámetros significativos al análisis multivariado, encontrándose 3 parámetros (Tablas 5.17-19). También, de la Tabla 5.14, se encuentra el parámetro dosimétrico que demostró mayor significancia ( $P\text{-value} = 0,007$ ), que es el volumen de la arteria coronaria derecha que recibió al menos 10 Gy.

La etapa del cáncer T, el *score* de calcio (excepto para la Tabla 5.14) y la quimioterapia demostraron significancia en la supervivencia. Por otro lado, la edad a la radioterapia y la presencia de diabetes tipo 2 no mostraron resultados significativos. A su vez, la etapa del cáncer T tuvo el mayor impacto en la supervivencia.

## 5.6. Curvas de Kaplan-Meier

En las Figuras 5.6-11, se muestran dos curvas de supervivencia Kaplan-Meier para cada parámetro dosimétrico significativo del análisis multivariado, separados por un valor umbral óptimo obtenido del test de *log-rank*.

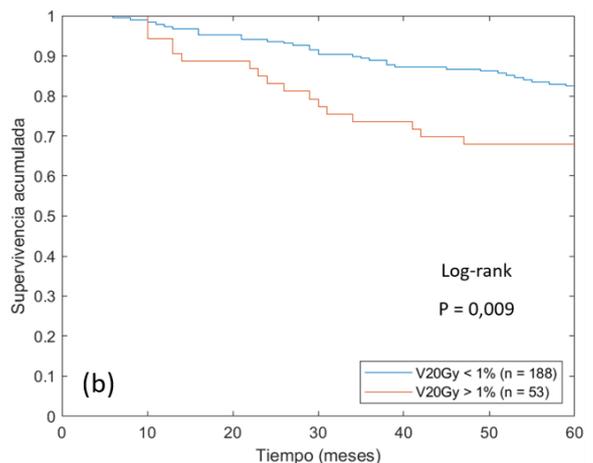
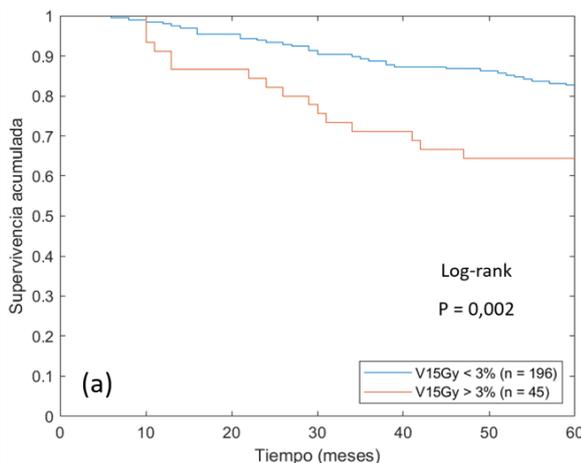


< 3 %	206	202	197	187	181	178	169
> 3 %	35	33	29	24	22	20	18

< 1 %	183	181	176	167	161	159	151
> 1 %	58	54	50	44	42	39	36

Figura 5.6. Curvas de Kaplan-Meier para el corazón. Caso (a): considerando volúmenes relativos que recibieron por lo menos 20 Gy menores a 3% (azul) y mayores a 3% (rojo).  
Caso (b): considerando volúmenes relativos que recibieron por lo menos 25 Gy menores a 1% (azul) y mayores a 1% (rojo).

En las Figuras 5.6.(a) y (b), las curvas de supervivencia se encuentran divididas por volúmenes relativos de V20Gy y V25Gy iguales a 3% y 1%, respectivamente. Las cohortes que tuvieron volúmenes relativos superiores demostraron una peor supervivencia significativa. Para el caso (a), el grupo con un V20Gy superior se redujo de 35 a 18 pacientes en 5 años (60 meses), mientras que el grupo con un V20Gy inferior se redujo de 206 a 169 pacientes. Para el caso (b), el grupo con un V25Gy superior disminuyó de 58 a 36 pacientes en el mismo periodo, mientras que el grupo con un V25Gy inferior disminuyó de 183 a 151 pacientes.



< 3 %	196	193	187	177	171	169	160
> 3 %	45	42	39	34	32	29	27

< 3 %	188	185	179	170	164	162	154
> 3 %	53	50	47	41	39	36	33

Figura 5.7. Curvas de Kaplan-Meier para el ventrículo izquierdo. Caso (a): considerando volúmenes relativos que recibieron por lo menos 15 Gy menores a 3% (azul) y mayores a 3% (rojo). Caso (b): considerando volúmenes relativos que recibieron por lo menos 20 Gy menores a 1% (azul) y mayores a 1% (rojo).

En las Figuras 5.7.(a) y (b), las curvas Kaplan-Meier están separadas por volúmenes relativos de V15Gy y V20Gy iguales a 3% y 1%, respectivamente. Las pacientes que tuvieron volúmenes relativos superiores mostraron una peor supervivencia significativa. Para el caso (a), el grupo con un V15Gy superior se redujo de 45 a 27 pacientes en 5 años (60 meses), mientras que el grupo con un V15Gy inferior se redujo de 196 a 160 pacientes. Para el caso (b), el grupo con un V20Gy superior disminuyó de 53 a 33 pacientes en el mismo periodo, mientras que el grupo con un V20Gy inferior disminuyó de 188 a 154 pacientes.

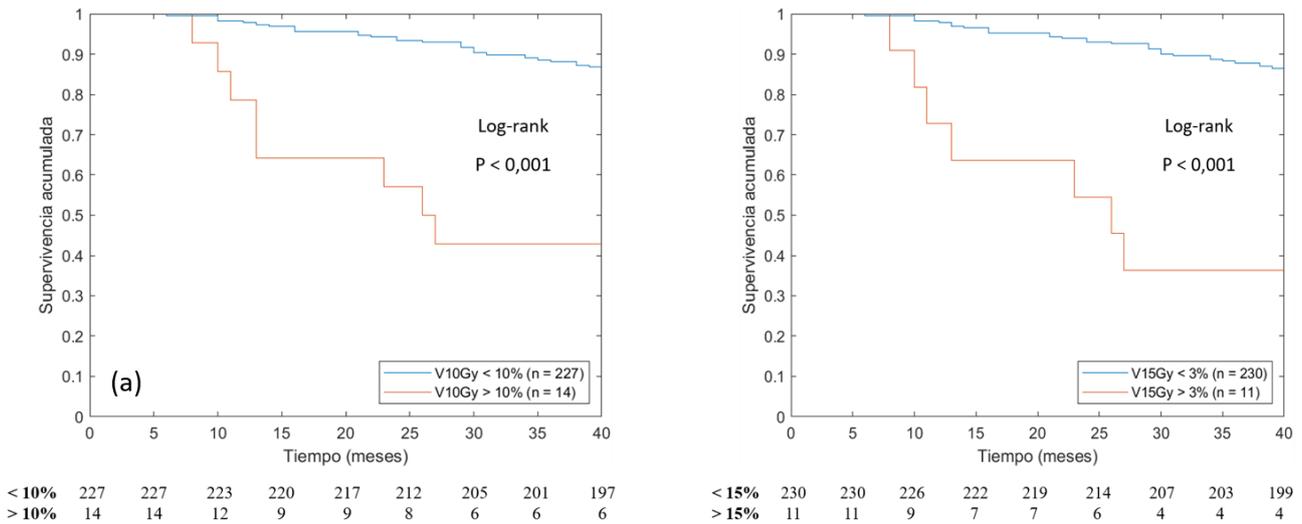


Figura 5.8. Curvas de Kaplan-Meier para la arteria coronaria derecha. Caso (a): considerando volúmenes relativos que recibieron por lo menos 10 Gy menores a 10% (azul) y mayores a 10% (rojo). Caso (b): considerando volúmenes relativos que recibieron por lo menos 15 Gy menores a 3% (azul) y mayores a 3% (rojo).

En las Figuras 5.8.(a) y (b), las curvas de supervivencia se encuentran divididas por volúmenes relativos de V10Gy y V15Gy iguales a 10% y 3%, respectivamente, mostrando una peor supervivencia significativa para las cohortes que tuvieron volúmenes relativos superiores. Para el caso (a), el grupo con un V10Gy superior se redujo de 14 a 6 pacientes en 40 meses, mientras que el grupo con un V10Gy inferior se redujo de 227 a 197 pacientes. Para el caso (b), el grupo con un V15Gy superior disminuyó de 11 a 4 pacientes en el mismo periodo, mientras que el grupo con un V15Gy inferior disminuyó de 230 a 199 pacientes

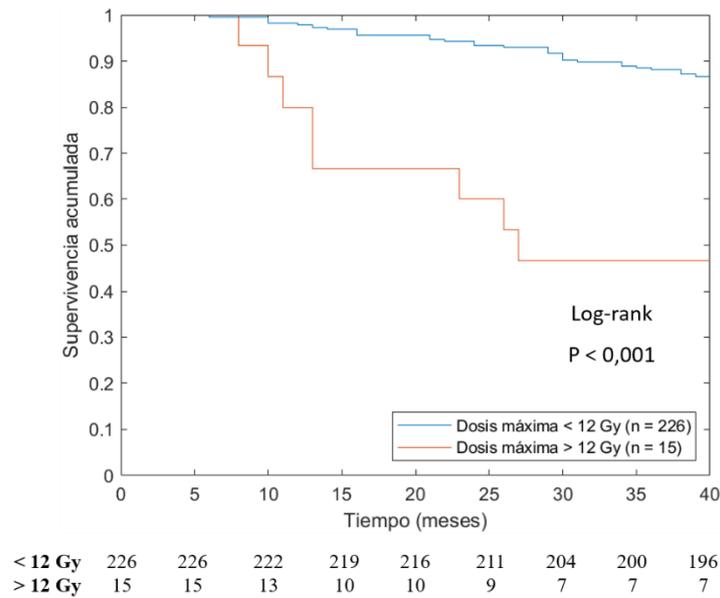


Figura 5.9. Curvas de Kaplan-Meier, considerando dosis máximas menores a 12 Gy (azul) y mayores a 12 Gy (rojo), recibidas por la región cardiaca conformada por el atrio derecho, la arteria coronaria derecha y la aorta ascendente.

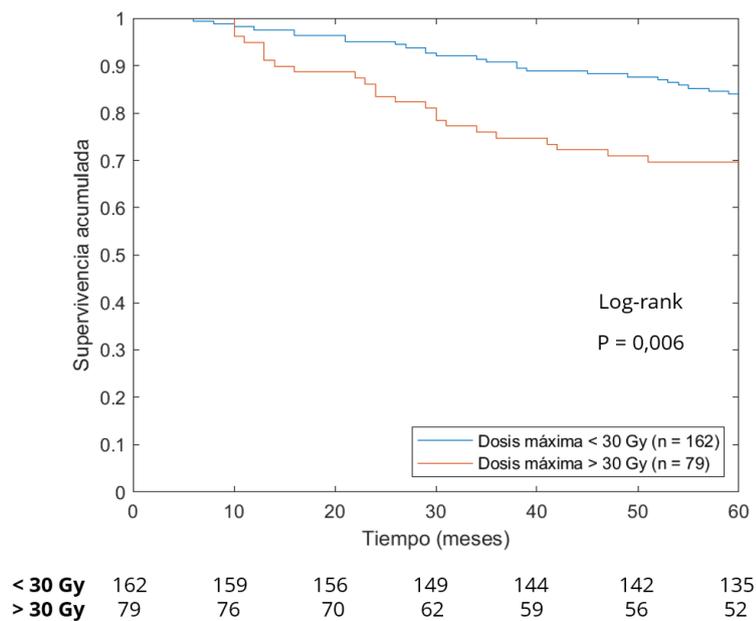


Figura 5.10. Curvas de Kaplan-Meier, considerando dosis máximas menores a 30 Gy (azul) y mayores a 30 Gy (rojo), recibidas por la región cardiaca conformada por los ventrículos izquierdo y derecho.

En las Figuras 5.8 y 5.9, las curvas están separadas por umbrales de dosis máximas de 12 Gy y 30 Gy, respectivamente, demostrando una peor supervivencia significativa para las cohortes que recibieron dosis máximas superiores que los valores señalados. Para la Figura 5.8, el grupo con una dosis máxima superior a 12 Gy se redujo de 15 a 7 pacientes en 3 años (36 meses), mientras que el grupo con una dosis máxima inferior a 12 Gy se redujo de 226 a 200 pacientes. Para la Figura 5.9, el grupo con una dosis máxima superior

a 30 Gy disminuyó de 79 a 52 pacientes en 5 años (60 meses), mientras que el grupo con una dosis máxima inferior a 30 Gy disminuyó de 162 a 135 pacientes.

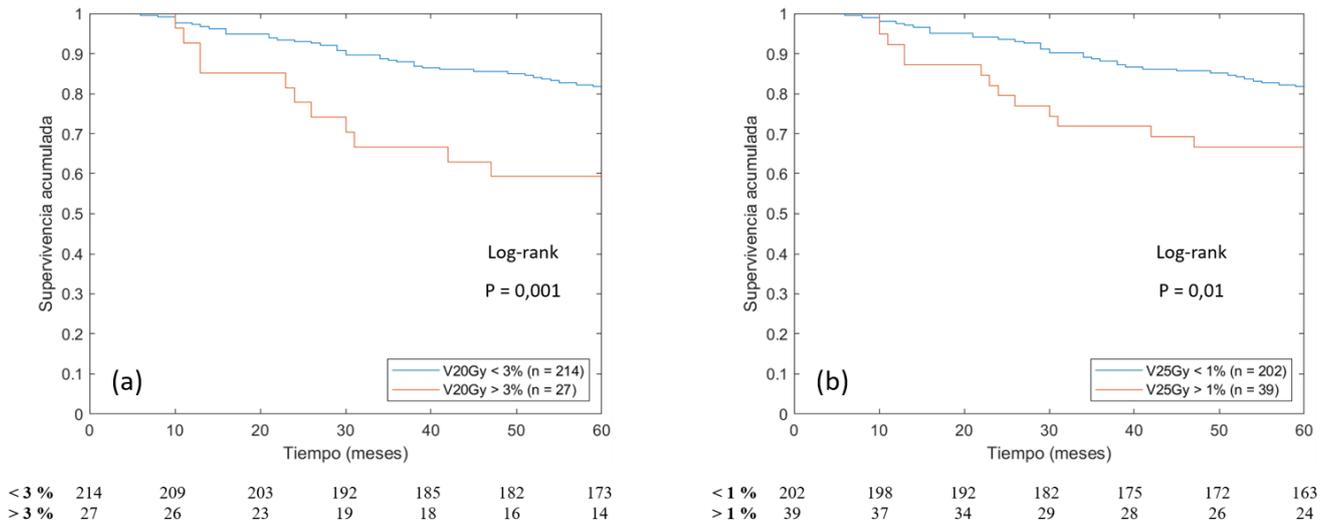


Figura 5.11. Curvas de Kaplan-Meier para la región cardiaca conformada por los ventrículos izquierdo y derecho. Caso (a): considerando volúmenes relativos que recibieron por lo menos 20 Gy menores a 3% (azul) y mayores a 3% (rojo). Caso (b): considerando volúmenes relativos que recibieron por lo menos 25 Gy menores a 1% (azul) y mayores a 1% (rojo).

En las Figuras 5.10.(a) y (b), las curvas se encuentran divididas por volúmenes relativos de V20Gy y V25Gy iguales a 3% y 1%, respectivamente, encontrándose que las pacientes que tuvieron volúmenes relativos superiores demostraron una peor supervivencia significativa. Para el caso (a), el grupo con un V20Gy superior se redujo de 27 a 14 pacientes en 5 años (60 meses), mientras que el grupo con un V20Gy inferior se redujo de 214 a 173 pacientes. Para el caso (b), el grupo con un V25Gy superior disminuyó de 39 a 24 pacientes en el mismo periodo, mientras que el grupo con un V25Gy inferior disminuyó de 202 a 163 pacientes

## Capítulo 6: Discusión

La herramienta puesta a disposición por Finnegan et al. en 2023 fue validada en una cohorte local de pacientes, utilizando el CT de planificación demostrando su utilidad para la segmentación automática del corazón y sus cavidades. Sin embargo, mostró un desempeño deficiente para la segmentación de la arteria descendente anterior izquierda (LAD), en el que se observó que la segmentación obtenida se encontraba desplazada de su posición anatómica real. Esto podría explicar el hecho de que los parámetros dosimétricos relacionados a esta subestructura no mostraron significancia estadística en el análisis de regresión multivariado para evaluar su influencia en la supervivencia de las pacientes, a pesar que la dosis asociada a la LAD ha sido identificada como un parámetro relevante asociado a cardiotoxicidad por diversos autores (Wennstig et al., 2020; Zureick et al., 2022). De esta forma, se recomendaría una revisión más exhaustiva de los contornos disponibles y el futuro estudiar posibles mejoras a la herramienta para la segmentación de la LAD. Estos resultados fueron compatibles con los reportados por Finnegan et al. Si bien, el resto de las subestructuras que permite segmentar la herramienta no fueron validadas en este trabajo, se asumen resultados similares a los reportados por Finnegan et al. en 2023. Cabe mencionar que, en la comparación con los contornos de subestructuras cardiacas incluidas en el CT de planificación, el peor desempeño se mostró para el ventrículo izquierdo, en el que hubo discrepancia entre la segmentación obtenida y la anatomía reportada en algunas pacientes. Esto puede deberse a que los contornos manuales fueron realizados por un único usuario o no fueron validados por un radioncólogo experto, lo cual aumenta la variabilidad inter-observador. De lo anterior, se identifica que el programa resulta útil para realizar estudios dosimétricos retrospectivos de cardiotoxicidad, considerando el corazón y sus cuatro cavidades. En el caso de otras subestructuras, habrá que tener en consideración la incertidumbre asociada a las discrepancias identificadas por este trabajo y otros autores (Finnegan et al., 2019; Sharobeem et al., 2021).

Del análisis multivariado de la Tabla 5.10, se obtuvo significancia para el volumen del corazón que recibió por lo menos 20 Gy. Asimismo, para el umbral óptimo de separación del 3%, se graficaron las curvas Kaplan-Meier mostradas en la Figura 5.6.(a), que mostraban una diferencia significativa en la supervivencia de las pacientes. De la revisión de Kirova et al. (2020), se recomiendan las restricciones de dosis media  $\leq 2,5$  Gy, y un volumen que recibe por lo menos 20 Gy  $\leq 3,5\%$ . Esto último resulta compatible con lo obtenido. Comparando con estas restricciones, se encuentra que, para la cohorte de fallecidas, 24 de 53 pacientes (45%) no cumplen la primera restricción, y 14 de 53 pacientes no cumplen la segunda restricción (26%). Por otro lado, para la cohorte control, 29 de 188 pacientes (15%) no satisfacen la primera restricción, y 13 de 188 pacientes (7%) no satisfacen la segunda restricción. Adicionalmente, los parámetros

restantes de dosis media y dosis máxima del corazón, así como los volúmenes que recibieron por lo menos 5 Gy y 30 Gy, que usualmente se utilizan en la planificación del tratamiento, no demostraron resultados significativos en la supervivencia de las pacientes.

Del análisis multivariado de las Tablas 5.12 y 5.13, se obtuvieron significancia para los volúmenes del ventrículo izquierdo que recibieron por lo menos 15 Gy y 20 Gy. Además, para los umbrales óptimos de separación de 3% y 1%, se dibujaron las curvas Kaplan-Meier mostradas en la Figura 5.7, que demostraban diferencias significativas en la supervivencia de las pacientes. De la revisión de Kirova et al. (2020) se recomiendan para el ventrículo izquierdo las restricciones de dosis media  $\leq 3$  Gy, un volumen que recibe al menos 15 Gy  $\leq 7,2\%$ , y un volumen que recibe al menos 20 Gy  $\leq 6,2\%$ , en la etapa de planificación. Comparando con estas restricciones, se encuentra que, para la cohorte de fallecidas, 22 de 53 pacientes (42%) no cumplen la primera restricción, 9 de 53 pacientes no cumplen la segunda restricción (17%), y 6 de 53 pacientes (11%) no cumplen la tercera restricción. Por otro lado, para la cohorte control, 53 de 188 pacientes (28%) no satisfacen la primera restricción, 9 de 188 pacientes (5%) no satisfacen la segunda restricción, y 8 de 188 pacientes (4%) no satisfacen la tercera restricción.

Además, los volúmenes de la arteria coronaria derecha que recibieron por lo menos 10 Gy y 15 Gy estuvieron correlacionados significativamente con la supervivencia de las pacientes, según el análisis multivariado de las Tablas 5.14 y 5.15. Del trabajo de Altınok et al. (2019), se observa que las altas dosis administradas a la arteria coronaria derecha durante la radioterapia de mama predisponen el potencial riesgo de la enfermedad de las arterias coronarias.

Del análisis multivariado de las Tablas 5.16 y 5.17, se obtuvieron resultados significativos para las dosis máximas administradas a las regiones cardiacas conformadas por el atrio derecho, la arteria coronaria derecha y la aorta descendente, y los ventrículos izquierdo y derecho. Para los valores óptimos de separación en EQD2 de 12 Gy y 30 Gy, se graficaron las curvas Kaplan-Meier mostradas en Figura 5.9 y 5.10, que demostraban diferencias significativas en la supervivencia de la cohorte. De la revisión de Banfill et al. (2020), se reportó que estos parámetros de dosis máxima son predictores de muerte temprana en paciente con cáncer de pulmón tras la radioterapia.

Asimismo, del análisis multivariado de las Tablas 5.10-19, la etapa del cáncer T, el *score* de calcio (excepto para la Tabla 5.14) y la quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) mostraron significancia estadística en la supervivencia de las pacientes, mientras que la edad a la radioterapia, la presencia de hipertensión o diabetes tipo 2, y la lateralidad del tratamiento no demostraron resultados significativos. Del trabajo de Atkins et al. (2022), se encontró que un *score* de calcio elevado estuvo asociado a un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer de pulmón tras la radioterapia, lo cual sugiere que este biomarcador otorga la posibilidad de estimar el riesgo basal de cardiopatía previo al tratamiento. También, de la revisión de Díaz-Gavela et al. (2021), se reportó que las

terapias sistémicas del CM frecuentemente utilizan fármacos, como antraciclinas, ciclofosfamida y fluoropirimidinas, que provocarían efectos nocivos en el miocardio.

Para un trabajo a largo plazo se recomienda aumentar el número de pacientes, así los resultados se podrían comparar con los ensayos clínicos que usualmente incluyen 1000 pacientes en promedio. Luego, se realizaría nuevamente el análisis de regresión de Cox, para validar y obtener los parámetros más significativos asociados con la supervivencia de las pacientes tras la radioterapia. Una limitación del análisis fue la falta de datos completos sobre las comorbilidades de las pacientes y la causa real de muerte. En la mayoría de los casos, no se conocía si las pacientes padecieron de alguna enfermedad cardíaca previa y los certificados de defunción a menudo registraban la muerte como “cáncer de mama” sin especificar una causa precisa. Esto resalta la necesidad de incluir información más detallada del historial clínico en un trabajo a futuro.

## Capítulo 7: Conclusiones

Se logró la validación del programa de segmentación automática del corazón y sus 17 subestructuras principales en una cohorte local. Esta validación, permitió su aplicación para estudiar de forma retrospectiva la correlación entre la dosimetría cardiaca y la supervivencia de pacientes luego de recibir radioterapia de mama.

Durante este estudio se realizaron análisis univariados y multivariados de regresión para los parámetros de la ficha clínica; el *score* de calcio en las arterias coronarias, determinado a partir de la binarización de las imágenes de CT; y múltiples parámetros asociados a la distribución de dosis EQD2 en las distintas subestructuras cardiacas. En primera instancia, del análisis univariado, se encontró para las pacientes incluidas en la cohorte final (53 fallecidas, 188 controles) un gran número de parámetros dosimétricos asociados significativamente con su supervivencia tras la radioterapia de mama. Sin embargo, después de corregir en el análisis multivariado por las variables clínicas y el *score* de calcio, la gran mayoría no demostró significancia, pero se encontró que los volúmenes del corazón que recibieron al menos 20 Gy y 25 Gy, los volúmenes del ventrículo izquierdo que recibieron al menos 15 Gy y 20 Gy, los volúmenes de la arteria coronaria derecha que recibieron al menos 10 Gy y 15 Gy, la etapa del cáncer T, el *score* de calcio y la quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante), estuvieron correlacionados significativamente con la supervivencia general.

Además, del análisis multivariado, se identificó a las dosis máximas en la región cardíaca conformada por el atrio derecho, la arteria coronaria derecha y la aorta ascendente, así como la conformada por el ventrículo izquierdo y el ventrículo derecho como importantes parámetros predictores de muerte prematura tras la radioterapia de mama. Se obtuvieron EQD2 máximas de 12 Gy y 30 Gy, como valores límites para futuras investigaciones. Por otro lado, el análisis multivariado reveló que, para este grupo de pacientes, la dosis media y máxima al corazón, la edad a la radioterapia, y la presencia de hipertensión o diabetes tipo 2 no aparecen como parámetros predictores de muerte temprana en pacientes que reciben radioterapia de mama.

Finalmente, el presente trabajo resalta la importancia de evaluar y reducir la dosis administrada al corazón y sus subestructuras para las pacientes con cáncer de mama que reciben radioterapia. Lo anterior ya que, a pesar de las limitaciones del estudio, se evidenció que la dosimetría cardiaca fue un factor de influencia en la supervivencia de estas pacientes.

## Bibliografía

Agatston, A. S., Janowitz, W. R., Hildner, F. J., Zusmer, N. R., Viamonte, M., & Detrano, R. (1990). Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 15(4).

Altınok, A., Askeroğlu, O., Doyuran, M., Çağlar, M., Cantürk, E., Erol, C., & Beşe, N. (2019). Dosimetric evaluation of right coronary artery in radiotherapy for breast cancer. *Medical Dosimetry*, 44(3), 205–209.

American Cancer Society (2019). Breast Cancer Stages. Retrieved from <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer.html>

Appelt, A. L., Vogelius, I. R., & Bentzen, S. M. (2013). Modern Hypofractionation Schedules for Tangential Whole Breast Irradiation Decrease the Fraction Size-corrected Dose to the Heart. *Clinical Oncology*, 25(3), 147–152.

Banfill, K., Giuliani, M., Aznar, M., Franks, K., McWilliam, A., Schmitt, M., Sun, F., Vozenin, M. C., & Faivre Finn, C. (2021). Cardiac Toxicity of Thoracic Radiotherapy: Existing Evidence and Future Directions. In *Journal of Thoracic Oncology* (Vol. 16, Issue 2, pp. 216–227). Elsevier Inc.

Birkfellner, W. (2016). *Applied medical image processing: a basic course*. CRC Press.

Bradshaw, P. T., Stevens, J., Khankari, N., Teitelbaum, S. L., Neugut, A. I., & Gammon, M. D. (2016). Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 27(1), 6.

Centers for Disease Control and Prevention (2022). How the Heart Works. Retrieved from <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/howtheheartworks.html>

Centers for Disease Control and Prevention (2023). What Is Breast Cancer?. Retrieved from [https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic\\_info/what-is-breast-cancer.htm](https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm)

Choi, G., Chen, J., Carroll, J., & Cheng, C. P. (2019). Coronary Arteries and Heart. In *Handbook of Vascular Motion* (pp. 87-116). Academic Press.

Darby, S. C., Ewertz, M., McGale, P., Bennet, A. M., Blom-Goldman, U., Brønnum, D., Correa, C., Cutter, D., Gagliardi, G., Gigante, B., Jensen, M.-B., Nisbet, A., Peto, R., Rahimi, K., Taylor, C., & Hall, P. (2013). Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 368(11), 987–998.

David EL Wilcken. Physiology of the normal heart. *Surgery (Oxford)*, 33(2):43–46, 2015.

Eltorai, A., Bakal, J. A., Newell, P. C., & Osband, A. J. (2023). *Translational Surgery*. Elsevier.

Fan Lin (2023). Logrank, MATLAB Central File Exchange. Retrieved from <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/20388-logrank>

Fedorov, A., Beichel, R., Kalpathy-Cramer, J., Finet, J., Fillion-Robin, J. C., Pujol, S., Bauer, C., Jennings, D., Fennessy, F., Sonka, M., Buatti, J., Aylward, S., Miller, J. v., Pieper, S., & Kikinis, R. (2012). 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic Resonance Imaging*, 30(9), 1323–1341.

Finnegan, R. N., Chin, V., Chlap, P., Haidar, A., Otton, J., Dowling, J., Thwaites, D. I., Vinod, S. K., Delaney, G. P., & Holloway, L. (2023). Open-source, fully-automated hybrid cardiac substructure segmentation: development and optimisation. *Physical and Engineering Sciences in Medicine*.

Groarke, J. D., Nguyen, P. L., Nohria, A., Ferrari, R., Cheng, S., & Moslehi, J. (2014). Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: The role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. In *European Heart Journal* (Vol. 35, Issue 10, pp. 612–623). Oxford University Press.

Harrington, D. (2005). Linear Rank Tests in Survival Analysis. In *Encyclopedia of Biostatistics*. Wiley.

Isensee, F., Jaeger, P. F., Kohl, S. A. A., Petersen, J., & Maier-Hein, K. H. (2021). nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. *Nature Methods*, 18(2), 203–211.

James, M., Swadi, S., Yi, M., Johansson, L., Robinson, B., & Dixit, A. (2018). Ischaemic heart disease following conventional and hypofractionated radiation treatment in a contemporary breast cancer series. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 62(3), 425–431.

Jaworski, C., Mariani, J. A., Wheeler, G., & Kaye, D. M. (2013). Cardiac complications of thoracic irradiation. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 61, Issue 23, pp. 2319–2328). Elsevier USA.

Käsmann, L., Dietrich, A., Staab-Weijnitz, C. A., Manapov, F., Behr, J., Rimner, A., Jeremic, B., Senan, S., de Ruyscher, D., Lauber, K., & Belka, C. (2020). Radiation-induced lung toxicity - Cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review. In *Radiation Oncology* (Vol. 15, Issue 1). BioMed Central Ltd.

Kirova, Y., Tallet, A., Aznar, M. C., Loap, P., Bouali, A., & Bourcier, C. (2020). Radio-induced cardiotoxicity: From physiopathology and risk factors to adaptation of radiotherapy treatment planning and recommended cardiac follow-up. In *Cancer/Radiotherapie* (Vol. 24, Issues 6–7, pp. 576–585). Elsevier Masson s.r.l.

Kleinbaum, D. G., & Klein, M. (1996). *Survival analysis a self-learning text*. Springer.

Koletsis, D., & Pandis, N. (2017). Survival analysis, part 3: Cox regression. In *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* (Vol. 152, Issue 5, pp. 722–723). Mosby Inc.

Lancellotti, P., Zamorano, J. L., & Galderisi, M. (Eds.). (2016). *Anticancer Treatments and Cardiotoxicity: Mechanisms, Diagnostic and Therapeutic Interventions*. Academic Press.

Latinoamericana de Medicina Cuba Valero Hernández, E., Pérez, S., & Gorgoy, M. (n.d.). *Panorama Cuba y Salud*.

Lawless, J. F. *Statistical Models and Methods for Lifetime Data*. Hoboken, NJ: Wiley-Interscience, 2002.

Marta, G. N., Coles, C., Kaidar-Person, O., Meattini, I., Hijal, T., Zissiadis, Y., Pignol, J. P., Ramiah, D., Ho, A. Y., Cheng, S. H. C., Sancho, G., Offersen, B. V., & Poortmans, P. (2020). The use of moderately hypofractionated post-operative radiation therapy for breast cancer in clinical practice: A critical review. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 156). Elsevier Ireland Ltd.

MathWorks (2023). Cox Proportional Hazards Model. MATLAB Central. Retrieved from <https://www.mathworks.com/help/stats/cox-proportional-hazard-regression.html>

MathWorks (2023). Kaplan-Meier method. MATLAB Central. Retrieved from <https://la.mathworks.com/help/stats/kaplan-meier-methods.html>

MathWorks (2023). What is Survival Analysis?. MATLAB Central. Retrieved from <https://la.mathworks.com/help/stats/survival-analysis.html>

McWilliam, A., Kennedy, J., Hodgson, C., Vasquez Osorio, E., Faivre-Finn, C., & van Herk, M. (2017). Radiation dose to heart base linked with poorer survival in lung cancer patients. *European Journal of Cancer*, 85, 106–113.

McWilliam, A., Khalifa, J., Vasquez Osorio, E., Banfill, K., Abravan, A., Faivre-Finn, C., & van Herk, M. (2020). Novel Methodology to Investigate the Effect of Radiation Dose to Heart Substructures on Overall Survival. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 108(4), 1073–1081.

Merino, T., Pinto, M. P., Orellana, M. P., Martinez, G., Andía, M., Munoz-Schuffenegger, P., Acevedo, F., Gabrielli, L., Sanchez, C., & Pereira, J. (2021). Multimodal assessment of acute cardiac toxicity induced by thoracic radiotherapy in cancer patients. Study protocol. *BMC Cancer*, 21(1).

Michael Wannemacher, Jürgen Debus, and Frederik Wenz. *Strahlentherapie*. Springer-Verlag, 2007.

- Milo, M. L. H., Nyeng, T. B., Lorenzen, E. L., Hoffmann, L., Møller, D. S., & Offersen, B. v. (2022). Atlas-based auto-segmentation for delineating the heart and cardiac substructures in breast cancer radiation therapy. *Acta Oncologica*, *61*(2), 247–254.
- Monte, I. P., Cameli, M., Losi, V., Privitera, F., & Citro, R. (2020). Valvular damage. In *Journal of Cardiovascular Echography* (Vol. 30, Issue 5, pp. S26–S32). Wolters Kluwer Medknow Publications.
- Nabiłek-Trojanowska, I., Lewicka, E., Wrona, A., Kaleta, A. M., Lewicka-Potocka, Z., Raczak, G., & Dziadziuszko, R. (2020). Cardiovascular complications after radiotherapy. In *Cardiology Journal* (Vol. 27, Issue 6, pp. 836–847). Via Medica.
- Niedziela, J. T., Blamek, S., Gadula-Gacek, E., Gorol, J., Kurek, A., Witek, M., Wojtaszczyk, A., Plaza, P., Miszczyk, L., Gąsior, M., & Tajstra, M. (2021). Radiation therapy in patients with cardiac implantable electronic devices. *Kardiologia Polska*, *79*(2), 156–160.
- Patt, D. A., Goodwin, J. S., Kuo, Y. F., Freeman, J. L., Zhang, D. D., Buchholz, T. A., Hortobagyi, G. N., & Giordano, S. H. (2005). Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(30), 7475–7482.
- Peto, R., & Peto, J. (1972). Asymptotically Efficient Rank Invariant Test Procedures. In *Source: Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)* (Vol. 135, Issue 2).
- Podlesnikar, T., Berlot, B., Dolenc, J., Goričar, K., & Marinko, T. (2022). Radiotherapy-Induced Cardiotoxicity: The Role of Multimodality Cardiovascular Imaging. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *9*.
- Quirk, S. (2013). Realistic Respiratory Motion and its Impact on Partial Breast Intensity Modulated Radiotherapy Treatment Planning (Doctoral dissertation, University of Calgary).
- Rastogi, K., Sharma, S., Gupta, S., Agarwal, N., Bhaskar, S., & Jain, S. (2018). Dosimetric comparison of IMRT versus 3DCRT for post-mastectomy chest wall irradiation. *Radiation Oncology Journal*, *36*(1), 71–78.
- Rennenberg, M. W., Kessels, A. G. H., Schurgers, L. J., van Engelshoven, J. M. A., de Leeuw, P. W., & Kroon, A. A. (2009). Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. *Vascular health and risk management*, 185-197.
- Rippke, C. (2018). Evaluation of cardiac dose for different breast radiotherapy techniques and its relationship with subclinical cardiac dysfunction. Master Thesis. Pontifical University Catholic of Chile.
- Salim, N., Popodko, A., Tumanova, K., Stolbovoy, A., Lagkueva, I., & Ragimov, V. (2023). Cardiac dose in the treatment of synchronous bilateral breast cancer patients between three different radiotherapy techniques (VMAT, IMRT, and 3D CRT). *Discover Oncology*, *14*(1).

Taylor, A., & Powell, M. E. B. (2004). Intensity-modulated radiotherapy—what is it?. *Cancer Imaging*, 4(2), 68.

van den Bogaard, V. A. B., Ta, B. D. P., van der Schaaf, A., Bouma, A. B., Middag, A. M. H., Bantema-Joppe, E. J., van Dijk, L. v., van Dijk-Peters, F. B. J., Marteiijn, L. A. W., de Bock, G. H., Burgerhof, J. G. M., Gietema, J. A., Langendijk, J. A., Maduro, J. H., & Crijns, A. P. G. (2017). Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. *Journal of Clinical Oncology*, 35(11), 1171–1178.

Vishy Mahadevan. Anatomy of the heart. *Surgery (Oxford)*, 30(1):5–8, 2012.

Wang, K., Malkin, H. E., Patchett, N. D., Pearlstein, K. A., Heiling, H. M., McCabe, S. D., Deal, A. M., Mavroidis, P., Oakey, M., Fenoli, J., Lee, C. B., Klein, J. L., Jensen, B. C., Stinchcombe, T. E., Marks, L. B., & Weiner, A. A. (2022). Coronary Artery Calcifications and Cardiac Risk After Radiation Therapy for Stage III Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 112(1), 188–196.

Wennstig, A. K., Wadsten, C., Garmo, H., Fredriksson, I., Blomqvist, C., Holmberg, L., Nilsson, G., & Sund, M. (2020). Long-term risk of ischemic heart disease after adjuvant radiotherapy in breast cancer: Results from a large population-based cohort. *Breast Cancer Research*, 22(1).

Zevelino, M., Petersson, K., Kyroudi, A., Jeanneret-Sozzi, W., Bourhis, J., Bochud, F., & Moeckli, R. (2018). A treatment planning comparison of contemporary photon-based radiation techniques for breast cancer. *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, 7, 32–38.

Zwiener, I., Blettner, M., & Hommel, G. (2011). Survival Analysis. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 Mar;108(10):163-9.

Zureick, A. H., Grzywacz, V. P., Almahariq, M. F., Silverman, B. R., Vayntraub, A., Chen, P. Y., Gustafson, G. S., Jawad, M. S., & Dilworth, J. T. (2022). Dose to the Left Anterior Descending Artery Correlates With Cardiac Events After Irradiation for Breast Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 114(1), 130–139.

## Anexo

En las Tablas A.1-A.3, se muestran los valores de P obtenidos del análisis univariado de Cox, para los parámetros dosimétricos no significativos.

Tabla A.1. Valores de P no significativos para los parámetros dosimétricos.

	<b>P-value</b>
Corazón - Dosis máxima (Gy)	0,13
Corazón - V30Gy (%)	0,06
Atrio izquierdo - Dosis media (Gy)	0,60
Atrio izquierdo - Dosis máxima (Gy)	0,24
Atrio izquierdo - V5Gy (%)	0,14
Atrio izquierdo - V10Gy (%)	0,75
Atrio derecho - Dosis media (Gy)	0,25
Atrio derecho - V5Gy (%)	0,07
Atrio derecho - V10Gy (%)	0,15
Atrio derecho - V15Gy (%)	0,74
Atrio derecho - V20Gy (%)	0,96
Atrio derecho - V25Gy (%)	0,95
Atrio derecho - V30Gy (%)	0,95
Ventrículo izquierdo - Dosis máxima (Gy)	0,12
Ventrículo izquierdo - V30Gy (%)	0,06
Ventrículo derecho - V30Gy (%)	0,53
Aorta ascendente - Dosis media (Gy)	0,42
Aorta ascendente - Dosis máxima (Gy)	0,11
Aorta ascendente - V5Gy (%)	0,16
Aorta ascendente - V10Gy (%)	0,17
Aorta ascendente - V15Gy (%)	0,98
Aorta ascendente - V20Gy (%)	0,75
Aorta ascendente - V25Gy (%)	0,73
Aorta ascendente - V30Gy (%)	0,71
Arteria pulmonar - Dosis media (Gy)	0,06
Arteria pulmonar - V15Gy (%)	0,29
Arteria pulmonar - V20Gy (%)	0,56

Tabla A.2. Valores de P no significativos para los parámetros dosimétricos.

	<b>P-value</b>
Arteria pulmonar - V25Gy (%)	0,17
Arteria pulmonar - V30Gy (%)	0,06
Vena cava superior - Dosis media (Gy)	0,84
Vena cava superior - Dosis máxima (Gy)	0,88
Vena cava superior - V5Gy (%)	0,26
Arteria descendente anterior izquierda - Dosis máxima (Gy)	0,11
Arteria descendente anterior izquierda - V5Gy (%)	0,05
Arteria descendente anterior izquierda - V25Gy (%)	0,06
Arteria descendente anterior izquierda - V30Gy (%)	0,13
Arteria circunfleja - Dosis media (Gy)	0,26
Arteria circunfleja - Dosis máxima (Gy)	0,15
Arteria circunfleja - V5Gy (%)	0,13
Arteria circunfleja - V10Gy (%)	0,84
Arteria coronaria izquierda - Dosis media (Gy)	0,31
Arteria coronaria izquierda - Dosis máxima (Gy)	0,22
Arteria coronaria izquierda - V5Gy (%)	0,09
Arteria coronaria derecha - V20Gy (%)	0,10
Arteria coronaria derecha - V25Gy (%)	0,90
Arteria coronaria derecha - V30Gy (%)	0,76
Válvula aórtica - Dosis media (Gy)	0,28
Válvula aórtica - Dosis máxima (Gy)	0,05
Válvula aórtica - V5Gy (%)	0,07
Válvula aórtica - V10Gy (%)	0,20
Válvula aórtica - V15Gy (%)	0,74
Válvula aórtica - V20Gy (%)	0,73
Válvula pulmonar - V15Gy (%)	0,07
Válvula pulmonar - V20Gy (%)	0,33
Válvula pulmonar - V25Gy (%)	0,17
Válvula pulmonar - V30Gy (%)	0,06
Válvula mitral - Dosis media (Gy)	0,30
Válvula mitral - Dosis máxima (Gy)	0,21
Válvula mitral - V5Gy (%)	0,18

Tabla A.3. Valores de P no significativos para los parámetros dosimétricos\*.

	<b>P-value</b>
Válvula tricúspide - Dosis media (Gy)	0,21
Válvula tricúspide - V10Gy (%)	0,06
Válvula tricúspide - V15Gy (%)	0,96
Válvula tricúspide - V20Gy (%)	0,86
Válvula tricúspide - V25Gy (%)	0,76
Válvula tricúspide - V30Gy (%)	0,82
Nodo atrioventricular - Dosis media (Gy)	0,40
Nodo atrioventricular - Dosis máxima (Gy)	0,17
Nodo atrioventricular - V5Gy (%)	0,05
Nodo sinoatrial - Dosis media (Gy)	0,87
Nodo sinoatrial - Dosis máxima (Gy)	0,88
Nodo sinoatrial - V5Gy (%)	0,35
Base del corazón - Dosis media (Gy)	0,26
Base del corazón - V10Gy (%)	0,29
Base del corazón - V15Gy (%)	0,75
Base del corazón - V20Gy (%)	0,97
Base del corazón - V25Gy (%)	0,86
Base del corazón - V30Gy (%)	0,71
Primera región combinada - Dosis media (Gy)	0,05
Primera región combinada - V5Gy (%)	0,06
Primera región combinada - V10Gy (%)	0,12
Primera región combinada - V15Gy (%)	0,75
Primera región combinada - V20Gy (%)	0,98
Primera región combinada - V25Gy (%)	0,95
Primera región combinada - V30Gy (%)	0,86
Segunda región combinada - V30Gy (%)	0,08

Para el atrio izquierdo, la vena cava superior, la arteria circunfleja, la arteria coronaria izquierda, la válvula aórtica, la válvula mitral, el nodo atrioventricular, el nodo sinoatrial, los volúmenes relativos no se completaron hasta V30Gy (%), debido a que los valores extraídos restantes para toda la cohorte fueron iguales a cero.

\* La base del corazón está conformada por el atrio izquierdo, atrio derecho, aorta ascendente, arteria pulmonar y vena cava superior. La primera región está conformada por el atrio derecho, arteria coronaria derecha y aorta ascendente. La segunda región está conformada por los ventrículos izquierdo y derecho.

En las Tablas A.4-A.5, se muestran los valores de P obtenidos del análisis multivariado de Cox, para los parámetros dosimétricos no significativos, corregidos por las variables clínicas y el score de calcio.

Tabla A.4. Valores de P no significativos para los parámetros dosimétricos.

	<b>P-value</b>
Corazón - Dosis media (Gy)	0,19
Corazón - V5Gy (%)	0,34
Corazón - V10Gy (%)	0,13
Corazón - V15Gy (%)	0,05
Atrio derecho - Dosis máxima (Gy)	0,07
Ventrículo izquierdo - Dosis media (Gy)	0,15
Ventrículo izquierdo - V5Gy (%)	0,30
Ventrículo izquierdo - V10Gy (%)	0,16
Ventrículo izquierdo - V25Gy (%)	0,09
Ventrículo derecho - Dosis media (Gy)	0,19
Ventrículo derecho - Dosis máxima (Gy)	0,05
Ventrículo derecho - V5Gy (%)	0,27
Ventrículo derecho - V10Gy (%)	0,11
Ventrículo derecho - V15Gy (%)	0,14
Ventrículo derecho - V20Gy (%)	0,09
Ventrículo derecho - V25Gy (%)	0,06
Arteria pulmonar - Dosis máxima (Gy)	0,48
Arteria pulmonar - V5Gy (%)	0,77
Arteria pulmonar - V10Gy (%)	0,97
Arteria descendente anterior izquierda - Dosis media (Gy)	0,08
Arteria descendente anterior izquierda - V10Gy (%)	0,05
Arteria descendente anterior izquierda - V15Gy (%)	0,06
Arteria descendente anterior izquierda - V20Gy (%)	0,07

Tabla A.5. Valores de P no significativos para los parámetros dosimétricos\*.

	<b>P-value</b>
Arteria coronaria derecha - Dosis media (Gy)	0,25
Arteria coronaria derecha - Dosis máxima (Gy)	0,06
Arteria coronaria derecha - V5Gy (%)	0,56
Válvula pulmonar - Dosis media (Gy)	0,43
Válvula pulmonar - Dosis máxima (Gy)	0,46
Válvula pulmonar - V5Gy (%)	0,47
Válvula pulmonar - V10Gy (%)	0,68
Válvula tricúspide - Dosis máxima (Gy)	0,17
Válvula tricúspide - V5Gy (%)	0,31
Base del corazón - Dosis máxima (Gy)	0,20
Base del corazón - V5Gy (%)	0,97
Segunda región combinada - Dosis media (Gy)	0,12
Segunda región combinada - V5Gy (%)	0,27
Segunda región combinada - V10Gy (%)	0,10
Segunda región combinada - V15Gy (%)	0,05

\* La base del corazón está conformada por el atrio izquierdo, atrio derecho, aorta ascendente, arteria pulmonar y vena cava superior. La primera región está conformada por el atrio derecho, arteria coronaria derecha y aorta ascendente. La segunda región está conformada por los ventrículos izquierdo y derecho.