

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Facultad de Física

Programa de Doctorado en Tecnologías
para la Salud y el Bienestar



RADIOTERAPIA ADAPTADA A LOS
MOVIMIENTOS FISIOLÓGICOS.
INCERTIDUMBRES ASOCIADAS.

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

D. David Reinado Martínez

Dirigida por:

Dr. D. Sergio Díez Domingo

Valencia, 2015

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Facultad de Física

Programa de Doctorado en Tecnologías
para la Salud y el Bienestar



RADIOTERAPIA ADAPTADA A LOS
MOVIMIENTOS FISIOLÓGICOS.
INCERTIDUMBRES ASOCIADAS.

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

D. David Reinado Martínez

Dirigida por:

Dr. D. Sergio Díez Domingo

Valencia, 2015

Al meu tiet Joan.

Agradecimientos

¿Y ahora qué?

Puede parecer extraño comenzar de esta forma la parte de agradecimientos de una tesis doctoral, y para poder entenderlo lo mejor es contarlo todo desde el principio.

Todo empezó aproximadamente hace unos cuarenta años. Fue un viernes diecisiete de octubre de mil novecientos setenta y cinco, el día que me cansé de estar siempre ante el mismo paisaje y decidí que ya era hora de comenzar el viaje aunque fuera un mes antes de lo previsto. Ese día, comenzó a crecer una semilla, no de una planta, si no la de algo que mueve y ha movido al ser humano a lo largo de su historia, hablo de la curiosidad, por saber, por explorar, por experimentar tratando de entender el mundo que conocemos y el que desconocemos. La curiosidad como fuente de energía incombustible y que, con ayuda de la entropía me embarcó en la aventura de este trabajo.

Un buen amigo me dijo una vez que cuando se tiene el mejor producto y no se sabe que más decir de el, lo que se hace es cantar. Bien yo no voy a cantar. Así que tengo algo que decir, precisamente es una palabra, sencilla y encantadora, que pronunciada en el momento adecuado funciona tal que *ábrete sésamo*. Simplemente es, GRACIAS

Gracias a mis amigos de la facultad compañeros de aventuras y conversaciones sin sentido (para algunos).

Gracias a mis compañeros de experimentos, por haberme ayudado siempre que he necesitado cambiar las probetas por los detectores.

Gracias, Rosa, Rosario y Rolando, primero como profesores y después como amigos y compañeros, siempre con los brazos abiertos para cualquier cosa.

Gracias, Juan, siempre disponible a resolver cualquier duda que me surgiera. María, preparada para dar el gorrazo que haga falta para poner orden. Amparito, siempre dándolo todo sin esperar nada a cambio.

Gracias, Sara, Bea y Juanma, por los momentos tan divertidos que me habéis hecho pasar y por los que están por llegar.

Gracias Sergio, por todo, por haberme acogido desde el principio como el hijo adoptivo del servicio, compartir conmigo tantos momentos y haberme dado el privilegio de conocer a una de las personas más excepcionales que he conocido y que más me ha enseñado a disfrutar del momento con una sonrisa.

Gracias a mis padres por haberme cuidado y darme todo su apoyo en todo lo que he hecho en mi vida.

Gracias a mi mujer Amparo por tener la virtud de la paciencia y a mi hijo Darío, las estrellas de mi cielo.

Gracias al universo porque la frase del principio no marca un final sino el inicio de un sinfín de posibilidades donde el rumbo lo marcará la CURIOSIDAD.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1. Radioterapia conformada 3D	2
1.1.1. Radioterapia por intensidad modulada	3
1.1.2. Radioterapia estereotáctica	3
1.1.3. Radioterapia 4D	4
1.2. Cáncer de próstata	5
1.3. Objetivos	7

CAPÍTULO 2: REVISIÓN DE LAS INCERTIDUMBRES DEBIDAS AL POSICIONAMIENTO DE LOS PACIENTES Y AL MOVIMIENTO DE LOS ÓRGANOS INTERNOS.

2.1. Introducción	9
2.2. Revisión ICRU Reports 50 y 62	10
2.3. Comparación entre estudios	13
2.4. Errores debidos al posicionamiento del paciente	15
2.4.1. Definición del error del posicionamiento del paciente.	15
2.4.2. Importancia de los errores de posicionamiento para diferentes tratamientos . . .	17
2.5. Movimiento de órganos internos.	19
2.5.1. Importancia del movimiento de órganos.	19
2.5.2. Movimientos incontrolados. Movimiento de la próstata.	20
2.5.2.1. Colocación del paciente Supino vs Prono.	20
2.5.2.2. Influencia del llenado de la vejiga/recto en el movimiento de la próstata.	21
2.5.2.3. Estrategias para cuantificar el movimiento de la próstata.	21
2.5.3. Movimientos Controlados. Movimiento abdominal.	22
2.5.3.1. Generalidades.	22
2.5.3.2. Movimiento del riñón.	24
2.5.3.3. Movimiento del diafragma.	24
2.5.3.4. Movimiento del páncreas.	24
2.5.3.5. Técnicas de limitación de la respiración.	24
2.5.3.6. Técnicas de avanzadas.	24
2.5.3.7. Posición del paciente durante el tratamiento.	25
2.6. Estrategias para el reposicionamiento del paciente.	25
2.7. Conclusiones.	26

CAPÍTULO 3: EFECTOS DOSIMÉTRICOS DE LAS INCERTIDUMBRES DE TRATAMIENTO. PRINCIPALES ALGORITMOS DE CÁLCULO.

3.1. Introducción.	27
3.2. Incertidumbre de la dosis.	27
3.2.1. Modelado de las incertidumbres en la dosis.	28
3.2.2. Funciones de densidad de probabilidad para la posición y la dosis.	28
3.3. Principales algoritmos de cálculo.	30
3.3.1. Requisitos de los algoritmos de cálculo.	30
3.3.2. Descripción algoritmos de cálculo de fotones.	32
3.3.2.1. Algoritmos de corrección por heterogeneidad.	32
3.3.2.2. Algoritmos de Convolución con núcleos <i>Pencil Beam</i> .	37
3.3.2.3. Algoritmos convolución/superposición basados en núcleo puntual.	41
3.3.2.4. El Método Monte Carlo en cálculo de Dosis en Radioterapia.	43

CAPÍTULO 4: PLUNC. SISTEMA DE PLANIFICACIÓN 3D DE LIBRE DISTRIBUCIÓN

4.1. Introducción.	45
4.2. Puesta en marcha del planificador.	48
4.2.1. Diseño y modelado de unidades de tratamiento y haces de radiación.	48
4.2.2. Adquisición de datos.	49
4.2.3. Algoritmos de cálculo. Correcciones a las heterogeneidades	51
4.2.3.1. Algoritmo modificado de Clarkson.	52
4.2.3.1.1. Definición de TAR y TMR.	53
4.2.3.1.2. Definición de SAR.	54
4.2.3.2. Algoritmo de Convolución.	55
4.2.3.3. Modelización de las Heterogeneidades. Corrección a las heterogeneidades de Batho.	55
4.2.4. Modelado de los perfiles y los rendimientos en profundidad.	58
4.3. Simulación del movimiento del paciente.	62
4.3.1. Configurando los parámetros de movimiento externos.	64
4.4. Monte Carlo en PLUNC.	64
4.5. Resultados: Verificación de cálculos.	65

CAPÍTULO 5: CÁLCULO DE DOSIS EN MEDIOS HETEROGÉNEOS. PARALELIZACIÓN MEDIANTE GPUS

5.1. Introducción.	73
5.2. Cálculo de dosis en medios heterogéneos. Comparación entre Monte Carlo y diferentes algoritmos utilizados en los planificadores de estudio.	73
5.2.1. Función Gamma.	76
5.2.2. Doselab.	79
5.2.3. Comparaciones entre las distintas medidas.	81

5.3. Paralelización de PLUNC mediante GPUs.87
 CAPÍTULO 6: ANÁLISIS DE LAS INCERTIDUMBRES ASOCIADAS AL POSICIONAMIENTO Y AL MOVIMIENTO FISIOLÓGICO DE LA PRÓSTATA.	
6.1. Introducción.	92
6.2. Repercusión de las incertidumbres debidas al posicionamiento y a los movimientos fisiológicos. Aplicación a tratamientos de próstata.	92
6.3. Simulación de movimientos externos y de órganos internos en PLUNC para el cáncer de próstata.94
6.3.1.Incertidumbre asociada al posicionamiento.	99
6.3.1.1. Fase 1.....	101
6.3.1.2. Fase 2.....	107
6.3.1.3. Tratamiento completo (Fase1+Fase2).....	112
6.3.2.Incertidumbre asociada al movimiento interno de la próstata.	118
6.3.2.1. Fase 1.....	119
6.3.2.2. Fase 2.....	122
6.3.2.3. Tratamiento completo (Fase1+Fase2).....	124
6.3.3.Incertidumbres asociadas al posicionamiento y al movimiento interno de la próstata	126
6.3.3.1. Fase 1.....	126
6.3.3.2. Fase 2.....	129
6.3.3.3. Tratamiento completo (Fase1+Fase2).....	131
 CONCLUSIONES.	 137
 APÉNDICE I. Calibrado de la película radiográfica EDR2.	 139
APÉNDICE II. Acrónimos.	143
Bibliografía.	145

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

El cáncer es uno de los mayores problemas de la salud pública en todo el mundo, representa una cuarta parte de las muertes y supera a las enfermedades del corazón como la causa de muerte para las personas menores de 85 años [Siegel-2012]

Por otro lado la gestión del cáncer es una preocupación en aumento por el envejecimiento de la población en los países de desarrollo.

La radioterapia como único tratamiento o, más frecuentemente, utilizada en asociación con la cirugía y los tratamientos médicos ha sido un importante medio de lucha contra el cáncer desde el descubrimiento de los rayos X por Röntgen en 1895. Tiene como finalidad el tratamiento curativo o paliativo del cáncer por medio de radiaciones ionizantes.

Podemos clasificar en dos los mecanismos por los que la radioterapia destruye células:

1. La radiación ionizante es capaz de ionizar el medio que atraviesa (en el rango de energías de terapia, entre unas centenas de KeV hasta varias decenas de MeV se producen mayoritariamente interacciones Compton). Los átomos ionizados sufren modificaciones en sus propiedades químicas (radicales libres) implicando modificaciones en la composición química del medio y produciendo, por tanto, una serie de reacciones químicas que repercuten en el funcionamiento de las células. □
2. El otro medio de destrucción consiste en la fragmentación de las cadenas de ADN celular debido al impacto directo de los fotones sobre ellas. En este caso, las células más sensibles a la destrucción son las que están experimentando gran actividad nucleica, es decir, que están en plena mitosis o división celular, como es el caso de las células tumorales, frente a las células sanas cuya actividad es menor.

Con la Radioterapia se pretende controlar localmente la enfermedad sin olvidar que la radiación también es perjudicial (para el tejido sano), por lo que se debe intentar llegar al equilibrio entre sus propiedades curativas y perjudiciales. La dosis que se puede suministrar a un volumen tumoral está limitada por la dosis que, inevitablemente, recibe el tejido sano circundante. Una dosis excesiva puede provocar importantes efectos secundarios, lo que sería una consecuencia inadmisibles del tratamiento.

La relación entre la dosis suministrada al tumor y la respuesta del tejido se modeliza en curvas como la mostrada en la *figura 1.1* [Díez-2001] donde se representa la probabilidad de que ocurra un efecto determinado en función de la dosis suministrada. La *curva A* representa la probabilidad de que se produzca un control local de la enfermedad, mientras que la *curva B* representa la probabilidad de que ocurran complicaciones en el tejido sano.

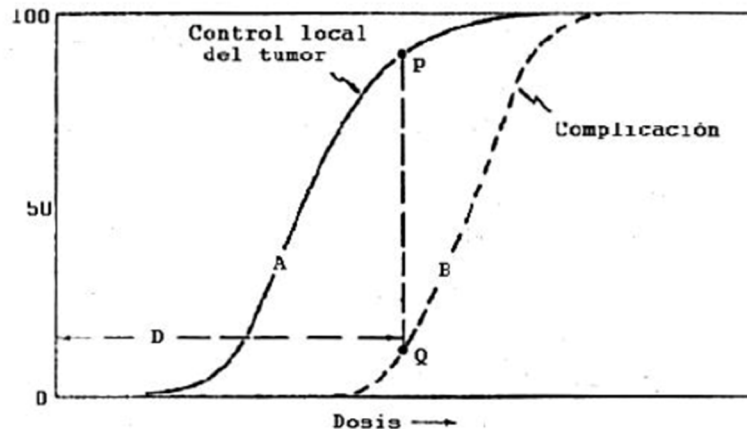


Fig. 1.1: Curva Dosis - Supervivencia.

En esta gráfica, para una dosis dada (D), se obtendrá una probabilidad P de control de la enfermedad, junto con una probabilidad Q de que se presenten complicaciones en el tejido sano. Un tratamiento de radioterapia se basa, pues, en un compromiso entre estas dos probabilidades. A partir de la forma de estas curvas, es fácil comprobar que una pequeña variación en la dosis prescrita provoca una variación considerable en las probabilidades de respuesta y complicación. Aunque se dispone de poca información cuantitativa sobre estas curvas [Cunningham-1989], a partir de datos obtenidos en animales se pueden obtener interesantes conclusiones. Así, la pendiente de las curvas es tal que una variación de $\pm 5\%$ en la dosis puede producir variaciones de $\pm 10\%$ en la probabilidad de control tumoral o en la tasa de complicaciones. Esta variación es grande cuando hablamos de supervivencia humana, y por este motivo, [ICRU-1976] recomendó como razonable un error máximo del 5% en el proceso de Radioterapia.

1.1. Radioterapia conformada 3D

La invención de Hounsfield de los escaners TAC en 1971 [Hounsfield-1980] fue aplicada a la clínica en los años 80. Con la introducción de los ordenadores en la planificación de radioterapia [Dutreix-1972], los tratamientos fueron cambiando de 2D a 3D gradualmente.

La simulación y planificación basada en la TAC permitieron una mejor distribución de las dosis de radiación. La introducción de colimadores multiláminas, impulsados por algoritmos computarizados [Mohan-1995] y los nuevos sistemas de planificación dotados de *beam-eye-view*¹, revolucionaron rápidamente la radioterapia [Oldham-1995], dotando a los tratamientos de la posibilidad de administrar la dosis de forma precisa en 3D a los volúmenes blanco, minimizando al mismo tiempo la dosis recibida por los órganos críticos. La dosis recibida por los órganos de riesgo son evaluados con los histogramas dosis volumen. Esto ha sido posible gracias a los datos acumulados de tolerancia clínica y las correlaciones dosis-efecto que han

¹ Punto de vista del haz

permitido la definición de la dosis de tolerancia específica a cada órgano de riesgo.

Los escáneres TAC son hoy en día el primer paso práctico en la rutina de simulación de los tratamientos de radioterapia. El cáncer de próstata es un buen ejemplo, en el impacto clínico, de la mejora debida a las distribuciones conformadas, las cuales permiten la aplicación de la dosis de forma escalonada [Pollack-2008].

La radioterapia 3D con haces externos proporcionó una protección rectal significativamente mejor en pacientes con cáncer de próstata comparada con los tratamientos 2D; esto hizo posible establecer en un estudio clínico aleatorio que la aplicación de la dosis de forma escalonada tenía un impacto beneficioso en los resultados clínicos y bioquímicos de estos pacientes [Beckendorf-2011], [Peeters-2006], [Dearnley-2007].

1.1.1. Radioterapia por intensidad modulada (IMRT)

Basada en el enfoque de la radioterapia conformada, a inicios del año 2000, el siguiente paso tecnológico consistió en la habilidad adicional de ‘modular’ la intensidad del haz de fotones durante las fracciones al mismo tiempo que se utilizaba la planificación inversa de dosis para la optimización del tratamiento [Brahme-2000]. Esta mejora técnica permitió una mejor conformación alrededor del tumor y circundante a los órganos de riesgo. La IMRT es particularmente útil en los tratamientos de cáncer de cabeza – cuello siendo utilizada para esculpir isodosis cóncavas alrededor de las parótidas. Preservando las parótidas se prevenía a los pacientes de experimentar severas xerostomías (sistemáticamente observadas con radioterapia convencional 2D) pero con un control local de la enfermedad idéntico [Pow-2006]. [Zelefksy-2008] mostraron la ventaja de utilizar IMRT en pacientes con cáncer de próstata que eran tratados con dosis escalonadas hasta 81 Gy sin aumentar la toxicidad rectal comparados con los efectos adversos observados después a partir de 70 Gy con los tratamientos de radioterapia conformada 3D. Por otro lado los adelantos en la tecnología IMRT han permitido reducir el tiempo de tratamiento utilizando arcoterapia dinámica [Glatstein-2002].

Otras técnicas derivadas incluyen la tomoterapia, que utilizan unidades de escáner TAC dedicadas y están bien adaptadas para tratar volúmenes grandes [Fenwick-2006].

Es de notar que estas técnicas se utilizan con fraccionamiento convencional, pero se adaptan bien para suministrar sobreimpresiones de dosis (boost) integrados simultáneos. Con este enfoque, la dosis debida al *boost* se da durante la misma sesión utilizando campos reducidos formados con el multiláminas, dando dosis más altas a la zona de enfermedad macroscópica sin aumentar el tiempo total de tratamiento.

1.1.2. Radioterapia estereotáctica

Los primeros dispositivos estereotácticos fueron diseñados por Leksell para el

tratamiento de lesiones intracraneales benignas o malignas [Leksell, 1951].

Estos dispositivos llamados Unidades Gamma y, más tarde, gammaknife utilizando múltiples fuentes de ^{60}Co , utilizan haces pequeños no coplanares para depositar dosis altas en volúmenes pequeños con una alta precisión utilizando un sistema estereotáctico [Gerad-2012].

Aunque las lesiones intracraneales (incluyendo metástasis cerebrales) son los principales tratamientos en los que se utilizan estos sistemas, las mejoras técnicas introducidas en la planificación de la radioterapia corporal estereotáctica (*Stereotactic Body Radio Therapy* o SBRT) permite su uso para lesiones extracraneales (tales como los de la columna vertebral y tumores móvil). La SBRT produce excelentes resultados en comparación con la cirugía en pacientes con tumores de pulmón en etapa temprana [Salama-2012].

Los resultados obtenidos en radioterapia ablativa en pacientes potencialmente operables en estadios I del cáncer de pulmón de células no pequeñas han arrojado resultados excelentes [Lagerwaard-2012]. □

La SBRT también se utiliza ampliamente como una modalidad de tratamiento agresivo para oligometástasis con potencial para prolongar la remisión y la buena calidad de vida en algunos pacientes seleccionados en base al tamaño y número de metástasis [Milano-2012].

Los adelantos en la SBRT están cambiando progresivamente el espectro de la enfermedad metastásica en una enfermedad crónica, especialmente para los pacientes con metástasis de pulmón e hígado que pueden ser controlados en un gran número de casos, con o ninguna toxicidad leve [Grimm-2010].

1.1.3. Radioterapia 4D

Los movimientos del paciente, de órganos y tumores son la nueva frontera tecnológica para los tratamientos de radioterapia. Con el creciente uso de la radioterapia externa altamente conformada, se ha logrado reducir el tumor mediante la reducción de las incertidumbres geométricas durante el curso del tratamiento. Contabilizando las incertidumbres en la intrafracción (dentro de la misma fracción de tratamiento) e interfracción (entre dos fracciones distintas, generalmente consecutivas, i.e. dos días de tratamiento distintos) asociadas al posicionamiento del paciente, movimientos tumorales (incluidos los movimientos de pulmón e hígado con la respiración) y los cambios entre las 5 y 7 semanas de tratamiento que se producen en el contorno de los pacientes y tumores en forma y volumen, requieren de un enfoque, es decir tratamientos de radioterapia guiada por la imagen (*Image Guided Radio Therapy* o IGRT). La IGRT puede controlar los cambios en el paciente, tumor o posición de órganos utilizando imágenes control de kV o de TAC *cone-beam offline u online* [Bucci-2006].

Dentro de la IGRT encontramos la Radioterapia adaptada (*Adaptive Radio Therapy* o ART), que consiste en la "replanificación" y algunas veces en la optimización de la técnica

durante el curso del tratamiento cuando clínicamente es relevante [Thariat-2012].

El objetivo de ART es optimizar la distribución de la dosis en función de los cambios de la anatomía del paciente, órganos y forma del tumor. Ha demostrado ser útil en un ensayo clínico aleatorio, ya que puede proporcionar un beneficio dosimétrico con tan sólo una o dos replanificaciones en la mitad del tratamiento. Los resultados clínicos preliminares muestran la recuperación funcional y la preservación del control de la enfermedad en el primer año de seguimiento y posteriormente con el uso de la ART [Schwartz-2012].

La industria de la radioterapia ha abordado el problema de los blancos en movimiento con el diseño de nuevas máquinas, incluidos equipos de tratamientos estereotácticos como CyberKnife, el cual dispone de un software dedicado para lograr el seguimiento en tiempo real de los blancos en movimiento. Por otro lado, aceleradores lineales de electrones como el TrueBeam de Varian, Vero de Elekta o el equipo complementario de Brainlab Novalis entre otros, permiten tratamientos por imagen guiada en tiempo real y varios enfoques en el seguimiento de los movimientos durante el tratamiento.

1.2. Cáncer de próstata

Aunque a nivel mundial el cáncer de próstata es el segundo cáncer más diagnosticado en los hombres, en Europa y España es, desde hace unos años, el primero en número de diagnósticos (436.500 en Europa en 2012 y 32.641 en España en 2014) [SEOM-2014].

El objetivo curativo de la radioterapia externa es lograr el control local del tumor, es decir, destruir todas las células tumorales primarias evitando dañar el tejido sano que le rodea.

Normalmente los pacientes reciben una dosis total entre 66-80 Gy, fraccionados en dosis diarias del orden de 1,8 a 2,0 Gy durante 6-7 semanas, 5 días a la semana. A menudo, a los pacientes, se les entrega un protocolo a seguir para que asistan con la vejiga llena y el recto vacío, para lograr una vejiga llena y el recto vacío antes de la adquisición de imágenes por Tomografía Computerizada y durante el tratamiento, ya que se ha demostrado que la próstata se mueve debido a la variación en el llenado rectal. [Van Herk-1995]. Para lograr estrategias que logren mejorar el control local y reducir la radiación recibida por los tejidos sanos, tales como la vejiga y el recto, es necesario conocer y comprender, para así tratar de minimizar, las diferentes incertidumbres que se encuentran implícitas en y durante el tratamiento de radioterapia externa. Por otro lado una localización más precisa permitiría la reducción de los márgenes de tratamiento alrededor de la próstata y a su vez proporcionaría oportunidades para el aumento de la dosis.

Incertidumbres geométricas

El tratamiento del tumor del paciente con la mayor precisión implica que la posición del paciente y del tumor, en cada fracción, debe de ser lo más precisa posible. Las incertidumbres geométricas asociadas a la posición del tumor se pueden atribuir a las variaciones en el *setup* del tratamiento, incluyendo la precisión de la técnica de registro utilizada, la variación del contorno y órganos en movimiento, es decir, las incertidumbres de la posición del tumor dentro del paciente.

Variación en el *setup* del tratamiento

En las últimas décadas, el *setup* del tratamiento se ha realizado utilizando referencias marcadas en la piel del paciente, mediante marcadores (pintura), láseres, dispositivos de inmovilización, imagen portal y protocolos *online* y *offline*. Se ha demostrado que la variación en el *setup* de tratamiento es relativamente pequeña en los centros de tratamiento avanzados en los que se disponen de protocolos de actuación consistentes [Hurkmans-2001].

Variación en el contorno²

El contorno determina el volumen que recibirá la dosis requerida además de la delimitación de órganos críticos que se usan para planificación del tratamiento. La variación en el contorno es significativa e influenciada por la calidad de la imagen y por la variación intra/inter observador como demuestra [Steenbakkers-2005] para la delimitación de tumores de pulmón. Específicamente para el caso de la próstata [Rasch-1999] mostró que la variación en el contorno y el volumen delineado en las imágenes de resonancia magnética es menor en comparación con las realizadas en tomografía computerizada. La mayor variación se encuentra en el ápex de la próstata-vejiga y la base de las vesículas seminales, debido a la mala visibilidad que se obtiene en estas regiones mediante TAC.

Para la delimitación precisa en general de los volúmenes y los órganos diana en situación de riesgo se recomienda utilizar otras técnicas de imagen, como la resonancia magnética, positrones, PET, SPECT o ultrasonidos, por lo general en combinación con TAC [El Naqa I-2007] [Hong H-2010] [DeWyngaert JK-2004] [Mizowaki T-2002]. Este tema está, sin embargo, más allá del alcance de esta tesis.

Órganos en movimiento

Una fuente de incertidumbres importantes en los tratamientos de radioterapia son los órganos en movimiento. Estos movimientos los podemos dividir en interfracción e intrafracción.

² Acción de delimitar el contorno de una estructura históricamente se realizaba a mano alzada

La próstata se ve afectada mayormente por los cambios en el llenado del recto lo que conduce a un relativo gran movimiento interfacción especialmente alrededor de la rotación en el eje I-D de la próstata [Van Herk-1998]. El movimiento intrafracción de la próstata se produce, por ejemplo, cuando grandes bolsas de gas se mueven en el recto. Algunos centros utilizan protocolos de defecación, laxantes o globos rectales para reducir al mínimo el movimiento de la próstata. La verificación de movimiento de órganos se puede hacer *offline* y *online* mediante el uso de marcadores implantados (p.e. pequeñas piezas -semillas- de oro), que pueden ser detectados mediante, por ejemplo, dispositivos de imagen portal (EPID).

Radioterapia adaptada (ART)

La radioterapia adaptada puede utilizar TACs diarios o imágenes *Cone Beam CT* (CBCT) para seguir los cambios anatómicos, tales como el desplazamiento y la deformación en el blanco y los tejidos circundantes, y modificar el plan para un tratamiento óptimo. Es un bucle cerrado, con el que se pueden compensar las incertidumbres relacionadas con la deformación de órganos, errores de configuración entre las fracciones, y desviaciones dosimétricas en fases anteriores del tratamiento. Con el fin de poner en práctica ART clínicamente, hay muchas cuestiones técnicas que deben abordarse, incluyendo la mejora de la calidad de la imagen, cálculo de la dosis exacta sobre la imagen adquirida, imágenes deformables y reconstrucción de la dosis.

La Radioterapia Adaptada tiene asociada una complejidad técnica que deriva en un alto coste económico que implica la adaptación o compra de equipos e incremento en el coste de personal para la reoptimización de los tratamientos. No obstante y a pesar que la Radioterapia Adaptada se encuentra en las primeras etapas de desarrollo demuestra tener un enorme potencial para optimizar los tratamientos de radioterapia externa.

1.3. Objetivos

El objetivo de esta investigación es adaptar y preparar una herramienta para introducir la Radioterapia Adaptada *offline* para el tratamiento del cáncer de próstata. Con este objetivo y para centrar el estado del arte actual, se ha realizado una revisión de las incertidumbres debidas al posicionamiento de los pacientes y al movimiento de los órganos en general y la repercusión del uso de diferentes tipos de algoritmos de cálculo en las incertidumbres, repercutiendo en la subdosificación o sobredosificación tanto del PTV como de los tejidos sanos (Capítulos 2, 3). En el presente trabajo se comparan el comportamiento entre algoritmos que utilizan diferentes aproximaciones diferentes, *Preciso* (PCRT3D de Técnicas Radiofísicas) y Monte Carlo (IPLAN de Brainlab) que implicaría la menor incertidumbre asociada como se demuestra en el caso del tratamiento de una delgada pared costal (Capítulo 4). Como se demuestra en este trabajo el problema de Monte Carlo reside en la necesidad de utilizar una baja varianza de cálculo para así reducir la incertidumbre con la contrapartida de aumentar el tiempo de cálculo (Capítulo 4). No

obstante el aumento de los tiempos de cálculo puede reducirse con la paralelización de los cálculos mediante GPU (*Graphic Processing Unit*) (Capítulo 5), hecho que se ha realizado en la presente tesis, en colaboración con el *Departamento de Sistemas Informáticos de la ESII de la Universidad de Castilla-La Mancha en Albacete*, implementando este sistema con un sistema de planificación de código libre desarrollado por la Universidad de North Carolina y conocido con el nombre de PLUNC (Capítulo 5). Dicho software es el que se ha escogido, al tener sus fuentes disponibles y abiertas para el uso en investigación, para poner en marcha un sistema offline de radioterapia adaptada (Capítulo 6). En el Capítulo 6, también, se exponen los resultados de las variaciones entre los histogramas dosis-volumen cuando se considera la variación de la posición del paciente (*setup*), los movimientos fisiológicos y la suma de ambos frente a un tratamiento sin considerar ninguna de estas posibilidades. Para finalizar el presente trabajo se abordan una serie de conclusiones, ideas y propuestas imperativas en el desarrollo futuro de la Radioterapia Adaptada *online* y *offline*.

Capítulo 2

Revisión de las incertidumbres debidas al posicionamiento de los pacientes y al movimiento de los órganos internos.

2.1. Introducción

Cada vez con más frecuencia se está tratando de conocer, en los tratamientos de radioterapia, los errores asociados a la configuración de los pacientes y al movimiento de los órganos, convirtiéndose en una parte de gran importancia en la radioterapia clínica.

La introducción de los colimadores multiláminas en los Aceleradores Lineales de Electrones (LINAC) ha facilitado que la deposición de la dosis de radiación se realice de forma precisa en los volúmenes de tratamiento. Sin embargo, esta precisión se ve disminuida cuando se irradia un blanco dinámico, debido a la incertidumbre asociada en muchos de los parámetros de tratamiento, incluido el movimiento de los órganos y el posicionamiento del paciente. Por lo tanto, conocer las causas, características de las incertidumbres en el tratamiento y el desarrollo de técnicas para controlarlas o reducirlas es muy importante para poder definir los límites de precisión de los tratamientos de radioterapia. Es importante conocer la repercusión real de dichos errores durante el tratamiento y así poder estimar las variaciones debidas a los movimientos de los órganos, los cambios fisiológicos y al posicionamiento del paciente, que es la principal tarea de esta tesis.

En este capítulo se definen las componentes del error de posicionamiento del paciente o *setup* y se describe la magnitud de los errores de configuración según la bibliografía incluyendo la pelvis, cabeza y cuello, cerebro, abdomen, mama y próstata. Por otro lado se define el movimiento de órganos y las magnitudes de movimiento para la pelvis renal, el diafragma y el páncreas. También se incluye una revisión de los enfoques actuales para compensar y dar cuenta de las incertidumbres de tratamiento en el proceso de planificación. La Comisión Internacional de Unidades de Radiación (ICRU) con el Report 50 [ICRU, 1993] y Report 62 [ICRU, 1999], marcan las directrices generales para intentar englobar dichas incertidumbres en los tratamientos de radioterapia con haz externo. Se ha realizado una revisión de estos informes, además de otros enfoques sugeridos, para reducir y/o controlar las incertidumbres asociadas a las diferentes partes del tratamiento.

Los diferentes enfoques incluyen técnicas de posicionado del paciente para reducir el error sistemático, aplicación de técnicas para controlar la respiración del paciente y así limitar el

movimiento de abdomen así como técnicas basadas en dosis estadísticas para calcular el tamaño del margen de tratamiento y así englobar el error residual.

2.2. Revisión ICRU Reports 50 y 62

La Comisión Internacional de Unidades de Radiación (ICRU) ha realizado dos informes Report 50 (1993) y su suplemento el Report 62 (1999) con sugerencias y técnicas para la cuantificación de las incertidumbres en la planificación de los tratamientos de radioterapia con hacer externos. Por otro lado también aporta sugerencias de requerimientos para una documentación precisa en la prescripción de la dosis.

Entre las especificaciones, ICRU Report 50 define una serie de volúmenes de órganos y tejidos relacionados con el tumor y los tejidos sanos. La descripción de estos volúmenes es mejorada con su suplemento, el Report 62.

El objetivo de estas recomendaciones es fomentar un lenguaje común al comunicar los tratamientos. ICRU define:

- GTV (*Gross Tumor Volume*) es el volumen de enfermedad macroscópica visible por técnicas de imagen o en cirugía previa.
- El CTV (*Clinical Target Volume*) es el GTV al que añadimos el volumen en el que no hay lesiones macroscópicas pero puede haber enfermedad microscópica.
- IPTV (*Internal Planning Volume*) contiene el margen de imagen interno (IM), un margen que debe ser añadido para compensar los movimientos fisiológicos esperados y las variaciones en el tamaño, forma y posición del CTV durante el tratamiento en relación con el punto de referencia interno y su correspondiente sistema de coordenadas. El movimiento se produce cuando la posición del CTV cambia a nivel del día a día y se asocia principalmente con los órganos que forman parte de/o junto con el aparato digestivo o respiratorio. Los cambios en la condición del paciente, tales como el aumento de peso o pérdida, también pueden afectar a la posición relativa de la CTV.
- El PTV (*Planning Target Volume*) es el CTV al que añadimos volumen para evitar que los errores diarios de colocación del paciente o el movimiento de los órganos permitan al CTV escapar a la irradiación. Es decir el PTV incluye, los márgenes de posicionamiento (SM, *Setup Margin*) y los órganos de riesgo (OAR, *Organs At Risk*).

En la figura 2.1 se esquematizan los distintos escenarios en los que nos podemos encontrar para definir estos volúmenes.

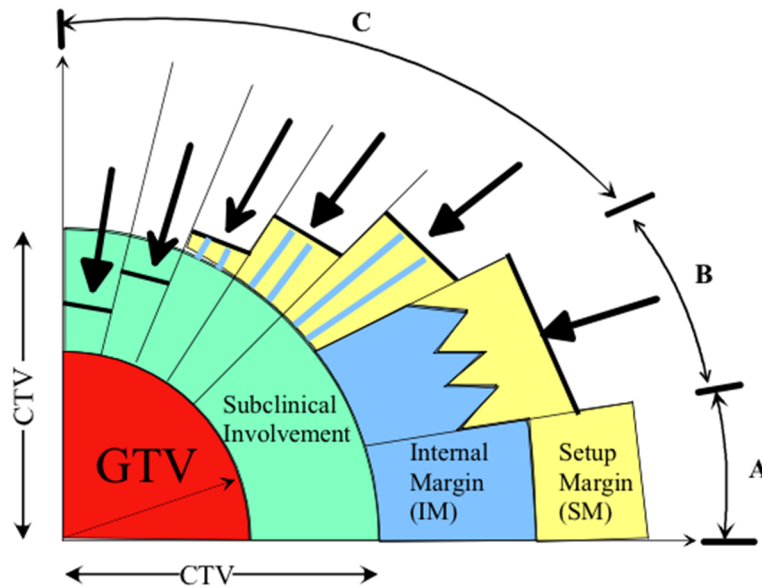


Fig. 2.1: definiciones de los volúmenes de tratamiento según ICRU-50 (fig. 2.16) mostrando su relación según los escenarios A, B, C.

- El escenario A describe la interacción básica entre los volúmenes. El GTV, dado su carácter macroscópico, normalmente es definido con imágenes de TAC por el médico y en el marco de referencia de la anatomía ósea. El CTV es el GTV más una zona con sospecha de enfermedad subclínica. Se le añade un margen interno (IM) para compensar los cambios en tamaño y forma del CTV respecto de la anatomía ósea. Por otro lado si tienen cuenta un margen de posicionamiento (SM) para contrarrestar las variaciones/incertidumbres debidas a la posición del paciente. El PTV es la suma del CTV+IM+SM Y debe asegurar que el CTV siempre recibe completamente la dosis prescrita. El PTV define los márgenes para que el CTV esté dentro de este volumen durante todo el tiempo de tratamiento.
- El escenario B describe una situación más compleja que el escenario A. En este caso el margen interno varía con el tiempo, por ejemplo debido a la respiración del paciente. Este movimiento puede inducir a que algún o algunos órganos de riesgo (médula espinal o recto, p.e.) se vean expuestos a una dosis de radiación no deseada. Esto implica que los márgenes conservadores y linealmente combinados (IM y SM) en el escenario A lleven a un PTV excesivamente grande, lo que será incompatible con la tolerancia de los tejidos sanos circundantes. En tales condiciones, en lugar de añadir los márgenes internos y de posicionamiento linealmente, debe encontrarse un compromiso y aceptar un PTV menor. Cuándo la intención sea optimizar el tamaño del margen de seguridad global, lo deseable sería utilizar una aproximación cuantitativa (p. ej. usando el formalismo $\sqrt{\sigma^2}$) será relevante sólo si todas las incertidumbres y sus desviaciones típicas (σ) son conocidas, esto es, sólo en algunos protocolos sofisticados. Normalmente es el médico quien define un nuevo margen basado en su experiencia clínica.

- Por último el escenario C se describe la situación donde el órgano de riesgo incide en diversos grados en el PTV y CTV. El escenario C también describe una circunstancia donde los márgenes internos y de posicionamiento deben ser considerados como un margen global, siendo el OAR quien va a marcar estrictamente el tamaño de los márgenes.

La magnitud del margen de tratamiento ha sido, históricamente, definida por el médico basada en su experiencia clínica para cada caso y situación particular. Por ejemplo, los tratamientos de próstata con haz externo suelen recibir de unos 0,6 cm a 1,5 cm de margen al PTV que puede variar a lo largo de cada eje de coordenadas. Este fue, en algunos casos, utilizado antes de las mediciones de la reproducibilidad de la posición del paciente y la movilidad de órganos, pero coincide con las mediciones de los márgenes establecidos por la literatura actual. Se han propuesto técnicas orientadas estadísticamente utilizando mediciones internas de reproducibilidad de configuración y la movilidad de órganos para determinar el tamaño del margen en la literatura y se abordan a continuación.

Los errores de configuración y el movimiento de órganos no son los únicos factores que causan las incertidumbres en la posición del CTV. Por ejemplo, las aproximaciones de los algoritmos utilizados en el software de planificación de tratamiento o simplemente la falta de precisión en las calibraciones de la máquina son algo inevitable. Sin embargo, el error predominante (no de configuración o de movimiento de órganos) es la delimitación del tumor. El volumen del tumor delineado en la imagen de planificación puede diferir considerablemente dependiendo de los médicos, y los métodos de formación de imágenes y modalidad utilizada [Gademann, 1996], [Ketting-1997], [Logue-1998], [Rasch-1999], [Valicenti-1999], [Yamamoto-1999]. Los límites tumorales no están bien definidos, en particular, los GTVs de próstata definidas mediante imágenes de resonancia magnética (MRI) han resultado ser un 30% más pequeños que los mismos tumores definidos por medio de exploraciones convencionales como la tomografía computarizada (TAC) [Rasch-1999]. Por otro lado márgenes establecidos por diferentes médicos muestran un factor de 1,8 de variación en las definiciones de la CTV para el mismo tumor desde el mismo conjunto de imágenes según [Ketting-1997]. La delineación del tumor se discute en el ICRU Report-62, y debe ser considerado en la definición del PTV, pero no se describe explícitamente si pertenece a cualquiera, el IM o SM.

2.3. Comparación entre estudios

Para poder evaluar los desplazamientos de los diferentes órganos se ha intentado promediar las desviaciones medias y estándar citadas en la literatura en diferentes estudios, de forma que es importante establecer una serie de definiciones estrictas. Estando el número de medidas, referentes a estas definiciones, reducido respecto al total de valores expuestos en la literatura, debido a las diferencias en el criterio de medida que se pueden establecer. Como por ejemplo, si consideramos la literatura que hace referencia a los movimientos entre fracción de la próstata (tabla 2.1), variables tales como si la vejiga y o el recto están llenos o no, si se está utilizando algún sistema de inmovilización, el número de imágenes (TAC, simulación y portal) por paciente, el número de campos utilizados, si se ha aplicado o no un reposicionamiento y como, si la posición de tratamiento del paciente ha sido en supino o en prono e incluso el estado (A, B, C) del cáncer de próstata, pueden afectar a la medida.

La tabla 2.1 muestra que para ninguno de los artículos revisados los parámetros combinados contenidos en ellos son los mismos. Podemos clasificar en dos las principales formas de enfocar el método para medir la posición de la próstata en los estudios revisados. Uno de los métodos (M1) utiliza la posición relativa del centro de masas de la próstata respecto de la anatomía ósea. El otro método (M2) utiliza la posición relativa de marcadores (fiduciales, radio opacos, o catéteres de Foley³) o el borde la próstata (utilizando imágenes de TAC) relativas a la anatomía ósea.

La media de los movimientos realizados por la próstata fueron medidos tomando como referencia una imagen patrón tomada durante la simulación o la primera fracción del tratamiento. [Ten Haken-1991] y [Schild-1993] consideran el movimiento de la próstata como si el recto y la vejiga estuvieran llenos. Otros autores describen el movimiento de la próstata durante el tratamiento, no considerando directamente el llenado de la vejiga / recto. [Beard-1993], [Balter-1995], [Crook-1995], [Roeske-1995], [Althof-1996], [Rudat-1996], [Melian-1997], [Vigneault-1997], [Lattanzi-1998]. Las diferencias entre los parámetros expuestos por otras instalaciones hace pensar que la forma más correcta de esta variabilidad manifiesta en los resultados de las medidas (tanto por los artículos revisados, como por los resultados obtenidos en otros instalaciones) nos indican que es cada instalación, quien debe decidir qué datos obtener o medir en función de sus medios o posibilidades y así optimizarlos para su uso en la toma de decisiones clínicas.

³ Los catéteres o sonda de Foley son tubos flexibles, generalmente de látex, que en la cateterización urinaria, se pasan a través de la uretra y hacia dentro de la vejiga con el propósito de drenar la orina

Tabla 2.1. Variación de los parámetros utilizados para la medida del desplazamiento medio del órgano MOD_{prostate} (*mean organ displacement*). En dos estudios se incrementó el contenido de la vejiga / recto con el tiempo (*), mientras que en otro estudio se produjeron el paso de dos períodos de tiempo para la evacuación o vaciado antes del tratamiento (**) .

Autor	Año	Estado del Recto	Estado de la vejiga	Inmov. del paciente	Imágenes / paciente	Posición de tratamiento (Supino/ Prono)	Reposicionamiento	Método
Ten Haken et al	1991	Lleno*	Llena*	Si	-	S	No	M1,M2
Beard et al	1993	-	-	Si	-	S	-	M1
Schild et al	1993	Lleno*	Llena*	Si	3	S	No	M2
Balter et al	1995	-	Llena	No	4-8	-	No	M1
Crook et al	1995	-	Llena	No	6.5-7.0	S	No	M1,M2
Althof et al	1996	-	-	No	6	S	-	M2
Rudat et al	1996	-	-	No	4.5	S	No	M1
Melian et al	1997	Lleno	Vacía**	Si	4	P	Si	M1
Vigneault et al	1997	-	-	No	N/A	-	Si	M2
Lattanzi et al	1998	Lleno	Vacía	Si	6-8	S	Si	M1
Roeske et al	1998	Lleno	-	Si	5-8	S	Si	M1

2.4. Errores debidos al posicionamiento del paciente (*setup*)

Los tratamientos de radioterapia externa se realizan de forma fraccionada, siendo la duración del tratamiento completo de una media de 30 fracciones. Esto conlleva la necesidad de *posicionar* al paciente ese mismo número de veces. Dicho posicionamiento se realiza con las medidas iniciales realizadas para la planificación. De hecho pueden existir diferencias sistemáticas entre las medidas iniciales y el posicionamiento deseado para un paciente particular, las cuales pueden ser debidas a factores tales como la alineación inexacta de los dispositivos de posicionamiento o a las diferencias de elasticidad entre la mesa del TAC y la mesa de tratamiento, por ejemplo. Por otra parte no hemos de olvidar que también existirá un error aleatorio por factores tales como el grosor de las líneas de los láseres de posicionamiento y el error humano. En definitiva los errores de posicionamiento o *setup* podremos definirlos como componentes aleatorios o sistemáticos.

2.4.1. Definición del error del posicionamiento del paciente.

La desviación de la posición de tratamiento o TPD (*treatment position deviation*), $\Delta x_{i,j}$, se define como la diferencia entre la posición de la imagen obtenida, por ejemplo, con imagen portal o el TAC y la posición de la simulación física o digital de un paciente_j. Las medidas de las 'posiciones de *setup*' son realizadas normalmente utilizando marcas claramente visibles con los dispositivos de simulación y las medidas incluyen tanto componentes de errores aleatorios como sistemáticos. Podríamos por tanto, describir el error sistemático de un paciente_j dado, como $\Delta \bar{x}_j$, definiéndolo como la media del TPD de dicho paciente, siendo n el número de medidas.

$$\Delta \bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{n_i} x_i}{n} \quad (2.1)$$

La ecuación 2.1 representa el cálculo de los errores sistemáticos en dirección del eje X únicamente. Los cálculos para el resto de ejes de coordenadas (Y, Z) se realizan medidas similares. Generalmente el sistema de coordenadas que se adopta es el mismo que el sistema de coordenadas del paciente donde la dirección X se define como la dirección lateral, la Y como la anterior-posterior y Z como la superior-inferior. En la literatura se pueden encontrar diferencias en la dirección y orientación de los ejes de coordenadas ya que estas definiciones no se establecen de la misma forma entre las diferentes casas comerciales de Aceleradores Lineales de Electrones. En la figura 2.2 se muestran los dos sistemas de referencia utilizamos por PLUNC, el correspondiente al paciente y el correspondiente al haz de radiación.

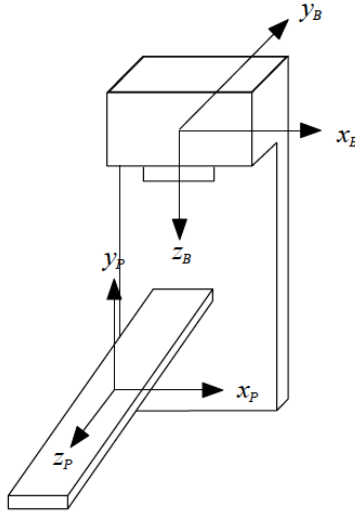


Fig. 2.2: sistema de referencia para el haz y el paciente en PLUNC

La distribución de Δx_i sobre el error sistemático se define como el error aleatorio, $\sigma_{R,j}$, para el paciente_j con una varianza definida como:

$$\sigma_{R,j}^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (\Delta x_i - \Delta \bar{x}_j)^2}{n_j - 1}.$$

(2.2)

Por otro lado es útil definir la *desviación de posición de tratamiento media MTPD (Treatment Position Deviation)*, \bar{x} , como la media de las medidas de la TPD de los N pacientes con n_j imágenes dentro del estudio [Booth – 2002]. Matemáticamente se define como:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^{n_j} \Delta x_{i,j}}{\sum_{j=1}^N n_j}.$$

(2.3)

Si el resultado de \bar{x} es un valor pequeño, las coordenadas del posicionamiento medio sobre todos los pacientes es cercana a las coordenadas definidas en la simulación. Es importante representar la variación en TPD usando la desviación estándar, σ_T , del conjunto de datos porque un conjunto de datos puede variar más que otros conjuntos ya que la variación en las coordenadas del posicionamiento medio repercutirá en el margen del posicionamiento. El error de posicionamiento vendrá dado como $\bar{x} \pm \sigma_T$ para un grupo de pacientes dado.

2.4.2. Importancia de los errores de posicionamiento para diferentes tratamientos.

Los valores de los errores de posicionamiento varían según estudios, en la tabla 2.2 se presentan los valores del desplazamiento de paciente promediados (DPP) de las publicaciones de algunos autores para diferentes casos de estudio.

La estadística de los casos de próstata (caso en el que se basa el trabajo de esta tesis) sin inmovilizar es mayor que para los casos en los que el paciente ha sido inmovilizado. Las casillas que aparecen sin rellenar indican que no se han encontrado datos para esa entrada o que los datos no eran del todo coherentes.

Generalmente el valor del desplazamiento del paciente promediado va desde 0mm a 3mm (tanto para cuando el paciente está inmovilizado como para cuando no lo está). Los resultados de σ_T se mueven entre 1mm y 7mm. Y para las variaciones sistemáticas en el posicionamiento (Σ_{SE}) y la desviación aleatoria (σ) los valores son del orden de σ_T [Booth, 2002].

Los datos utilizados en la tabla han sido extraídos de [Althof -1996], [Bel-1996], [El-Gayed-1991], [Greer-1998a], [Greer-1998b], [Hanley-1997] [Epstein-1992, [Hunt-1995], [Schewe-1996], [Schild-1993], [Gildersleve-1995], [Jackson-2001], [Huizenga-1988], [van Herk-2001] [Yan-2001].

Como se puede observar en la tabla 2.2, los tratamientos de cabeza y cuello, cerebro, abdomen y pulmón son en los que habitualmente se utilizan los dispositivos de inmovilización, y por tanto no hay datos sin inmovilizador.

Tabla 2.2. Desplazamiento del paciente promediado con varios estudios (DPP) y desviación estándar σ_T (mm) con la desviación estándar sistemática para el error del posicionamiento Σ_{SE} (mm) y la desviación estándar aleatoria σ (mm). AP: antero-posterior, ML: medio-lateral, SI: superior-inferior.

Órgano	Dirección	DPP (mm)		σ_T (mm)		Σ_{SE} (mm)		σ (mm)	
		Inmov.	No Inmov.	Inmov.	No Inmov.	Inmov.	No Inmov.	Inmov.	No Inmov.
Próstata	AP	-	1.2	2.3	3.3	1.3	2.7	1.9	1.9
	ML	-	0.4	2.7	3.0	1.9	2.4	2.0	2.0
	SI	-	0.9	2.2	3.0	1.4	1.9	1.7	1.7
Pelvis	AP	1.2	0.5	5.3	3.6	-	8.1	0.7	2.5
	ML	0.6	2.7	5.0	1.9	-	5.0	1.5	2.2
	SI	-	2.4	-	2.4	-	6.7	-	2.9
Cerebro	AP	0.66	N/A	2.24	N/A	-	N/A	-	N/A
	ML	2.17	N/A	2.25	N/A	-	N/A	-	N/A
	SI	0.67	N/A	2.58	N/A	-	N/A	-	N/A
Abdomen	AP	0.7	-	4.9	-	-	-	1.8	-
	ML	0.8	-	7.4	-	-	-	1.7	-
	SI	-	-	-	-	-	-	-	N/A
C&C	AP	1.1	N/A	2.3	N/A	1.6	N/A	1.7	N/A
	ML	0.8	N/A	-	N/A	1.5	N/A	1.8	N/A
	SI	0.9	N/A	2.3	N/A	1.7	N/A	1.6	N/A
Torax	AP	3.3	-	6.7	-	-	-	0.8	-
	ML	1.3	-	7.1	-	-	-	2.1	-
	SI	-	-	-	-	-	-	-	-
Pulmón	AP	-	-	-	-	-	-	-	-
	ML	2.3	-	0.8	-	-	-	2.5	-
	SI	2.7	-	0.8	-	-	-	3.5	-
Recto	AP	-	1.4	-	3.9	-	2.8	-	2.6
	ML	-	1.0	-	3.0	-	1.8	-	2.4
	SI	-	0.5	-	3.0	-	1.7	-	2.5

2.5. Movimiento de órganos internos.

El movimiento de los órganos internos puede clasificarse en movimientos aleatorios y movimientos cíclicos. Por ejemplo, la mayoría de los órganos de la zona pélvica, como el caso de la próstata, tienen un movimiento aleatorio entre fracciones, mientras que los órganos de la zona abdominal tienen un movimiento cíclico debido a la respiración [Langen-2001].

La posición del órgano respecto de las marcas anatómicas se definen durante la simulación, y los desplazamientos inter-fracción de esa posición se miden durante el tratamiento dando el desplazamiento del órgano. Alternativamente, las variaciones intra-fracción pueden medirse utilizando videos de imágenes obtenidos con equipo de imagen. Todos los desplazamientos del órgano para cada paciente se combinan para formar un conjunto de datos de los cuales se calcula un desplazamiento medio del órgano o MOD (*mean organ displacement*) con su correspondiente desviación estándar. La desviación estándar de MOD es discutida de una forma más extensiva en la literatura que el desplazamiento medio del órgano. Esto se debe a que normalmente se ha considerado más importante el rango de movimiento que la posición media del órgano. Sin embargo, desde hace años, el conocimiento sobre el error sistemático en las imágenes de TAC de tratamiento y la posición media del órgano durante el tratamiento fraccionado ha aumentado debido al interés en el error de movimiento sistemático del órgano [van Herk-1995].

Para los órganos cuyo desplazamiento se debe principalmente a la respiración, por ejemplo el movimiento abdominal, la mayoría de los autores miden el desplazamiento total del órgano. Este se define como el cambio de la posición total del órgano entre inhalación y exhalación. Alternativamente para las técnicas de respiración controlada, es necesario sincronizar el control de la respiración con alguna de las fases particulares del ciclo respiratorio, por ejemplo la inspiración.

2.5.1. Importancia del movimiento de órganos

El volumen de tratamiento planificado interno o IPTV describe un volumen que contiene todos los movimientos del CTV relativos a la anatomía ósea. El CTV puede desplazarse entre-fracciones o intra-fracciones. Las variaciones de las inter-fracciones ocurren debido a diferentes razones, por ejemplo en el tratamiento de próstata el paciente puede no sentarse o tumbarse de la misma forma en cada sesión del tratamiento. Las variaciones intra-fracción se deben a diferentes factores, que incluyen la respiración, procesos digestivos o los pulsos del corazón o las arterias. Obviamente la localización del tumor, la estructura o función de órganos cercanos y el procedimiento de posicionamiento tienen una influencia importante en los movimientos, sus magnitudes y el tamaño del IPTV para incluir la incertidumbre.

2.5.2. Movimientos incontrolados. Movimiento de la próstata.

Las medidas de la posición de la próstata han demostrado movimientos del órgano debido a factores incluyendo el llenado parcial del recto y la vejiga (variaciones inter-fracción) y también debidas a la respiración (variaciones intra-fracción).

Las variaciones inter-fracción son debidas principalmente por diferencias en el recto y la vejiga en cada fracción [Melian-1997], [Beard-1993]. [Malone-2000] sugiere como movimientos no triviales, los movimientos en la próstata inducidos por la respiración para los pacientes situados en la posición de prono.

Los valores de $MOD_{próstata}$ presentes en la literatura llegan hasta 6mm, con σ_{MO} variando entre 1.3mm y 4.5mm. En la tabla 2.3 se han promediado y tabulado los valores típicos de $MOD_{próstata}$ tomando como centro de masas la próstata o los marcadores fiduciales y con el paciente inmobilizado o no. Los datos han sido sacados de [Crook-1995], [Althof-1996], [Balter-1993], [Lattanzi-1998], [Roeske-1995], [Rudat-1994].

Tabla 2.3. Incertidumbre de la posición de la próstata debido al movimiento no directamente atribuido por el recto y la vejiga en las direcciones AP: anterior-posterior, ML: medio-lateral y SI: superior-inferior.

Órgano	Dirección	$MOD_{próstata}$ (mm)		$\sigma_{próstata}$ (mm)	
		Inmovilizado	No Inmovilizado	Inmovilizado	No inmovilizado
Próstata	AP	2.4	-	3.2	3.2
	ML	2.0	-	1.0	1.5
	SI	3.1	-	4.1	2.7

Como se puede observar la dirección ML es normalmente menor que las direcciones AP y SI, tanto si el paciente está inmobilizado como si no. Los métodos que miden la posición de la próstata desde su centro de masas asumen que la próstata no cambia de forma, pero se han medido deformaciones de la próstata por procesos fisiológicos como el llenado del recto y la vejiga [Forman-1993]

2.5.2.1. Colocación del paciente Supino vs Prono

Hay ventajas sobre el tratamiento de próstata con posición de prono respecto de supino en la mesa de tratamiento. La próstata en posición de prono tiende a desplazarse hacia delante, debido a la gravedad, alejándose del recto. El llenado del recto se ha correlacionado con movimientos de la próstata, siendo menos evidente en la posición de prono. Sin embargo en esa

posición e inmobilizado, la próstata puede desplazarse sustancialmente debido a la respiración [Malone-2000]. La dosis recibida por el recto en la posición de prono es menor que en la posición de supino [Schild-1993], [Zelefsky-1997].

En el caso de la vejiga [Melian-1997] destacó que tratar a pacientes en la posición de prono en lugar de supino podría aumentar los efectos en la vejiga. También sugirió que no era recomendable utilizar la posición de prono para pacientes obesos o con alguna enfermedad artrítica.

2.5.2.2. Influencia del llenado de la vejiga/recto en el movimiento de la próstata.

Los desplazamientos medios de la próstata tiene valores entre 1mm y 8mm debido a la distensión del recto y la vejiga, tomando la próstata como centro de masas derivada de imágenes de TAC [Haken-1991]. Los efectos del movimiento de la pared del recto y la vejiga se midieron de forma separada utilizando imágenes de TAC [Schild-1993]. En dicho estudio, se observó que el llenado de la vejiga causaba posteriormente el movimiento de la próstata y las vesículas seminales con un rango máximo de 0 a 8mm y un valor máximo de media de 2mm (para el margen posterior de la próstata). El llenado del recto provocaba la compresión de la próstata y las vesículas en la dirección anterior de rango máximo de 0mm a 17mm y valor máximo de media 3mm.

Por otro lado la posición de la próstata parece ser más constante cerca del final del tratamiento [Lattanzi-1998]. Esto es debido a la incontinencia inducida por la irradiación del tejido del recto [Yeoh-1999].

La quimioterapia combinada con radioterapia afecta al volumen de la próstata y al posible movimiento en el interior de la cámara pélvica. El volumen de la próstata decrece un 37% [Forman-1993]. El tratamiento únicamente con radiación se ha demostrado que reduce el volumen un media de un 14% después de dos semanas de tratamiento [Roach-1997]

2.5.2.3. Estrategias para cuantificar el movimiento de la próstata.

Hay diferentes sugerencias de autores como resultado de sus medidas de los movimientos de la próstata. En particular [Webb-1997] resume cuatro estrategias. Estas pueden ser clasificadas en aquellas que aceptan el movimiento del órgano y tratan de tener en cuenta las incertidumbres aplicando márgenes de seguridad [Pickett-1993] y las que intentan controlar el movimiento [Balter-1993], [Liebel-1994]. Tradicionalmente se han intentado distintas estrategias, no todas prácticamente realizables;

- Usar un catéter Foley para mantener el volumen del recto constante [Haken -1991].
- Tratar a los pacientes en prono con el recto y la vejiga llena [Schild-1993].

- Tomar imágenes de los pacientes antes de cada sesión y corregir el isocentro del LINAC. Los TAC diarios pueden utilizarse para localizar la próstata cada día de tratamiento [Lattanzi-1998].

2.5.3. Movimientos Controlados. Movimiento abdominal

Mientras el movimiento de la próstata es hipotéticamente debido a la fisiología del paciente, el movimiento abdominal es generalmente causado por la respiración y es generalmente cíclico. Durante los pasados años se han desarrollado métodos para cuantificar e incluso controlar la respiración del paciente y sus correspondientes movimientos de órganos. El movimiento de órganos internos de la cavidad abdominal ha sido cuantificado utilizando TAC [Balter-1996], resonancia magnética [Moerland-1994], [Swartz-1996] y fluoroscopia [Díez-2004].

2.5.3.1. Generalidades

En la tabla 2.4 se muestra un resumen de resultados del movimiento abdominal inducido por la respiración.

Las dificultades para la comparación de resultados se deben a la escasez de información correspondiente a la dirección medida en el movimiento, los diferentes ritmos de respiración de cada paciente o voluntario en cada estudio y los diferentes puntos finales en cada medida. Sería interesante establecer unos protocolos generales de parámetros de medida, que unificaran los resultados de los diferentes estudios para de esta forma realizar un estudio estadístico con menos variabilidad.

Tabla 2.4. Resumen del movimiento abdominal inducido por la respiración. El movimiento del órgano es la diferencia de posición entre inhalación y exhalación.

Autor	Organo	Movimiento (mm)	Detalles
Balter, (1996)	Riñón (I)	18±6	Respiración normal
Balter, (1996)	Riñón (D)	18±6	Respiración normal
Swartz, (1994)	Riñón	< 43	Respiración normal
Moerland, (1994)	Riñón (I)	2-24	Respiración normal
Moerland, (1994)	Riñón (D)	4-35	Respiración normal
Suramo, (1994)	Riñón (I)	19 (10-40)	Respiración normal
Suramo, (1994)	Riñón (D)	19 (10-40)	Respiración normal
Kuhns (1979)	Riñón	4.9±8.3	Respiración cont. @ inspiración
Kuhns (1979)	Riñón	7.7±6.6	Respiración cont. @ expiración
Suramo (1994)	Riñón (I)	41 (20-70)	Respiración forzada
Suramo (1994)	Riñón (D)	40 (20-70)	Respiración forzada
Ahmad (1997)	Riñón (I)	1-32	Respiración forzada
Ahmad (1997)	Riñón (D)	3-21	Respiración forzada
Moerland (1994)	Riñón (I)	10-86	Respiración forzada
Moerland (1994)	Riñón (D)	10-66	Respiración forzada
Kuhns (1979)	Diafragma	8.0±9.8	Entre exposiciones
Davies (1994)	Diafragma	12±7 (7-28)	Respiración normal (SI)
Balter (1996)	Hígado	17±5	Respiración normal
Suramo (1994)	Hígado	25 (10-40)	Respiración normal
Suramo (1994)	Hígado	55 (30-80)	Respiración forzada
Davies (1994)	Hígado	10±8	Respiración relajada
Suramo (1994)	Páncreas	20 (10-30)	Páncreas normal
Suramo (1994)	Páncreas	43 (20-80)	Páncreas normal (Forzado)
Kivisaari (1982)	Páncreas	30±17 - 41±21	Páncreas normal
Kivisaari (1982)	Páncreas	29±16 - 32±23	Pancreatitis
Kivisaari (1982)	Páncreas	14±6-25±1	Carcinoma

En el caso de la comparación entre respiración libre o forzada, como era de esperar se da un mayor desplazamiento con la respiración forzada que con la respiración normal o relajada en cada caso.

2.5.3.2. Movimiento del riñón

[Schwartz-1994] midió, mediante resonancia magnética, el movimiento total del riñón con desplazamientos de hasta 43mm entre inhalación y exhalación, con la reproducibilidad (desviación estándar de la media del movimiento total) en la inhalación siendo de 1.8mm a 3.0mm y de 2.8mm a 3.6mm para la exhalación. Las diferencias de movimiento diferenciando el riñón izquierdo del derecho son variadas. Algunos autores no han encontrado diferencias en el movimiento entre el riñón izquierdo y el derecho durante la respiración normal [Balter-1996] [Suramo-1994]. En cambio [Moerland-1994] mide un mayor desplazamiento del riñón derecho respecto del izquierdo durante la respiración normal. En el caso de la respiración forzada [Moerland-1994] y [Ahmad-1997] encuentran mayores movimientos y mayor variabilidad en el riñón izquierdo que en el derecho.

2.5.3.3. Movimiento del diafragma.

La evaluación de los movimientos del diafragma mostrados en la tabla 2.4 muestra la medida del diafragma utilizando diferentes puntos finales. [Kuhns-1979] midió la variación de la posición entre exposiciones, mientras que [Davies-1994] midió en movimiento en la dirección SI durante la respiración normal. Los resultados, sin embargo, son similares.

2.5.3.4. Movimiento del páncreas.

Las medidas realizadas por [Kivasaara-1982] del movimiento total del páncreas muestran una dependencia entre la condición del páncreas y su desplazamiento, siendo los afectados con una pancreatitis más móviles que los afectados con un carcinoma. Estos páncreas afectados con carcinoma tienden a tener un mayor desplazamiento en el cuerpo y menor en la parte trasera del páncreas. Las medidas realizadas por [Suramo-1984] muestran menores desplazamientos que [Kivisaari-1982].

2.5.3.5. Técnicas de limitación de la respiración.

[Kuhns-1979] obtuvo como resultado en el desplazamiento de los polos superiores del riñón con la respiración controlada (4.9 ± 8.3)mm durante la inspiración y (7.7 ± 6.6)mm durante la espiración. [Suramo-1984] desarrolló un método, utilizando un barra horizontal (con libertad de movimiento vertical) situada sobre el tórax del paciente para reducir el movimiento de los órganos. En particular los movimientos del hígado, riñón y páncreas se redujeron de 9mm a 2mm, de 4mm a 1 mm y de 6mm a 1mm respectivamente.

2.5.3.6. Técnicas de avanzadas

Diferentes técnicas de compensación a la respiración o *gating* han sido sugeridas por diversos autores. [Ohara-1989], [Kubo-1996] sugirieron que el haz de tratamiento estuviera

sincronizado con la respiración mediante un sensor mecánico o fisiológico. Esta técnica permite al paciente respirar libremente sin el riesgo de perder precisión durante el tratamiento. Por otro lado [Richie-1994] sugirió el *Predictive Respiratory Gating* (PRG) para imagen y [Wong-1997] el *Active Breathing Control* (ABC) para radioterapia.

El sistema PRG utiliza un algoritmo que predice el tiempo tomado para comenzar la inspiración después de acabar una expiración, alineando el TAC para la adquisición acorde al desplazamiento registrado sin asumir movimientos periódicos. Mientras que el ABC tiene adicionalmente un dispositivo que suministra aire al paciente con el fin de controlar el ciclo respiratorio, a un tiempo determinado el dispositivo corta el suministro del aire y mantiene el volumen del pulmón constante mientras la dosis es administrada. Los estudios clínicos [Wong-1997] han demostrado que los pacientes pueden mantener la respiración cómodamente durante 15 segundos al final de la expiración y de 25 a 50 segundos al final de la inspiración. Durante este periodo el volumen del pulmón varía menos de un 5%.

2.5.3.7. Posición del paciente durante el tratamiento.

[Willet – 1987] mostró que los pacientes con linfoma de Hodgkin tratados de pie tienen un menor ratio de la masa del mediastino en el diámetro inter-torácico que aquellos pacientes tratados en la posición de prono, durante la respiración tranquila. Para respiraciones pesadas no hay diferencias significativas.

Para un paciente dado, el movimiento de los órganos abdominales deducido durante la adquisición de las imágenes de tratamiento, tiende a reflejar los movimientos durante el tratamiento [Opelaar, 1999]. [Yan-1997] sugiere la posibilidad de modelar el movimiento de órganos aplicando una variación fija personalizada por la posición de los órganos en imagen inicial.

2.6. Estrategias para el reposicionamiento del paciente

En la literatura se han definido varios sistemas de reposicionar el paciente, siendo el reposicionamiento de los pacientes mediante imagen portal, el más ampliamente utilizado, desde hace años la literatura a expuesto que este sistema reduce sustancialmente el error sistemático del posicionamiento [Shalev-1994], [Yan-1994]. [Bel-1996], sugiere dos fases, contrayendo el nivel de acción para el protocolo de tratamiento de la próstata (conocido como el método de Amsterdam). La primera fase supone medir el Δx en las primeras fracciones y comparar los resultados obtenidos con la disminución del nivel de acción calculado como \bar{T}/μ , donde \bar{T} es el nivel de acción inicial y μ el número de medida. Para poder proceder se han de realizar un mínimo de dos medidas, si el valor de Δx obtenido es mayor que el nivel de acción, es señal que el isocentro debe ser desplazado, en la siguiente fracción, el valor de \bar{x} acumulado en cada dirección, marcando el reinicio del ciclo en la fase 1. Los parámetros iniciales se calculan utilizando valores específicos de σ_T obtenidos en la simulación. Cuando la precisión deseada se

ha alcanzado comienza la segunda fase. La segunda fase se basa en la revisión semanal de la precisión de posicionamiento.

Este método comentado ignora las rotaciones que en el caso de la próstata resultan ser pequeñas para los tratamientos de próstata [van Herk-1995].

[See-2000] analiza un método que no asume que las discrepancias independientes y construye casos de historia para cada paciente cuando son tratados (método de Newcastle). El método de Newcastle programa el tratamiento del paciente en dos fases; diagnóstico en la primera semana e intervención durante las siguientes. Durante la primera semana no se realizan correcciones aunque se registran imágenes portal y se detectan las discrepancias 3D. La estadística T^2 de Hotelling se utiliza para prescribir un nivel de acción para cada paciente y dotar estadísticas útiles. El nivel de acción no es simplemente tres escalares a lo largo de los ejes de coordenadas, representa las medidas incluyendo el análisis multivariado para detallar si los movimientos en cada dirección son independientes. El método no está basado en un análisis estadístico de la población y aunque el nivel de acción individual es ventajoso, el número de imágenes portales necesarias y asociadas a la carga de trabajo limitan la utilidad clínica.

Otras técnicas se sugirieron para disminuir el número de medidas por paciente utilizando un protocolo de *No Action Level* (NAL) [de Boer-2001]. El protocolo NAL mide el posicionamiento del paciente sobre un número específico de fracciones y es similar al método de Newcastle descrito a anteriormente.

2.7. Conclusiones

En este capítulo se ha demostrado la importancia de considerar las inevitables incertidumbres durante la planificación y ejecución de un tratamiento de radioterapia. En todas las clases de tratamiento, debe considerarse la inclusión del conocimiento con respecto a las magnitudes y características de los errores. Esto, en combinación con las técnicas para controlar la magnitud de los errores y el trabajo cuidadoso para detectarlos, brinda la mejor oportunidad para conocer la incertidumbre que está asociada al proceso de planificación y tratamiento, utilizando métodos que reflejen la naturaleza estadística de muchos de los errores.

Por otro lado el metaanálisis desarrollado por [Booth-2002] sirve como base para llegar a la conclusión de la necesidad de realizar ajustes para tener en cuenta las incertidumbres y que esa información de inspiración para la metodología práctica que se ha desarrollado en este trabajo de tesis que propone un método para saber en cada paciente como esa incertidumbres afectan a la distribución de dosis.

Capítulo 3

Efectos dosimétricos de las incertidumbres de tratamiento. Principales algoritmos de cálculo.

3.1. Introducción

Hay muchos factores que contribuyen a la incertidumbre de la dosis suministrada, incluyendo los factores geométricos, los mecánicos y los computacionales, entre otros. En última instancia estas incertidumbres individuales contribuyen a la incertidumbre general en la dosis administrada al paciente (tumor y los tejidos sanos). La comprensión de la incertidumbre en la dosis depositada es importante porque impacta directamente en la planificación del tratamiento y los procesos de distribución de dosis.

Este capítulo comienza revisando el impacto de las incertidumbres de tratamiento en la dosis depositada y la revisión de las técnicas de modelado y la introducción de los conceptos de funciones espaciales y de densidad de probabilidad de dosis.

3.2. Incertidumbre de la dosis

Es importante diferenciar claramente entre las diferentes fuentes de incertidumbre con el fin de entender la repercusión que cada uno de ellas tiene en la distribución de dosis del tratamiento resultante. [Kron-1998] publicó una lista de las incertidumbres de tratamiento con una estimación de una desviación estándar en la dosis, que incluía;

- Calibración absoluta de la máquina de tratamiento (1%),
- Caracterización de los haces (1,5%),
- Modelado del transporte de radiación dentro del paciente (2-5%),
- Posicionamiento diario del paciente (2%),
- La constancia en la geometría de los pacientes durante la planificación y su tratamiento,
- La incertidumbre en la delimitación clínica del volumen del tumor,
- Exactitud en la prescripción de la dosis.

Todos los factores antes mencionados deben ser considerados cuando se prescriben dosis para el tratamiento de la enfermedad. Otros documentos [ICRU-1993] especifican los requisitos para la presentación de informes de la dosis. [ICRU-1993] estima que un error del 5% de la dosis al isocentro es un nivel de tolerancia aceptable. Los últimos cuatro factores mencionados anteriormente son difíciles de etiquetar con una desviación estándar porque se ven envueltos datos geométricos que requieren datos de dosis-volumen más acertados.

3.2.1. Modelado de las incertidumbres en la dosis

La literatura proporciona un número muy limitado de ejemplos de modelado de la incertidumbre de la dosis. Uno de los estudios modela la incertidumbre de dosis al tumor con la suposición de que la magnitud de la dosis depositada normalmente en el paciente varía ligeramente en torno a la dosis prescrita [Boyer-1988]. Las desviaciones estándar en dosis de hasta 9 Gy se utilizaron para estimar el efecto acumulado de la mayoría de las fuentes físicas de incertidumbre. Es importante destacar que suponen una incertidumbre espacialmente uniforme de la dosis, y así tener en cuenta todas las fuentes de incertidumbre. Esta aproximación simplifica demasiado la situación para el caso particular de los errores geométricos de posicionamiento. Las desalineaciones de los haces debidas a estos errores de posicionamiento, se ha demostrado mediante el uso de imágenes portales que las desalineaciones de los haces debidas a estos errores de posicionamiento, repercuten en una mayor variación de la dosis cerca de los bordes de campo que en el centro de campo [Michalski-1993]. Es decir, los cambios laterales del paciente con relación al haz provocarán grandes fluctuaciones de dosis en la penumbra y pequeñas fluctuaciones, más uniformes, de la dosis en la región central. Por lo tanto las variaciones diarias en la posición del paciente inducen un dependencia de la posición (espacialmente no uniforme) que repercutirá en la distribución de la dosis administrada. De la misma forma el movimiento de órganos también tiene asociada una incertidumbre de dosis, en este caso no uniforme.

3.2.2. Funciones de densidad de probabilidad para la posición y la dosis

Las medidas del movimiento de los órganos y de las distribuciones de la posición del paciente proporcionan la información para derivar las funciones de distribución de probabilidad espacial (PDF) de un órgano en relación con la anatomía ósea (movimiento de órganos) y para un paciente con respecto a la máquina de tratamiento (errores de configuración). La PDF del posicionamiento aleatorio del paciente se puede estimar para una población y se utiliza, por ejemplo, para predecir la variabilidad de la posición esperada del paciente. Sin embargo, es útil obtener una relación entre la PDF espacial y la cantidad de variabilidad dosis (PDF de dosis) debido a los errores de posicionamiento geométricos.

La obtención directa de la PDF de la dosis ha sido descrita por [Leong-1987] utilizando una distribución de dosis precalculada. Esta distribución de dosis es estática, y la incertidumbre de la posición se modela como movimientos del volumen. En la Figura 3.1, tres vóxeles (con radios etiquetados como r_3 , r_4 y r_5) ilustran puntos de alta dosis, media dosis y secciones de baja dosis de la penumbra, respectivamente.

Los movimientos del paciente en el sistema de coordenadas de la sala de tratamiento con un haz incidente estacionario se considera que son lo mismo que un haz estacionario desplazándose (o distribución de la dosis) con un paciente estacionario. Por lo tanto, el vóxel de

radio r_4 situado en la región de media dosis tiene la misma probabilidad de recibir la dosis prescrita por arriba que por abajo. Si la desviación estándar de la PDF de posición es pequeña, entonces la variación en la dosis también será pequeña. Sin embargo, para grandes desviaciones estándar, la fuerte pendiente de la penumbra infiere en una amplia gama de posibles dosis. Alternativamente, si el vóxel se encuentra cerca de la parte superior de la penumbra (r_3 radio por ejemplo) es posible un rango menor de dosis por lo que la sección uniforme central de la distribución de la dosis ofrece sólo un valor de la dosis. La PDF de la dosis espacialmente dependiente por los errores de posición se ilustran en la figura 3.2 para varios vóxeles (con la distancia fuera del eje pasando de radio r_3 de radio r_5) dentro de una distribución particular de dosis.

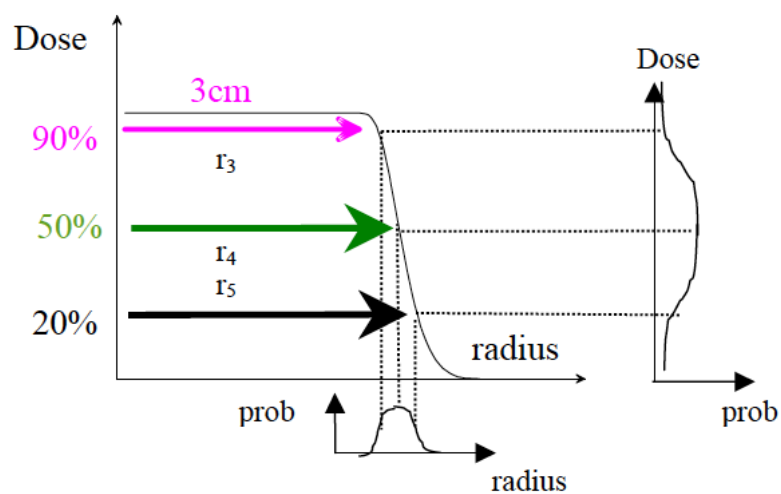


Fig. 3.1: demostración de la obtención directa de la PDF de dosis desde la PDF espacial con distribución de dosis estática imagen de [Booth, 2002]. La PDF espacial (por debajo del perfil medio de dosis) se utiliza para asignar valores de probabilidad para un elemento particular de radio colocado inicialmente en dosis de 50%. Este procedimiento se repite para otros elementos que producen PDFs de dosis como se muestra en la figura 3.2 a continuación.

Las curvas de dosis PDF para distancias de 3 y 5 cm (correspondientes a los radios r_3 y r_5 respectivamente) predicen principalmente dosis altas y bajas, respectivamente, debido a que estos vóxeles se centran en la posición superior e inferior del perfil de la dosis. La curva de la PDF de la dosis para el vóxel centrada a 4 cm del eje central (radio r_4) está ensanchada en un rango grande de dosis porque su ubicación media es el punto medio de la penumbra [Booth-2002]

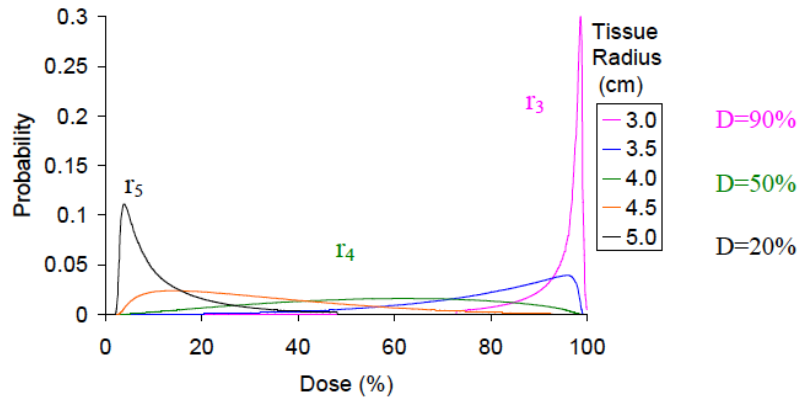


Fig. 3.2: PDFs de dosis dentro de los voxels, colocados a cinco distancias del eje central, etiquetados en la figura 3.1. Sólo las curvas impares se muestran por razones de brevedad. Figura de [Booth, 2002].

3.3. Principales algoritmos de cálculo.

3.3.1. Requisitos de los algoritmos de cálculo

Los requerimientos generales de un algoritmo de cálculo vienen básicamente relacionados en su integración y uso clínico en un sistema computarizado de planificación de tratamientos de radioterapia. Por un lado el algoritmo debe estar implementado de tal forma que tenga el menor costo de computación posible, la mayor precisión posible y las mejores condiciones de integración en el sistema de planificación. Se podría hablar de una usabilidad del algoritmo.

En general la precisión y el costo de computación van en relación inversa, por lo que un algoritmo más rápido suele ser menos preciso, aunque esto no siempre es así. Dado que los sistemas de planificación son interactivos, sería deseable un algoritmo lo suficientemente rápido como para dar de forma casi instantánea una distribución digamos grosera de dosis, en la que únicamente se calculase en puntos determinados, o en una región y no fuese necesario para tener la dosis en un punto dado, el cálculo tridimensional completo ya que esto resta mucha eficiencia de computación. Esto afecta por supuesto al diseño del algoritmo. En todo caso esta valoración pese a ser general, con la evolución vertiginosa de los ordenadores y la aplicación de las técnicas de computación en paralelo, no tardará en resultar irrelevante ya que los tiempos de cálculo aún en la situación más compleja serán totalmente asumibles aunque ciertamente la mejora la computación está yendo acompañada con implementaciones de algoritmos cada vez más complejos y costosos computacionalmente con lo que de momento aún sigue siendo importante un diseño algorítmico optimizado sobre la base de un costo de computación mínimo.

Sobre los requerimientos de precisión existe numerosa literatura, principalmente condensada en protocolos de verificación como el de la asociación americana de física médica [AAPM-1995], el grupo holandés de dosimetría de radiaciones NCS [NCS-2000] o el de la Sociedad Española de Física Médica [SEFM-2003].

Los requerimientos de precisión deben estar basados en su aplicación última que es el

tratamiento de pacientes, por lo que, dado que el proceso radioterápico es complejo, habrá que estudiar las incertidumbres asociadas a cada parte del mismo y evaluar hasta qué punto interesa mejorar en uno de ellos ya que como en cualquier sistema la mejora tiene un costo y este debe estar justificado por una mejora global del proceso.

En un intento por conocer la precisión que actualmente sería recomendable en el proceso radioterapéutico, [Boyer-1988] estudiaron la influencia de la incertidumbre global en la administración de dosis sobre el control tumoral y concluyeron que una mejora de un 1% en precisión resultaría en un incremento del 2% en el control tumoral en estadios precoces.

Diversos autores y entidades han establecido algunas recomendaciones generales en cuanto a la precisión en la administración de la dosis: 5% [ICRU-1976], 3.5% [Mijnheer-1987], 3% [Brahme-1988].

En la tabla 3.1 extraída de la revisión de [Ahnesjö-1999] se muestra una estimación de las incertidumbres actuales (referidas al año de su publicación 1999) y de las futuras. En ellas se ve que en la actualidad el objetivo de precisión en el cálculo sería de entre un 2%-3% y en el futuro podría ser útil llegar a un 1%. Los protocolos así como las recomendaciones más extendidas como las de [Van Dyk-1993] están en esa línea; del orden de un 2% para situaciones de poca complejidad dosimétrica y de un 3%-4% en las situaciones más complejas.

Tabla 3.1: incertidumbres asociadas a las distintas etapas del proceso radioterápico, junto con la estimación del objetivo de precisión para el cálculo de dosis [Ahnesjö-1999].

	TECNICA ACTUAL $100 \cdot \Delta D(1\sigma)/D$	FUT. DESARROLLOS $100 \cdot \Delta D(1\sigma)/D$
Dosis absorbida en punto de calibración	2.0	1.0
Incertidumbre adicional en otros puntos	1.1	0.5
Estabilidad UM	1.0	0.5
Planitud Haz	1.5	0.8
Datos anatómicos paciente	1.5	1.0
Colocación haz/paciente	2.5	1.6
Proceso global excepto cálculo	4.1	2.4
Cálculo Dosis	1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0	0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0
Incertidumbre total	4.2, 4.6, 5.1, 5.7, 6.5	2.4, 2.6, 3.1, 3.8, 4.7

3.3.2. Descripción algoritmos de cálculo de fotones.

En este punto se describirán de forma general algunos de los principales algoritmos de cálculo de fotones implementados en los sistemas de planificación de radioterapia externa. Por supuesto no se van a describir todos y cada uno de los detalles de la implementación en cada uno de los equipos de planificación ya que esto está fuera del objetivo de este trabajo.

3.3.2.1. Algoritmos de corrección por heterogeneidad

Hasta la incorporación de los algoritmos de convolución/superposición se desarrollaron tres generaciones de modelos de corrección por heterogeneidad [Sontang-1978].

Primera generación. Camino radiológico equivalente. EPL⁴

En la primera los cambios inducidos por la heterogeneidad se consideran únicamente para la radiación primaria, despreciando totalmente los cambios inducidos en la componente dispersa. Estos algoritmos se basan, como ya hemos mencionado, en el cálculo de un camino radiológico equivalente. Este cálculo en su forma más general vendrá dado como:

$$d' = \frac{1}{\rho_w} \int_0^z \rho(x) dx$$

Ec 3.1

Donde ρ_w es la densidad electrónica del agua y $\rho(x)$ es la densidad en cada punto, estimada a partir de asignaciones a un contorno o a partir de números TAC.

Una vez se ha calculado d' , la corrección se puede realizar de varias formas. El primer método es el de atenuación lineal efectiva, el segundo el de desplazamiento de isodosis [Greene-1965], [Sunblom-1965), el tercero el cociente de TAR⁵ [ICRU-1976] y el cuarto el de SSD efectiva [Cunningham-1972], [Purdy-1983].

⁴ Equivalent Path Length

⁵ Tissue-air ratio

De esta forma el coeficiente de corrección sería (en orden de número de método):

$$CF(d) = e^{-\mu_e(d-d')}$$

$$CF(d) = \frac{TAR(fs, d')}{TAR(fs, d)}$$

$$CF(d) = \frac{PDD(fs, d', SSD) \left(\frac{SSD + d'}{SSD + d} \right)^2}{PDD(fs, d, SSD)}$$

$$CF(d) = \frac{PDD(fs, d - n(d - d'), SSD)}{PDD(fs, d, SSD)}$$

Ec 3.2

Donde n es una constante empírica.

Estos métodos modelan adecuadamente la radiación primaria excepto en situaciones donde exista un fuerte desequilibrio electrónico, como por ejemplo un haz de alta energía incidiendo en pulmón [G. Vicente-2003]. En otras situaciones complejas, pero clínicamente realistas, estos algoritmos pueden dar lugar a errores clínicamente inaceptables [Wong-1990].

Segunda generación. Batho

La segunda generación se basa en el método propuesto originalmente por [Batho, 1964] y generalizado más tarde por [Sontang-1978], [Webb-1980] y finalmente [El-Khatib-1984] y [Thomas-1991].

Estos métodos tienen en cuenta cambios en la componente primaria y de forma indirecta cambios en la componente dispersa en relación a la densidad electrónica de la heterogeneidad. Así mismo también considera la posición del punto de interés respecto a la heterogeneidad. Sin embargo, como en el caso de los métodos de primera generación, no se tiene en cuenta la dimensión lateral de la heterogeneidad (se consideran láminas infinitas) y solamente se consideran las heterogeneidades entre el foco del haz y el punto de cálculo.

La deducción de la expresión original de Batho es sencilla, se basa en la multiplicidad de los TAR. Por ejemplo un material con densidad electrónica doble de otro, atenúa y dispersa el doble que el primero por lo que la dosis en un punto P situado a una profundidad d en el primer material sería $D=D_{air} \cdot TAR(d,A)$ y a la misma profundidad d en el segundo material $D=D_{air} \cdot TAR(d,A) \cdot TAR(d,A)$.

En el caso general de un material de densidad electrónica ρ será $D=D_{air} \cdot (TAR(d,A))^{\rho}$.

A partir de esta premisa es fácil deducir que en el caso general de un punto P que se encuentra por debajo de dos heterogeneidades planas con densidades electrónicas relativas ρ_1 y ρ_2 y con distancias desde su límite anterior al punto P , d_1 y d_2

$$CF = \frac{TAR(d_1, A)^{\rho_1 - \rho_2}}{TAR(d_2, A)^{\rho_1 - \rho_2}}$$

Ec 3.3

Esta es la expresión deducida por [Sontang-1978]. En el caso de que la densidad relativa del primer material sea 1 tendremos que:

$$CF = \left[\frac{TAR(d_1, A)}{TAR(d_2, A)} \right]^{1-\rho}$$

Ec 3.4

que es la expresión original de Batho.

Más tarde [Webb-1980] y [Casell-1981] generalizaron el método para n capas y posteriormente [El-Khatib-1984] y [Thomas-1991] mostraron que el factor de corrección debería estar basado en TMR⁶ en vez de en TAR y así llegamos a la expresión final más general para el factor de corrección por heterogeneidad:

$$CF = \frac{(\mu_{en}/\rho)_N}{(\mu_{en}/\rho)_w} * \prod_{m=1}^N (TMR(d - d_m + d_{max}))^{(\mu_m - \mu_{m-1})/\mu_w}$$

Ec 3.5

Donde μ_m y μ_w son los coeficientes de atenuación lineal de la capa m y del agua respectivamente y $(\mu_{en}/\rho)_N$ es el coeficiente másico de absorción de energía de la capa N (la última), d_m es la distancia desde la superficie anterior de la heterogeneidad m al punto de interés y d_{max} es la profundidad del máximo para el haz en cuestión.

Las restricciones del uso de estos métodos se basan en sus simplificaciones que básicamente son:

- 1- Sólo se examina la geometría por encima del punto en cuestión.
- 2- El efecto de una heterogeneidad en la dosis a un punto no depende del espesor del tejido por debajo del punto.
- 3- Existe equilibrio electrónico.
- 4- Las dimensiones laterales de todas las regiones son al menos las del campo de radiación.

⁶ Tissue maximum ratio

[Wong-1982] demostraron las principales limitaciones del método original de Batho y de sus modificaciones en base a un análisis teórico de las interacciones de la componente primaria y dispersa, validando sus deducciones con verificaciones experimentales. De acuerdo con estos autores, el *método de Batho generalizado* da buenos resultados para un punto por debajo de una heterogeneidad plana más extensa que el campo y con densidad menor que el agua. En situaciones extremas de heterogeneidades grandes con densidades mayores que el tejido el método da resultados con errores mayores del 10%. El modelo sobrestima siempre la dosis cuando tratamos con heterogeneidades con densidades mayores que el agua. Además está claro que el método no sirve para situaciones de pérdida de equilibrio electrónico, ni para heterogeneidades donde su tridimensionalidad no pueda ser simplificada.

Al igual que los EPL, no consideran la variación del recorrido electrónico en los bordes de campo dentro de una heterogeneidad por lo que el cálculo en las zonas de penumbra en heterogeneidades tipo pulmón o hueso de alta densidad no serán correctos [Engelsman-2000], [G. Vicente - 2003].

Tercera generación.TAR equivalente (ETAR)

La tercera generación de métodos clásicos de corrección por heterogeneidad considera tamaño, forma y posición de la heterogeneidad aunque como veremos de forma simplificada.

Aunque hubo otros intentos [Cunningham-1973] el algoritmo de tercera generación más extendido y de mayor interés es el de TAR equivalente o ETAR. Este método publicado por Sontang y Cunningham en 1978 fue el primero que intentó calcular correcciones por heterogeneidad de la componente dispersa utilizando múltiples cortes TAC para conocer la densidad electrónica píxel a píxel .

Esta idea no era sin embargo nueva sino que tenía una base sólida en el teorema enunciado [O'Connor-1957] y que básicamente dice que el cociente de la fluencia de fotones secundarios dispersados y de la fluencia de fotones primaria es constante en dos medios de distinta densidad y misma composición atómica cuando se irradian con un mismo haz de fotones, escalando todas las distancias, incluyendo tamaños de campo, de forma inversa a su densidad.

Así el factor de corrección vendrá dado por:

$$CF = \frac{TAR_{hetero}(d', fs')}{TAR_{agua}(d, fs)}$$

Ec 3.6

Donde d' y fs' se refieren a la profundidad y tamaño de campo efectivos. La profundidad d' coincide con el camino radiológico ya descrito y el tamaño de campo efectivo fs' se calcula a partir de un radio efectivo $r' = r * \rho'$ donde r es el radio del campo circular equivalente y ρ' es la densidad electrónica efectiva. Esta densidad efectiva se calcula como una media ponderada de las densidades de todos los vóxeles del medio, donde el peso de cada vóxel depende de su contribución relativa a la dispersión:

$$\rho' = \frac{\sum_{i,j,k} W_{i,j,k} \rho_{i,j,k}}{\sum_{i,j,k} W_{i,j,k}}$$

Ec 3.7

Cada uno de los pesos es función de la distancia y ángulo desde el elemento dispersor al punto de cálculo así como de la fluencia de fotones en el elemento dispersor.

Para reducir el tiempo de cálculo de la Ec 3.7, se realiza un proceso en dos pasos. El primero consiste en realizar una integración de los cortes TAC de forma que cada corte TAC se sustituye por un promedio ponderado de él mismo y sus vecinos en cuanto a densidad electrónica. Este proceso fue denominado *coalescencia*.

La formulación de ETAR es 3D sin embargo el cálculo de la ecuación 3.6 era demasiado costoso para el hardware de la época por lo que se realiza una formulación 2.5D por el método descrito en el anterior párrafo. Esta simplificación provocaba que el método no fuese fácilmente aplicable en campos irregulares por lo que posteriormente [Yu-1993] aplican técnicas de transformada rápida de Fourier (FFT) para poder realizar el cálculo original tridimensional (ecuación 3.6) sin necesidad de aproximaciones (evitando la coalescencia) y con un costo de computación razonable.

El método ETAR y 3D ETAR ha representado hasta la reciente entrada de los algoritmos de convolución/superposición el estado del arte en cuanto a cálculo en heterogeneidades. Este método además ha sido el más popular⁷ por ser el que ofrece una mejor relación precisión/costo de computación. El ETAR da generalmente buenos resultados para campos grandes, en zonas donde hay equilibrio electrónico.

Uno de sus principales problemas consiste en la consideración de la atenuación de la radiación dispersa. Implícitamente el método considera esta atenuación como en un medio equivalente a agua, ya que los valores de peso no tienen en cuenta este efecto. Esto

⁷ Existen otro métodos de corrección de heterogeneidades más precisos en muchas situaciones como el SAR diferencial o DSAR de [Beaudoin-1968] y [Cunningham-1972] y el Delta Volume Method [Wong-1983], sin embargo de mucha menor popularidad por el enorme incremento de coste de computación para incrementos modestos de precisión.

quiere decir que, por ejemplo, para la radiación dispersada por el pulmón, el modelo considera que es atenuada como si el medio fuese equivalente a agua. Esto resulta en una sobreestimación de la densidad efectiva y consecuentemente del tamaño de campo efectivo.

Otra idealización del método es que la falta de dispersión en un medio viene modelada como una reducción del tamaño de campo efectivo sin un cálculo explícito de ésta. Esta simplificación es correcta para situaciones donde se cumple el teorema de [O'Connor 1957], es decir, un medio rodeado de otro de menor densidad pero sin cambios bruscos. En situaciones donde se produce este problema (por ejemplo la irradiación con campos tangenciales de una mama, donde parte del campo está al aire) el método puede infraestimar la falta de dispersión por la falta de material.

3.3.2.2. Algoritmos de Convolución con núcleos *Pencil Beam*.

En los primeros años 90 y pese a que el soporte teórico de los modelos de convolución/superposición estaba desarrollado, los elevadísimos requerimientos de computación condujeron al desarrollo de unos algoritmos que basados en los mismos principios utilizaban no el núcleo^{8,9} puntual sino el de haz estrecho llamado *pencil beam*. De ahí el nombre general para este tipo de algoritmos que abarcan numerosas implementaciones diferentes pero con un principio general común: calculan la dosis mediante convolución bidimensional de la fluencia primaria con núcleos *pencil beam* a diferentes profundidades según la expresión general [Gustafsson-1994]

$$D(r) = \iint_S \int_E \iint_{\Omega} \sum_m \frac{PB^m(E, \Omega, r, s)}{\rho} * \Psi_{E, \Omega}^m(s) d^2\Omega dE d^2s$$

Ec 3.8

Donde $\frac{PB^m(E, \Omega, r, s)}{\rho}$ es el núcleo *Pencil Beam* para la deposición de energía por unidad de masa en el punto r debido a la interacción de la radiación primaria no cargada de tipo m (fotones, piones neutros o neutrones) en la superficie de entrada s , dependiente de la energía y del ángulo de incidencia Ω .

$\Psi_{E, \Omega}^m(s)$ es la fluencia de energía incidente de la radiación primaria tipo m diferencial en energía y ángulo.

⁸ Estos núcleos se definen como la distribución de energía impartida a cada elemento de volumen en un medio, comúnmente agua, debido a un haz de fotones elemental incidiendo en el origen de coordenadas de núcleo [Ahnesjo-1999]

⁹ El núcleo *Pencil Beam* describe la deposición de energía en un medio seminfinito a partir de un haz paralelo de área infinitesimal.

Esta integral no se evalúa de forma general sino que las diferentes dependencias se aíslan para al final lograr pasar a una integración bidimensional de superficie que en el caso de PB invariantes se puede tratar como una convolución.

Los núcleos pencil beam pueden ser calculados a partir de simulaciones de Monte Carlo [Mohan-1987], [Bortfeld-1993] de modelos analíticos [Ahnesjö-1992] e incluso extraídos de datos medidos [Chui-1988].

El primer modelo pencil beam implementado en un planificador se debe a Mohan, Chui y Lidofsky del Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Este método es llamado por los autores *differential Pencil Beam* (DPB). El DPB es la fracción de los fotones del pencil beam que tienen su primera colisión en un pequeño volumen que rodea un punto dado. Como esta cantidad no es medible, los DPB son calculados a través de simulación MC en forma tabular y en un sistema de coordenadas polar con origen coincidente en la posición de la primera colisión del fotón.

En la figura 3.3 se muestran estos DPB [Mohan-1986] para varias energías en agua donde se aprecia que los DPB decaen rápidamente según la distancia y el ángulo desde el punto de colisión mostrando una distribución picuda hacia delante.

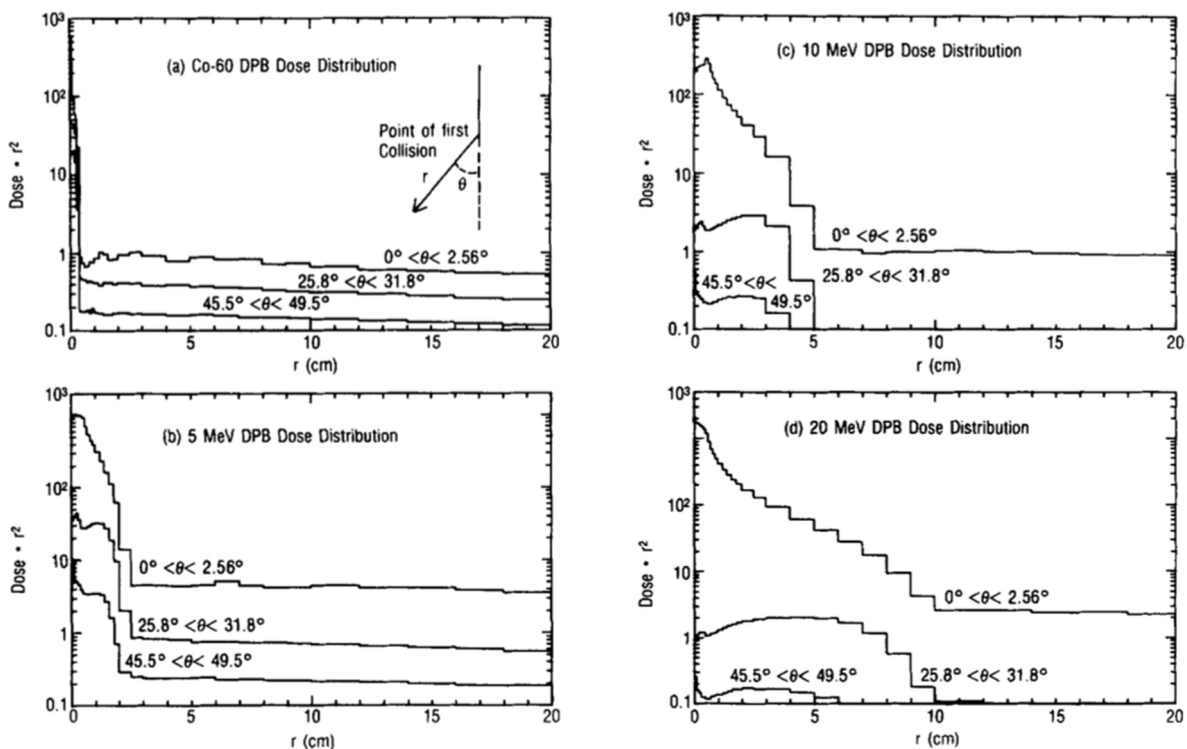


Fig. 3.3: DPBs [Mohan -1986] para varias energías en agua donde se aprecia que los DPB decaen rápidamente según la distancia y el ángulo desde el punto de colisión

En caso de medios heterogéneos los autores consideran como no del todo adecuado reescalar los núcleos, sobre todo a altas energías donde, en medios tipo hueso la creación

de pares es importante. Proponen como solución utilizar el cociente entre el coeficiente de atenuación lineal entre hueso y agua.

El cálculo de dosis se realiza a partir de la integral:

$$D_p = \iiint \Psi_q(E) * e^{-\mu(E)t_q} * \frac{\mu(E)}{\rho_q} * \rho_p * DPB(r_{pq}(\rho_{eff}), \vartheta, E) dV_q dE$$

Ec 3.9

Donde $\Psi_q(E)$ es la fluencia diferencial en un punto q en ausencia de paciente, $\mu(E)$ es el coeficiente de atenuación lineal promediado sobre los diferentes medios que atraviesa el haz primario desde la fuente hasta el elemento diferencial de volumen dV_q , t_q es la longitud entre la superficie del paciente y el elemento de volumen a lo largo del rayo. El DPB es el *Pencil Beam* diferencial evaluado en r_{pq} que es la distancia desde el elemento de volumen dispersor q y el punto de cálculo p con densidad efectiva a lo largo de la línea ρ_{eff} , para un ángulo ϑ de dispersión entre el rayo primario que alcanza el elemento de volumen q y la línea que une el elemento dispersor q y el punto p para una energía E .

Este algoritmo modela adecuadamente la interacción en maniquí plano o con superficie curvada y campos conformados muy diversos. En cuanto a las heterogeneidades, el modelo funciona adecuadamente excepto en presencia de cavidades aéreas donde la aproximación de reescalar la distancia entre elemento dispersor y punto de cálculo por la densidad electrónica es una aproximación. Además las dosis en la zona de acumulación no se calculan adecuadamente porque no se modela ninguna forma de contaminación electrónica.

Los algoritmos PB se basan en la integración bidimensional del núcleo *Pencil Beam*. En general la principal ventaja de estos algoritmos es su inherente capacidad para calcular de forma rápida campos irregulares con fluencia variable, muy útil en planificación inversa e IMRT. En general sus mayores limitaciones son dos: el cálculo en medios heterogéneos y para maniqués pequeños con campos grandes ya que los PB se precalculan para medios semiinfinitos.

Otro ejemplo de algoritmo *Pencil Beam* puede ser el desarrollado por [Ahnesjö-1991] como una simplificación del *collapsed-cone convolution*¹⁰, que más tarde sería la base de los algoritmos 3D *full convolution/superposition*.

¹⁰ Esta aproximación consiste básicamente en dividir el espacio alrededor de cada punto de interacción en conos esféricos con geometría $4n$ cubriendo toda la esfera. Esto significa en la práctica discretizar de forma angular el núcleo de deposición de energía.

Este algoritmo diseñado para cálculo de campos conformados complejos, incluye todos los requerimientos de implementación para uso clínico, como corrección por superficie curvada, heterogeneidades, con ecualizador y contaminación electrónica.

El modelo se basa en la convolución de núcleos *Pencil Beam* previamente calculados por Monte Carlo para un espectro efectivo determinado a partir de rendimientos en profundidad medidos según el método de [Ahnesjö-1989].

El cálculo en la zona de penumbra se modela como una convolución de la primera parte de la ecuación anterior (que representa la radiación primaria del PB) con una distribución gaussiana de la fuente proyectada a la profundidad deseada, dando como resultado aproximado una función analítica que aproxima los cálculos en la zona de penumbra mejor que 1.3mm.

La contaminación electrónica se modela aproximando su fluencia en superficie según una distribución gaussiana. La posterior dispersión en el paciente no ensanchará la distribución significativamente y así la dosis por contaminación electrónica puede venir caracterizada por un núcleo gaussiano con radio independiente de la profundidad según propone [Nilsson-1985].

El PB [Mohan-1986] es muy poco simplificado (salvo por no contar con contaminación), que funciona en base a PB calculados con Monte Carlo, a datos de espectro energético y de fluencia de la unidad y que reescala los PB en la heterogeneidades, lo cual implica que los requerimientos de computación son muy altos. Este algoritmo calculará adecuadamente a partir del *build-up*, campos conformados con incidencias en superficies curvadas en cualquier medio heterogéneo (salvo en cavidades aéreas). En estos casos la limitación más importante vendrá motivada por el hecho de que los PB se calculan en un medio semiinfinito por lo que el algoritmo sobreestimaré la dosis para campos grandes incidiendo en un maniquí pequeño.

El segundo, mucho más en la línea de los sistemas de planificación comerciales PB, modela todos los aspectos necesarios para su uso clínico de forma simplificada, sobre todo en cuanto al cálculo en medios heterogéneos en los que los resultados serán parecidos a los algoritmos tipo Batho. Todas sus aproximaciones semianalíticas conducen a cálculos rápidos y adecuados para campos irregulares en medios homogéneos con incidencias oblicuas o superficie de entrada curvada. En medios heterogéneos el comportamiento es como los algoritmos unidimensionales tipo Batho. Al igual que en el algoritmo de Mohan, el hecho de que los PB se calculen en medio semiinfinito conducirá a sobrestimaciones (mayores del 5% a altas energías) para campos grandes en maniqués pequeños (Hurkmans-1995).

3.3.2.3. Algoritmos convolución/superposición basados en núcleo puntual.

Los algoritmos de convolución/superposición basados en núcleos de deposición de energía puntuales representan actualmente el estado del arte de la planificación clínica. Están implementados con ligeras modificaciones en varios de los planificadores comerciales más extendidos y exceptuando las condiciones clínicas más extremas presentan una precisión de cálculo similar a los códigos Monte-Carlo [Lydon-1998], [Miften-2000].

La ecuación general de cálculo de dosis en un punto es la convolución del TERMA¹¹ con el núcleo puntual de deposición de energía, con todas las dependencias funcionales explícitas tiene la forma:

$$D(\vec{r}) = \iiint_V \int T(\vec{r}', E) * \frac{\rho(\vec{r}')}{\bar{\rho}(\vec{r})} H(\vec{r}, \vec{r}', E) d^3\vec{r}' dE$$

Ec 3.10

La dosis se calcula mediante núcleos de deposición de energía a partir de una convolución del TERMA, $T(r)$, en cada punto de interacción y el núcleo de deposición de energía, $H(r)$. Donde r se refiere a la posición del punto de cálculo y r' a los puntos de interacción.

Heterogeneidades

Las heterogeneidades tisulares son el origen del mayor error en las distribuciones de dosis calculadas cuando no se tienen éstas en cuenta. En los modelos de convolución/superposición existen dos efectos fundamentales en cuanto a las heterogeneidades, el primero se produce cuando la heterogeneidad está entre la fuente y el punto de deposición a lo largo del haz primario y el segundo cuando la heterogeneidad se encuentra entre el punto de interacción y el de deposición. El primero de ellos afecta al TERMA en cada uno de los puntos que están entre la fuente y la heterogeneidad siguiendo los haces primarios y se calcula con poco costo de computación atenuando el TERMA de acuerdo a las densidades electrónicas de cada una de las heterogeneidades según ecuación 3.11.

¹¹ El TERMA es la energía total liberada por todas las partículas cargadas y no cargadas, generadas por las partículas ionizantes no cargadas por unidad de masa del material en el que se produce la interacción e incluye la energía retenida por el fotón dispersado en la interacción.

$$T(E, r) = \frac{\mu}{\rho}(E) * \Psi(E, r) * e^{-\int_{r_0}^r \mu(E, l) dl}$$

Ec 3.11

Esta corrección es similar a las de *camino radiológico equivalente* mencionadas anteriormente, y que en muchas situaciones clínicas comunes dan resultados inaceptables.

El segundo efecto se corrige utilizando lo que se llama reescalado de núcleos. Cuando un fotón primario interactúa en una heterogeneidad, la deposición de energía varía en función de la naturaleza y la densidad electrónica de la heterogeneidad. En las energías de terapia donde básicamente la interacción predominante es Compton, la deposición será función de la densidad electrónica. En estos casos se aplica de forma exacta el teorema de O'Connor y por lo tanto toda la física es la misma si se reescalan los núcleos de acuerdo a la densidad de la heterogeneidad de forma lineal.

En cuanto al cálculo sería como:

$$D(\vec{r}) = \iiint T_p(\vec{r}') * \frac{\rho(r')}{\rho} \overline{H_p}(\rho|\vec{r}-\vec{r}'|, (\vec{r}-\vec{r}')) d^3\vec{r}' + \iiint T_s(\vec{r}') * \frac{\rho(r')}{\rho} \overline{H_s}(\rho|\vec{r}-\vec{r}'|, (\vec{r}-\vec{r}')) d^3\vec{r}'$$

Ec 3.12

Donde los núcleos se reescalan en función de la densidad electrónica media ρ calculada a lo largo del rayo que une el punto de interacción y el de deposición y $\rho(r')$ es la densidad del punto de interacción.

En esta expresión, que es la más completa en este tipo de algoritmos, los núcleos ya no son invariantes sino que son función de la combinación punto de interacción-punto de deposición por lo que la integral ya no es una convolución sino una superposición y el tiempo de computación de la fórmula se alarga enormemente.

Los algoritmos convolución/superposición basados en núcleo puntual usan física fundamental para describir la interacción y el transporte de fotones y electrones. Por lo tanto estos algoritmos proporcionan en principio mejores resultados en situaciones complejas que los algoritmos basados en medidas. En situaciones sencillas los resultados son totalmente comparables.

Las limitaciones de estos algoritmos son básicamente las situaciones más extremas, como cavidades aéreas en campos pequeños y energías altas, donde no existe equilibrio electrónico y el reescalado de núcleos falla. También en algunos casos las distancias extendidas hacen que la dosis en la zona de acumulación pueda

ser sobrestimada hasta en un 10% por el fallo de la aproximación exponencial de la contaminación electrónica. Sin embargo en general estos algoritmos calculan dentro de la tolerancia general de 3%/3mm, en la mayor parte de las situaciones [G. Vicente-2003], [Francescon-2000], [Lydon-1998] y representan sin duda la antesala de los algoritmos de Monte Carlo siendo en la práctica y en muchos casos competitivos con ellos en cuanto a precisión.

3.3.2.4. El Método Monte Carlo en cálculo de dosis en Radioterapia

El método Monte Carlo proporciona la forma más precisa de determinar cálculos dosimétricos para la planificación de tratamientos de radioterapia, especialmente en presencia de heterogeneidades tales como huesos o pulmones. Este método también resulta útil para determinar con precisión estimaciones de dosis absoluta en regiones donde la deposición de dosis sufre una gran variación, tales como regiones de penumbra o regiones de deposición de dosis con *buildup*, es decir, con acumulación, o *build-down*, de partículas cargadas. La adopción de este método en la terapia de radiación se ve impedida actualmente por la cantidad de tiempo computacional requerido para llevar a cabo cálculos fiables con una estadística aceptable.

En una simulación MC, las magnitudes de interés pueden calcularse mediante una determinada serie de sucesión de partículas (también llamadas "historias", "casos", "trayectorias" o "*tracks*"). Se pueden calcular tanto las magnitudes observables (medibles), tales como la dosis, así como las magnitudes que no se pueden medir con tanta facilidad, como la fracción de partículas originadas por cierto componente del cabezal de tratamiento, la fracción de dosis debida a dispersión de fotones, etc. A pesar de que existen técnicas para almacenar magnitudes en un punto cuando se efectúa una simulación MC, en las aplicaciones de planificación de tratamientos es más común almacenar magnitudes (generalmente dosis) mediadas sobre un volumen o vóxel finitos. Al incrementar el tamaño de vóxel, dada una incertidumbre estadística, el tiempo total de computación decrecerá, pero la resolución espacial se verá reducida. Otro aspecto importante del cálculo Monte Carlo es la presencia de incertidumbres debido a la naturaleza estadística del método.

Los algoritmos de los sistemas de planificación de tratamientos, deben ser capaces de predecir la dosis en cualquier punto dentro del paciente para poder decidir la aceptación o no de un tratamiento y/o la elección de un plan alternativo de tratamiento. En este capítulo se ha puesto de manifiesto la dificultad de cálculo, de distribuciones de dosis, cuando se producen grandes diferencias de densidad electrónica en el medio que atraviesa el haz de radiación, siendo el cálculo de Monte Carlo el que reproduce de forma más precisa los cálculos dosimétricos con la contrapartida del tiempo de cálculo requerido para obtener la distribución de dosis calculada.

Capítulo 4

PLUNC. SISTEMA DE PLANIFICACIÓN 3D DE LIBRE DISTRIBUCIÓN

4.1. Introducción

PLanUNC (PLUNC) es un planificador de tratamiento orientado a la investigación para radioterapia externa 3D. Se compone de una colección de programas, bibliotecas y scripts para proporcionar un entorno con capacidad para cálculos de radioterapia que incluye, entre otras herramientas:

- Visualización de imágenes radiológicas.
- Contornos de estructuras anatómicas.
- Registrado de imágenes (fusión entre distintas modalidades).
- Colocación del haz de radiación.
- Generación de Radiografías Digitalmente Reconstruidas (RDR ó DRR).
- Cálculo de dosis con Fotones y electrones.
- Isodosis, histograma Dosis-Volumen (HDV ó DVH).
- Plan de tratamiento y comparación tratamientos.
- Optimización de dosis y la IMRT (Radioterapia de Intensidad Modulada).
- Salida impresa de planes de tratamiento.

PLUNC se utiliza en el ámbito clínico desde principios de 1996 en la Universidad de Carolina del Norte (UNC). Pese a ser un sistema de desarrollo propio, PLUNC presenta numerosas similitudes con los sistemas comerciales puesto que existen funciones que son clave y deben inexorablemente emplearse en la planificación de cualquier tratamiento de radioterapia externa actual. Algunas de estas características comunes incluyen una visualización de tipo Visión Focal del Haz (BEV) completamente divergente que ayuda a los dosimetristas a decidir qué orientación del haz proporciona el mejor enfoque del volumen objetivo y facilita así el diseño de los bloques de blindaje. Otras características genéricas incluyen la capacidad de producir DDRs integradas, herramientas efectivas de comparación de planificaciones, DVHs, un manejo sencillo de las imágenes en las distintas planificaciones y la generación de imágenes en tres y dos dimensiones con un formato de procesamiento suave.

Tal y como se ha mencionado previamente, la principal ventaja del sistema PLUNC consiste en su adaptabilidad. Los expertos en programación computacional y/o radiofísicos disponen así de la posibilidad de añadir nuevas herramientas para modificar las funciones del software y optimizar con ello el tratamiento del paciente. Esto resulta especialmente

importante para los centros de investigación, puesto que su objetivo principal es descubrir métodos más efectivos para el tratamiento de radioterapia, lo cual requiere generalmente modificaciones o nuevos métodos de planificación de tratamientos. Los sistemas comerciales cerrados poseen características fijadas por el fabricante, que dificultan la consecución de las nuevas exigencias de la investigación.

La flexibilidad de PLUNC proviene de su diseño en módulos separados y estructurados mediante un entorno de arquitectura abierta que permite al usuario acceder libremente al código fuente de programación. El código fuente de cada módulo individual puede modificarse para conseguir resultados funcionales diseñados específicamente para cada necesidad clínica. Aunque los fabricantes comerciales ofrecen módulos separados con el fin de proporcionar un poco de flexibilidad intermodular, su principal objetivo es facilitar la implementación del sistema y disminuir la posibilidad de caídas y de ralentización. A pesar de la naturaleza modular de los sistemas comerciales, éstos no ofrecen la flexibilidad de programación intramodular de PLUNC.

PLUNC cuenta con módulos separados para el registro y adquisición de imágenes, la segmentación, las distintas funciones del haz y el cálculo y análisis de la dosis, todos los cuales permiten el flujo multidireccional de datos y poseen funciones integradas.

Los **módulos de imágenes** determinan la forma en que se capturan los datos, cómo se manipulan y se cargan en el sistema de planificación del tratamiento. De manera similar a los sistemas comerciales, PLUNC puede registrar las imágenes de modalidad múltiple que se emplean actualmente. Aun así, es inevitable que surjan nuevos formatos más avanzados con el transcurso del tiempo, debido al papel crucial que juega en el campo de la dosimetría médica la búsqueda de formas cada vez más avanzadas de adquisición de representaciones 3D de las estructuras críticas. PLUNC podrá adaptarse a estos cambios gracias a su maleabilidad en la adquisición de imágenes y en los módulos de registro, mientras que los planificadores comerciales requerirán continuas actualizaciones o instalaciones completamente nuevas para mantener el ritmo de los cambios y avances en la tecnología de la imagen. Más aún, los cambios en el código fuente relacionado con las imágenes en PLUNC pueden influir en cómo se visualizan y manipulan las estructuras 3D, ofreciendo así un amplio abanico de posibles funciones gráficas que determinará cada programador. Estas imágenes se manipulan recalculando los datos de las imágenes 3D de forma que se extrapolan imágenes transversales con orientaciones que no se limitan a los planos axiales, coronales o sagitales. Las imágenes volumétricas (3D) o superficiales (2D) también pueden describirse bien mediante procesamiento *wireframe* o suave. De hecho, algunos cambios realizados previamente en el módulo dedicado a la segmentación de estructuras anatómicas han permitido a PLUNC progresar de forma relativamente sencilla desde el modo *wireframe* hasta las vistas de superficies sombreadas, y permitirá del mismo modo modificaciones similares en el futuro, cuando sea necesario.

Una vez se ha definido la forma de adquisición y registro de las imágenes, el módulo de segmentación y modelado de la anatomía determina de qué forma el usuario destacará las estructuras críticas y con qué grado de automatismo. Esta tecnología se revelará decisiva con el desarrollo de la IMRT, ya que la importancia de definir las estructuras cruciales será cada vez mayor. Además, PLUNC podrá verse implicado en planificaciones 4D y ello requerirá capacidades de tratamiento de imágenes superiores que vendrán de la mano de las continuas mejoras en la programación de los módulos de imagen.

El **módulo de definición de haces** de PLUNC permite al programador elegir cómo va a disponer y conformar los haces. De forma más general, el módulo de conformado del haz permite al usuario determinar la interacción entre el MLC, las mordazas dependientes e independientes, el bloque y la digitalización de las películas de rayos X. Actualmente, los haces nuevos se sitúan automáticamente con una orientación anterior-posterior. Se ofrecen también las funciones de copiar-y-opeñar para mejorar la eficiencia de las operaciones rutinarias de colocación de los haces. La modulación de intensidad se lleva a cabo mediante la adición de cuñas, filtros, compensadores y MLCs a los haces. Con objeto de producir distribuciones de dosis óptimas, se pueden definir iteraciones de números específicas, tales como las empleadas al diseñar los compensadores para tratar áreas con superficies irregulares. Los futuros cambios en este módulo podrían incluso permitir a PLUNC determinar una mejor orientación del haz mediante el análisis de los conjuntos de imágenes, los volúmenes objetivo definidos, las prescripciones del tratamiento y las tendencias en las planificaciones anteriores que se hubieran almacenado en las bases de datos pre-programadas.

Una gran ventaja operacional que posee PLUNC es que se puede almacenar un amplio número de planificaciones para un paciente individual eludiendo la posibilidad de borrar accidentalmente la planificación o de sobrescribir planificaciones anteriores que se deseaba almacenar, cosa que ha sido motivo de preocupación en algunos planificadores comerciales. El número de planificaciones y la manera en que se almacenan puede modificarse cambiando el código fuente, en caso de hallarse problemas.

Los **módulos de cálculo de dosis** son también flexibles y ofrecen distintas ventajas respecto a los sistemas cerrados. Por ejemplo, los algoritmos empleados actualmente pueden mejorarse e incluso substituirse por otros que en un futuro demuestren ser más precisos. Al constituir el corazón del sistema de planificación 3D, los algoritmos anticuados merman el valor y la efectividad relativa del software. Los módulos de dosis de PLUNC, estrechamente relacionados, especifican cómo se calculan y analizan las medidas de dosis empleando una combinación de algoritmos Clarkson, de convolución, de superposición y Monte Carlo. Los algoritmos de convolución y superposición son los métodos más avanzados puesto que son capaces de tener en cuenta las radiaciones primarias y secundarias en el órgano, así como las variaciones de intensidad del haz a lo largo de la superficie del paciente. Estos algoritmos son también capaces de cuantificar los efectos de los campos conformados con un MLC o con formas irregulares en las distribuciones de

dosis y en las heterogeneidades de los órganos basándose en las imágenes TAC. Las teorías acerca del cálculo de dosis en y alrededor de las heterogeneidades cambian con frecuencia, y el poder modificar y afinar el código fuente para acomodar PLUNC a estos cambios resulta una gran ventaja respecto a los sistemas comerciales.

Los **módulos de análisis de dosis** permiten relacionar los volúmenes, líneas de isodosis, puntos, isocentros e incluso distribuciones de dosis en superficies. Los *scripts* programados son capaces de generar gráficos para describir distribuciones de dosis, máximos, mínimos e heterogeneidades de dosis, empleando gráficas tradicionales, gráficas de barras, gráficas circulares, eTAC.

Finalmente, PLUNC ofrece varios *scripts* integrados en un módulo de interfaz que permite generar, disponer en gráficos y analizar distribuciones de dosis generadas mediante el código EGS4 basado en Monte Carlo, por un lado mediante el subcódigo BEAM de simulación de aceleradores lineales y, por otro, mediante los subcódigos DOSXYZ y MCRTTP de simulación de pacientes. Estos *scripts* no integran el código MC en PLUNC directamente sino que mediante un paquete denominado Interfaz Monte Carlo actúan como puente, primero entre la planificación de tratamiento diseñada en PLUNC y MC, y después de vuelta entre el cálculo de dosis con MC y PLUNC, de forma que las distribuciones de dosis se pueden disponer en gráficos, analizarse y compararse con otros cálculos o con otras planificaciones.

Los programas y librerías de PLUNC se desarrollan en C / C + +. Con el fin de aprovechar todo el potencial que esta herramienta nos ofrece es necesario configurar o modelar el acelerador lineal de electrones que queramos utilizar para los cálculos o simulaciones. El próximo punto trata sobre cómo realizar dicho proceso.

4.2. Puesta en marcha del planificador

4.2.1. Diseño y modelado de unidades de tratamiento y haces de radiación

La caracterización de las unidades de tratamiento en general incluye dos tareas diferentes. Por un lado definir las características geométricas de la unidad, para que sean interpretadas por el sistema de planificación en cualquier situación: sistemas de coordenadas, direcciones de movimiento, giros y desplazamientos de todos los elementos que nos permitirán situar un haz en el espacio con relación al paciente. Y por otro, suministrar al sistema los datos radiológicos de emisión, como base de partida para poder modelar cualquier haz que vaya a utilizarse con un fin clínico. Hay que tener en cuenta que el modelado es un proceso muy dependiente del sistema de planificación, de los algoritmos que utiliza y de las herramientas de que dispone para tratar los datos. Una vez modelada la máquina de tratamiento hay

que someter el planificador a una batería de tests de verificación como los propuestos por el protocolo de la Sociedad Española de Física Médica [SEFM- 2005].

El primer paso para el comisionado es fabricar una máquina nueva tomando como base la facilitada por software, un acelerador Primus, de forma que iremos modificando los parámetros que caracterizan la máquina en PLUNC y que no son comunes a nuestro acelerador.

Los ficheros que utiliza PLUNC para la caracterización de la máquina son:

- *Accessory*: Atenuaciones de los diferentes accesorios utilizados para fijar diferentes partes del cuerpo (cabeza, mama)
- *Filter*: Cuñas o material equivalente para compensar la no uniformidad de la superficie y definir los diferentes materiales de bolus.
- *Sar*: Acrónimo de scatter air ratio.
- *Time_calc*: Datos para calcular el tiempo de irradiación de cada campo.
- *Tray*: Bandeja.
- *Unit*: Características de la unidad de radioterapia.

4.2.2. Adquisición de datos

Para el comisionado de nuestro planificador debemos realizar para cada tamaño de campo diferentes medidas de campos abiertos simétricos sobre la cuba de agua para obtener:

- Rendimiento en profundidad (PDD) en el eje central y normalizado a la dosis máxima.
- Perfil paralelo al eje de la máquina a diferentes profundidades normalizado en eje a la profundidad del máximo.
- Perfil perpendicular al eje de la máquina a diferentes profundidades normalizado en eje a la profundidad del máximo.

Si se desea también se puede modelizar el uso de cuñas, para lo cual será necesario realizar las siguientes medidas para cada campo y ángulo de la cuña:

- Rendimiento en profundidad del campo con cuña en el eje central y normalizado.
- Perfil perpendicular al eje de la máquina del campo con cuña normalizado.

Además de las medidas de los perfiles también es necesario realizar:

- Medidas del factor de bandeja de los bloques de protección (cerrobend).
- Medidas de los factores de transmisión de los accesorios.
- Medidas del factor de cuñas.

Para poder medir los datos necesarios, y llevar a cabo la modelización del LINAC, se utilizan diferentes herramientas,

- *Maniquí*, representa las propiedades del paciente ante la radiación y permite la introducción de un detector de radiación dentro de este ambiente, tarea que sería difícil en un paciente real. Un tipo de *maniquí* sería la **Cuba de agua**, figura 4.1, su forma y dimensiones dependen del fabricante, la forma más usual es la de cubo hueco abierto por la cara superior y con unas dimensiones de 100 cm x 50 cm x 50 cm. Se rellena con agua destilada y en su interior se pueden colocar diferentes tipos de detectores. Los desplazamientos del detector se realizan por un sistema de railes en las 3 dimensiones del espacio. De forma alternativa, el maniquí puede estar hecho de láminas de material equivalente a tejido, figura 4.2, o incluso ser conformado como un cuerpo humano (antropomorfo), figura 4.3.



Fig. 4.1: cuba de agua Scanditronix.



Fig. 4.2: maniquí de agua sólida.



Fig. 4.3: maniquí antropomórfico.

- Cámaras de ionización, figura 4.4, para medir la dosis de radiación en un maniquí.



Fig. 4.4: cámara de ionización tipo Farmer, utilizado para las medidas de dosis absoluta.

Una vez medidos los datos experimentales necesarios para llevar a cabo la modelización, se comparan los perfiles medidos con los perfiles calculados por el planificador. El siguiente paso es la verificación de los cálculos, paso que se verá con detalle en el punto de resultados 4.5.

4.2.3. Algoritmos de cálculo. Correcciones a las heterogeneidades

Los algoritmos de cálculo son necesarios debido a que las medidas de modelado de la máquina son realizadas bajo unas condiciones específicas:

- Campos cuadrados fijos
- Profundidades fijas
- Medio homogéneo (agua)
- Superficie plana

4.2.3.1. Algoritmo modificado de Clarkson

Uno de los algoritmos de cálculo de dosis en radioterapia externa empleados en *PLUNC* se basan en una adaptación del modelo de cálculo desarrollado por *Cunningham* [Cunningham-1989], en el que la dosis en un punto del medio irradiado es la suma de la dosis suministrada por la radiación primaria y la suministrada por la radiación difusa.

$$\text{Dosis Total Absorbida} = \text{Dosis Primaria} + \text{Dosis Difusa}$$

Siendo la dosis primaria la depositada por los electrones creados por los fotones en su primera interacción al penetrar en el medio, y la dosis difusa o secundaria la depositada, figura 4.5, por todos los electrones creados a partir de las siguientes interacciones de los fotones.

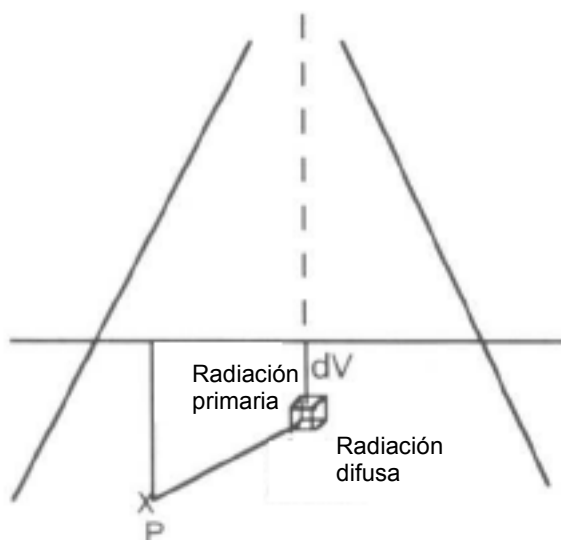


Fig. 4.5. Descomposición de la radiación primaria y difusa (secundaria)

Este algoritmo fue propuesto por [Clarkson-1941] como un método gráfico formalizado por Cunningham y su adaptación numérica posterior ha experimentado numerosas transformaciones con el tiempo, hasta convertirse en un modelo tridimensional que se conoce como algoritmo de Clarkson modificado que sigue siendo utilizado en la actualidad por planificadores comerciales.

4.2.3.1.1. Definición de TAR y TMR

El concepto de tissue-air ratio (TAR) fue introducido en 1953 por [Johns-1953] para simplificar el cálculo de dosis para terapia rotacional. En este tipo de tratamiento en paciente es posicionado de forma que el tumor se sitúe en el eje de rotación de la máquina y esta gire circularmente respecto de ese punto. En este concepto se introdujo la simplificación resultado de considerar que los TAR son independientes de la *distancia fuente superficie (SSD)*. Esto no es rigurosamente cierto pero es una aproximación excelente para la mayoría de la aplicación de radioterapia.

De forma que podemos definir *TAR* como:

$$TAR (d, Wd) = \frac{D_d}{D_{f,s}}$$

Ec: 4.1

Donde D_d es la dosis absorbida a una profundidad d en el maniquí, $D_{f,s}$ es la dosis absorbida para el mismo punto en la misma posición pero en el aire y Wd el tamaño del campo, figura 4.6 .

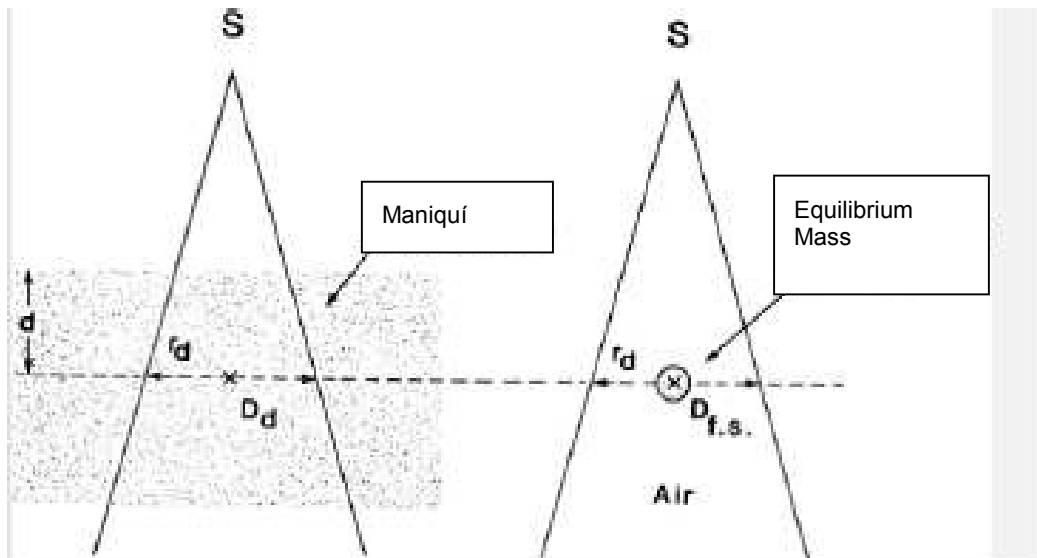


Fig. 4.6: Medidas para el calculo del tissue air ratio

Por otro lado los Tissue Maximum Ratio (TMR) son una extensión del concepto de TARs.

$$TMR (d, Wd) = \frac{D_d}{D_{t_0}}$$

Ec: 4.2

En este caso las medidas también se realizan en los mismos puntos del espacio, pero esta vez ambos se encuentran en el interior del maniquí, la diferencia está en que se compara la dosis de un punto a cierta profundidad con la dosis máxima (D_{t_0}), figura 4.7.

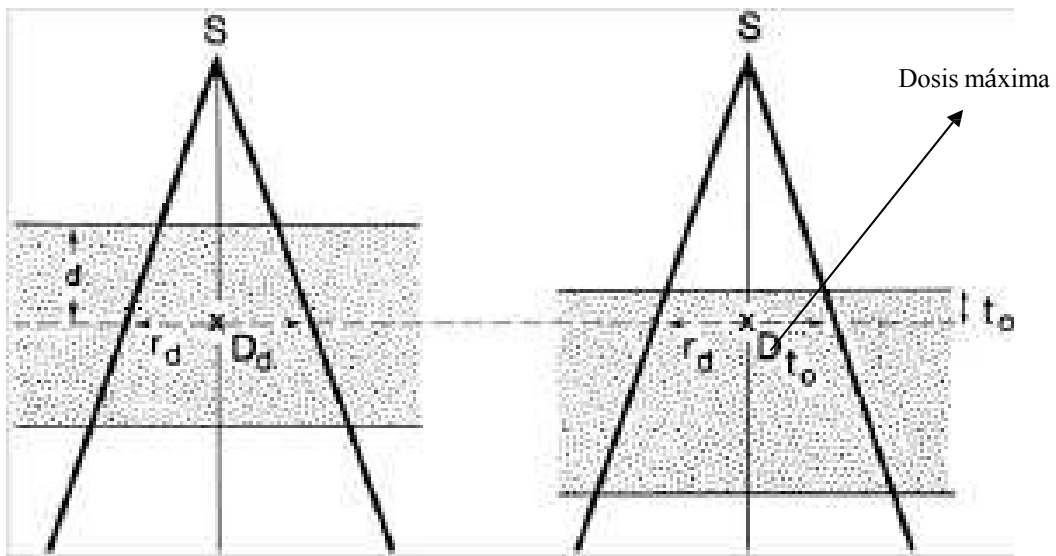


Fig. 4.7. Medidas para el cálculo del tissue maximum ratio

4.2.3.1.2. Definición de SAR

La magnitud Scatter air ratio se utiliza para el cálculo de la dosis dispersa en el medio. El cálculo de la radiación primaria y la dispersada por separado es particularmente útil en la dosimetría de campos irregulares.

$$SAR(d, Wd) = TAR(d, Wd) - TAR(d, 0) \quad \text{Ec: 4.3}$$

Para un haz con tamaño de campo cero, no se produce radiación de dispersión en el medio, de forma que la medida del tissue air-ratio a cualquier profundidad nos dará la radiación primaria. De esta forma a cualquier profundidad si comparamos este valor de dosis con el de un campo finito estaremos obteniendo la contribución de la radiación de dispersión. A esta diferencia la llamamos Scatter Air Ratio.

Los conceptos introducidos anteriormente son necesarios para una mayor comprensión del modelado de los perfiles y curvas de rendimiento en profundidad que debemos de realizar en el planificador (*PLUNC*) para realizar el comisionado.

4.2.3.2. Algoritmo de Convolución

Un método alternativo al mencionado en el anterior punto y disponible en PLUNC es el algoritmo de convolución (visto en detalle en el capítulo 3). Este algoritmo es el ampliamente utilizado y aceptado en radioterapia. Trata de forma separada la dosis primaria de la secundaria. Los distintos modelos desarrollados en los últimos años se han centrado en el transporte de electrones secundarios producidos por las interacciones de los fotones primarios. Se emplean aproximaciones analíticas o simulaciones Monte Carlo para modelar la distribución de deposición de energía desde la interacción de los fotones en agua, formando así un *kernel*¹² de propagación de dosis que posteriormente se ajusta para el medio inhomogéneo del paciente.

Las técnicas de convolución obtienen su nombre de la operación matemática que rige el algoritmo de cálculo de dosis. En esencia, la distribución de fluencia energética se convoluciona con el kernel de propagación de la dispersión para obtener dosis. Los kernel de deposición de dosis representan la respuesta del medio, generalmente agua, a una radiación elemental incidente.

La relación entre la convolución y la Transformada de Fourier viene determinada por el Teorema de Convolución:

$$F[f * g] = \sqrt{2\pi}(F[f]) \cdot (F[g])$$

$$f * g = \sqrt{2\pi}F^{-1}[F[f] \cdot F[g]]$$

Ec: 4.4

Éste viene a decir que la convolución de dos funciones dependientes del tiempo es igual a la multiplicación de sus Transformadas de Fourier. La convolución puede resolverse en el dominio del tiempo o en el de la frecuencia. Cuando las funciones son invariantes para todo el dominio del tiempo, la solución más rápida se logra en el dominio de la frecuencia (mediante la Transformada Rápida de Fourier).

4.2.3.3. Modelización de las Heterogeneidades. Corrección a las heterogeneidades de Batho.

El cuerpo humano no está formado en su totalidad por la misma clase de tejido (no es una masa homogénea) es un cuerpo heterogéneo. Esto implica la existencia de cambio de comportamiento en el depósito de la dosis a su interacción con los diferentes tipos de tejido. Hecho que implica la necesidad de realizar correcciones a los cálculos realizados por los algoritmos.

¹² kernel: modelo de deposición de energía alrededor de un punto (en un elemento de volumen) donde se produce la interacción de fotones (*point-spread kernel*)

[Batho-1964] y [Young-1970] propusieron un método de factores de corrección empírico para puntos situados en agua y distales (más separados de la línea media) de una heterogeneidad mediante el incremento de las proporciones órgano-aire (TAR, por *Tissue-Air Ratio*) a una potencia que depende de la densidad. Éste método fue generalizado por Sontag y Cunningham con objeto de incluir los puntos pertenecientes a las heterogeneidades y de manejar densidades arbitrarias y materiales disímiles al agua. El factor de corrección viene dado por:

$$ICF = \frac{TAR(d_1, W_d)^{\rho_1 - \rho_2}}{TAR(d_2, W_d)^{1 - \rho_2}}$$

Ec: 4.5

donde:

ρ_1 : densidad electrónica relativa del medio en el que se encuentra el punto de cálculo.

ρ_2 : densidad electrónica relativa del material que lo recubre.

d_1 : profundidad en este medio.

d_2 : distancia a la superficie superior del material que lo recubre.

Una posterior modificación de este método por parte de [Webb-1980] y [Cassel- 1981] permitió la adaptación a densidades de órganos obtenidas mediante TAC, dando como resultado:

$$ICF = \prod_{m=1}^{m=N} TAR(X_m)^{\frac{\rho_m - \rho_{m-1}}{\rho_0}} \left(\frac{\mu_{en}/\rho}{\rho} \right)_N / \left(\frac{\mu_{en}/\rho}{\rho} \right)_W$$

Ec: 4.6

donde:

N : número de capas de distintas densidades sobre el punto de cálculo,

m : número de capa.

x_m : distancia desde el punto de interés hasta la superficie de la capa m .

ρ_m, ρ_0 : densidad electrónica de la capa m y del agua.

$(\mu_{en}/\rho)_N$: coeficiente másico de absorción energética del material de la capa N .

Según algunos estudios se han observado algunas mejoras cuando se emplean las TMR o las proporciones órgano-maniquí TPR (Tissue-Phantom Ratio) en vez de las TAR [El-

Khatib-1984]. En general el método de corrección de heterogeneidades de Batho:

- a. Proporciona una aproximación aceptable por debajo de una capa heterogénea con una amplitud mayor que la del campo de irradiación y una densidad electrónica menor que la del órgano.
- b. Dentro de una capa heterogénea, las correcciones generalizadas funcionan correctamente cuando la densidad electrónica relativa es menor que la unidad, pero los resultados son cada vez peores para capas más densas y tamaños de campo mayores.
- c. Si la densidad electrónica (relativa al agua) de la capa heterogénea es mayor que la unidad, el método sobrestima la dosis. En caso extremo de una gran heterogeneidad y un campo muy amplio, el método puede producir errores de hasta un 10%.
- d. En campos muy amplios, como los empleados para cubrir todo el torax, el método puede infraestimar el factor de corrección hasta un 12% en mitad del pulmón.
- e. Es mejor modelo que el del método de TAR y proporciona resultados más fieles a la medida experimental para campos de irradiación medios y pequeños.
- f. El método está limitado por el requisito de Equilibrio de Partículas Cargadas lateral. Se ha confirmado en estudios arriba mencionados que los errores en el cálculo de dosis en profundidad se deben también a la carencia de transporte electrónico en el modelo. Este efecto aumenta al disminuir el tamaño de campo, al disminuir la densidad de la heterogeneidad y al aumentar la energía de los fotones incidentes (haces pequeños con altas energías en pulmones pueden suscitar grandes errores).

Este método se desarrolló cuando las energías fotónicas estaban en el intervalo del Co^{60} o de rayos X de 4 y 6 MeV, en que la aproximación al equilibrio electrónico es más o menos aceptable. Sin embargo no se puede aplicar a situaciones en que no existe tal equilibrio. Además, el manejo de la radiación fotónica de dispersión era aproximado e indirecto, y sólo tenía en cuenta los cambios en el tamaño de campo y de profundidad efectiva en el agua. Estos representan sus principales puntos débiles y la necesidad de métodos alternativos.

4.2.4. Modelado de los perfiles y los rendimientos en profundidad

Para nuestro modelado utilizaremos tres tamaños de campo (previamente medidos con nuestra cuba en el acelerador) **3cm x 3cm**, **10cm x 10cm** y **30cm x 30cm**. A partir de tener estos campos configurados el planificador puede calcular por interpolación cualquier otro campo que vayamos a utilizar.

En la *figura 4.8* podemos ver los perfiles¹³ a diferentes profundidades (1.6cm, 10cm, 20 cm. y 30cm) de un campo de 3cm x 3cm, crossplane, donde el eje de abscisas expresa en cm. el tamaño del campo y el de ordenadas la dosis relativa. Podemos observar en color rosa los datos experimentales medidos por la cuba y en color azul los calculados por el planificador.

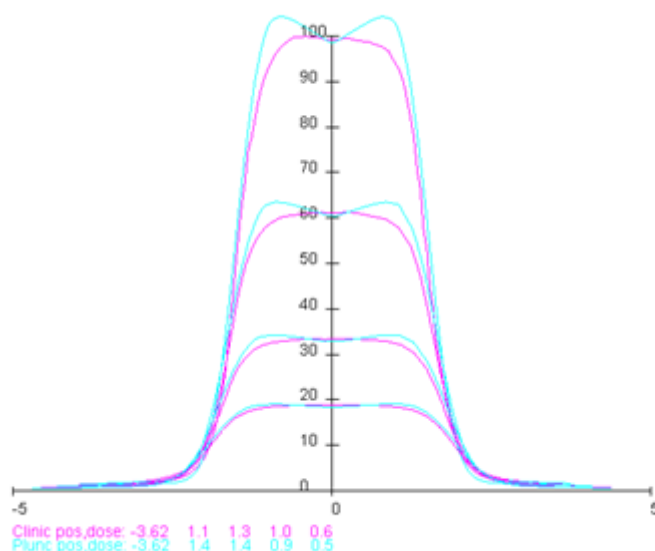


Fig. 4.8. Perfiles a diferentes profundidades de un campo de 3cm x 3cm, donde el eje de abscisas expresa en cm. el tamaño del campo y el de ordenadas la dosis relativa.

La forma de modelar el perfil calculado para que se asemeje al experimental se hace editando el archivo sar, que se encuentra en el interior del directorio de nuestra máquina.

En el interior de este archivo encontramos los valores de los factores fuera de eje (*Off Axis Ratio*), *flatness_vec* en la terminología del planificador que consta de 25 puntos (El valor en el eje es 1 y respecto de este, los demás valores pueden ir aumentando o disminuyendo). Al tratarse de un campo 3cm x 3cm solo debemos de operar con los puntos 1.0 y 2.0 (solo se encuentran los valores positivos ya que los negativos son simétricos). Con un óvalo de color rojo hemos destacado el valor que claramente no concuerda, figuras 4.9 y 4.10. De

¹³ Representación de la dosis absorbida en el medio, en una sección recta perpendicular al eje del haz. Pueden ser *in-plane* o *crossplane* dependiendo si son longitudinales o perpendiculares, respectivamente, al plano del colimador.

forma que procedemos a cambiar el valor hasta que el perfil calculado coincida con el experimental.

```
flatness_vec =
  0.0
  0.0
  0.0    1.000
  1.0    1.090
  2.0    1.010
  3.0    1.025
  4.0    1.028
  5.0    1.030
  6.0    1.033
  7.0    1.037
  8.0    1.040
  10.0   1.070
  12.5   1.078
  15.0   1.085
  17.5   1.100
  20.0   1.000
  21.0   0.920
  22.0   0.820
  23.0   0.780
  24.0   0.700
  25.0   0.500
```

Fig. 4.9. Vector fuera de eje sin modificar

```
flatness_vec =
  0.0
  0.0
  0.0    1.000
  1.0    1.000
  2.0    1.010
  3.0    1.025
  4.0    1.028
  5.0    1.030
  6.0    1.033
  7.0    1.037
  8.0    1.040
  10.0   1.070
  12.5   1.078
  15.0   1.085
  17.5   1.100
  20.0   1.000
  21.0   0.920
  22.0   0.820
  23.0   0.780
  24.0   0.700
  25.0   0.500
```

Fig. 4.10. Vector fuera de eje modificado

En la figura 4.11 podemos observar el resultado de ajustar la curva experimental (rosa) a la teórica (azul)

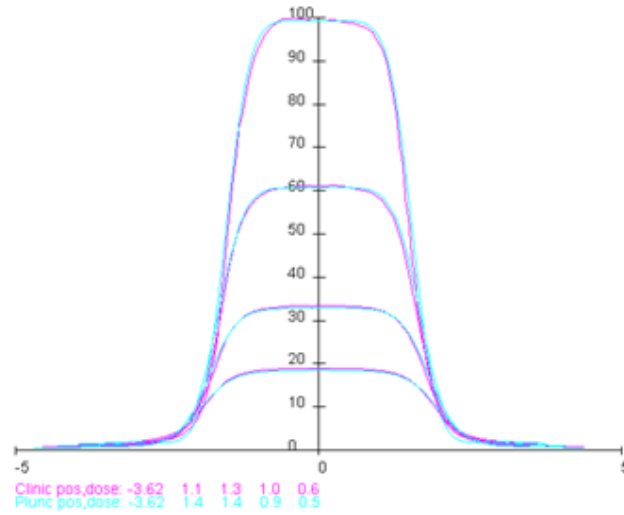


Fig. 4.11. Perfil del campo 3cm x 3cm ajustado.

De esta forma procedemos para todos los tamaños de campos y perfiles crossplane e inplane, figuras 4.12 y 4.13, con color rosa para datos experimentales y azul calculados por PLUNC

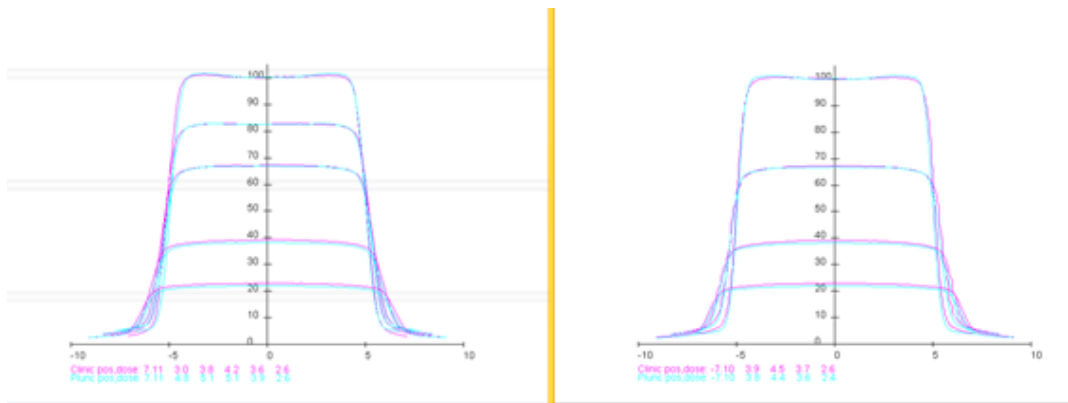


Fig. 4.12. Perfiles inplane y crossplane para un campo de 10cm x 10cm ajustados

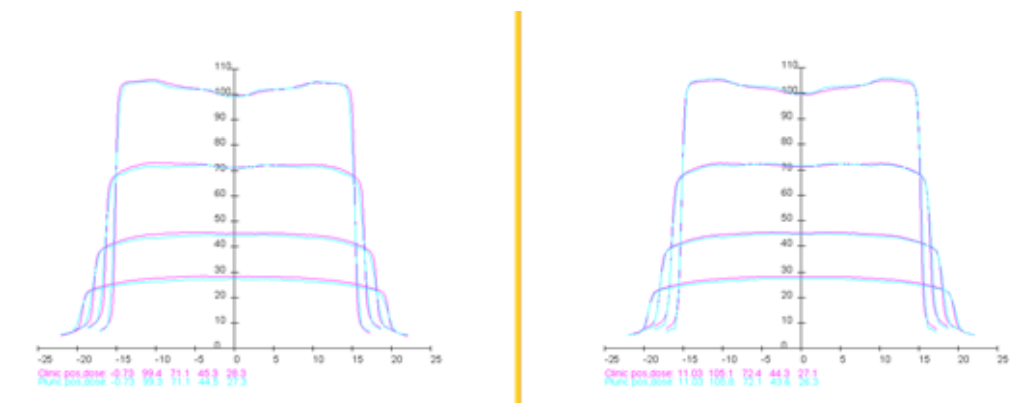


Fig. 4.13. Perfiles inplane y crossplane para un campo de 30cm x 30cm ajustados

En los perfiles representados en las figuras 4.12 y 4.13, podemos observar como los haces se van abriendo a medida que aumenta la profundidad. Por otro lado hay que destacar, como, a medida que aumentamos el tamaño de campo comienza a aparecer un valle en el centro de nuestro perfil, bien, esto es debido al efecto del filtro ecualizador situado a la salida del haz del acelerador el cual tiene forma cónica. Su función es ecualizar o aplanar el haz de radiación ya que a la salida hay una mayor intensidad de haz en el centro del mismo. A continuación debemos de modelar los rendimientos en profundidad, en la siguiente imagen hemos representado el PDD para un campo de 30cm x 30cm, figura 4.14, donde el eje de abscisas es la profundidad en centímetros y el de ordenadas la dosis relativa. Donde el patrón de colores sigue el esquema anterior.

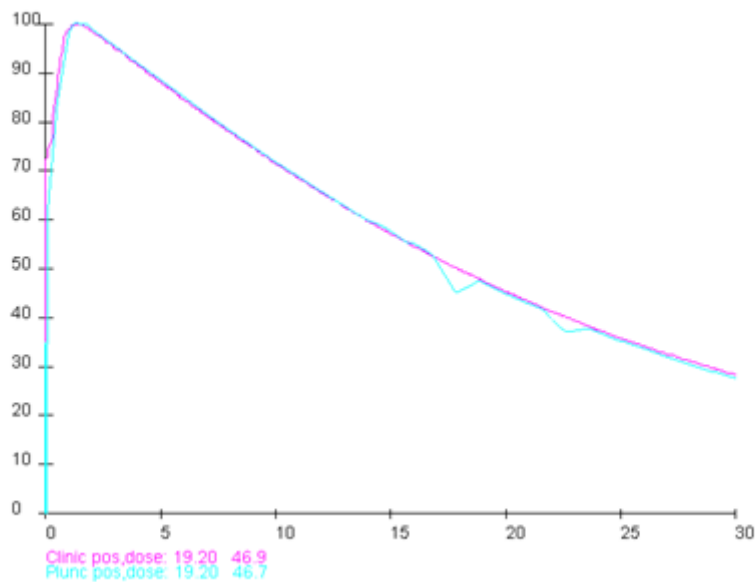


Fig. 4.14. PDD campo 30cm x30cm sin ajusta, donde el eje de abscisas expresa en cm la profundidad el de ordenadas la dosis relativa. En rojo esta representado el calculo del planificador y en verde los experimentales.

En este caso el fichero que modificamos es el del TMR0, donde el 0 nos indica que es el TMR del primario, es decir de un campo 0cm x 0cm, figuras 4.15 y 4.17.

```

TMR0_depth_count = 32
TMR0_depth_vec =
0.000 0.500 1.000 1.250 1.500 1.750 2.000 3.000 4.000 5.000
6.000 7.000 8.000 9.000 10.00 11.00 12.00 13.00 14.00 15.00
16.00 17.00 18.00 19.00 20.00 21.00 22.00 23.00 24.00 25.00
30.00 35.00

TMR0 =
0.350 0.720 0.940 0.983 1.000 0.998 0.983 0.939 0.898 0.858
0.820 0.783 0.748 0.716 0.684 0.653 0.624 0.595 0.566 0.557
0.540 0.495 0.472 0.452 0.431 0.412 0.394 0.375 0.360 0.342
0.272 0.216

```

#

Figura 4.15: Valores del TMR0 antes del ajuste

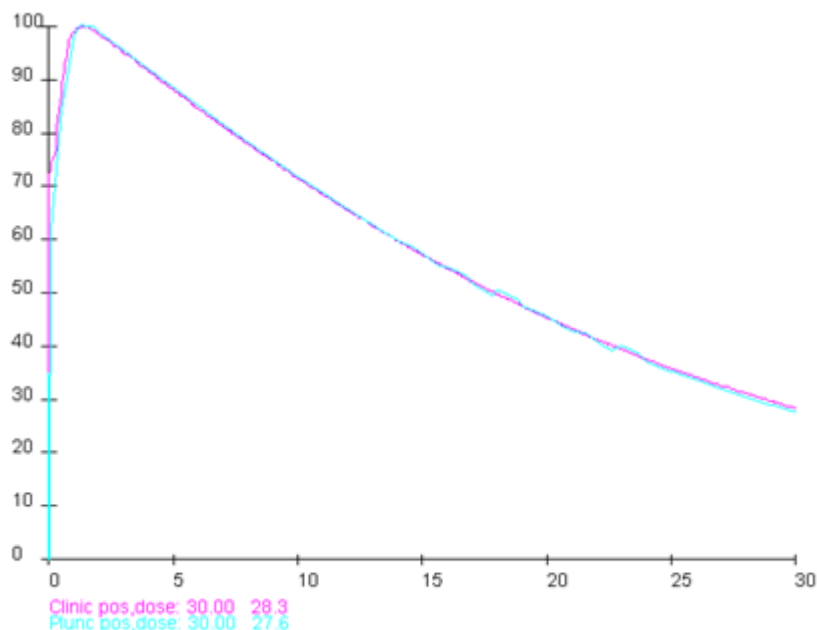


Fig. 4.16. PDD 30cm x 30cm una vez ajustado

```

TMRO_depth_vec =
0.000 0.500 1.000 1.250 1.500 1.750 2.000 3.000 4.000 5.000
6.000 7.000 8.000 9.000 10.00 11.00 12.00 13.00 14.00 15.00
16.00 17.00 18.00 19.00 20.00 21.00 22.00 23.00 24.00 25.00
30.00 35.00

TMRO =
0.350 0.720 0.940 0.983 1.000 0.998 0.983 0.939 0.898 0.858
0.820 0.783 0.748 0.716 0.684 0.653 0.624 0.595 0.566 0.553
0.535 0.500 0.543 0.457 0.441 0.411 0.410 0.415 0.360 0.342
0.272 0.216

#

```

Figura 4.17: Valores de TMRO modificados.

4.3. Simulación del movimiento del paciente.

Para el caso de las incertidumbres asociadas al posicionamiento del paciente y los movimientos fisiológicos, PLUNC viene preparado con un módulo con el que se pueden introducir errores de setup y simular el emborronamiento producido en las estructuras por los movimientos fisiológicos, como por ejemplo la propia respiración del paciente. Ambas simulaciones se pueden utilizar de forma independiente o en conjunto según interese. Por otro lado también evalúa, mediante histogramas dosis volumen, las variaciones de la dosis depositada por los movimientos del paciente, es decir permite evaluar la subdosificación o sobredosificación, ya sea por las contribuciones aleatorias o inter-fracción debidas a variaciones día a día en el posicionamiento del paciente durante el curso del tratamiento o los errores intra-fracción que pueden ser puramente aleatorios o bien cíclicos, como en el caso del movimiento respiratorio. Estos últimos no siguen en general una distribución normal.

4.3.1. Configurando los parámetros de movimiento externos

En la figura 4.18 podemos observar el menú de configuración de la simulación del movimiento externo. Una vez introducidos los parámetros debemos de seleccionar el número de fracciones y reiteraciones que queremos introducir en la simulación, esto se realiza mediante el menú 'Compute Motion Blur' (figura 4.20).

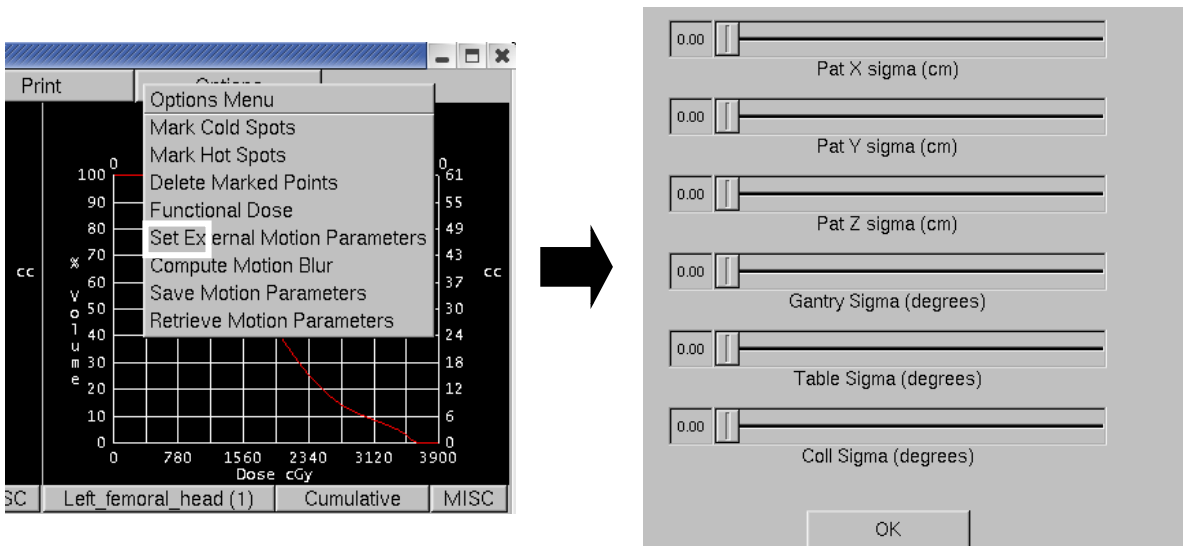


Fig. 4.18. Menú de configuración de los movimientos externos.

Para realizar la simulación correctamente se debe tener claro el la equivalencia entre los sistemas de referencia del planificador (PLUNC en este caso) y la máquina modelada. El sistema de referencia de PLUNC está representado en la figura 4.19.

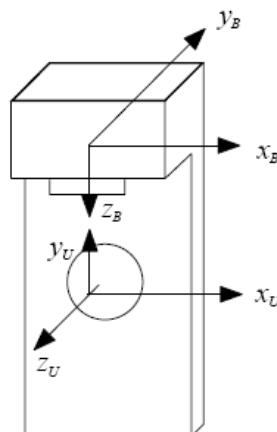


Figura 4.19. Sistema de referencia para el haz y la unidad

En la figura se observan dos ejes de coordenadas, el correspondiente al sistema de referencia del haz de radiación y el correspondiente a la unidad de tratamiento, sistemas de

referencia que no siempre coinciden con los de los sistemas de planificación y que deben de quedar definidos en el modelado de la máquina.

Los parámetros de simulación de los errores en los desplazamientos que se pueden introducir en el posicionamiento del paciente se establecen en el con el número de iteraciones que seleccionamos en el menú *compute motion blur*. Para el caso de la incertidumbre asociada al movimiento interno recurrimos a las iteraciones, figura.4.20.

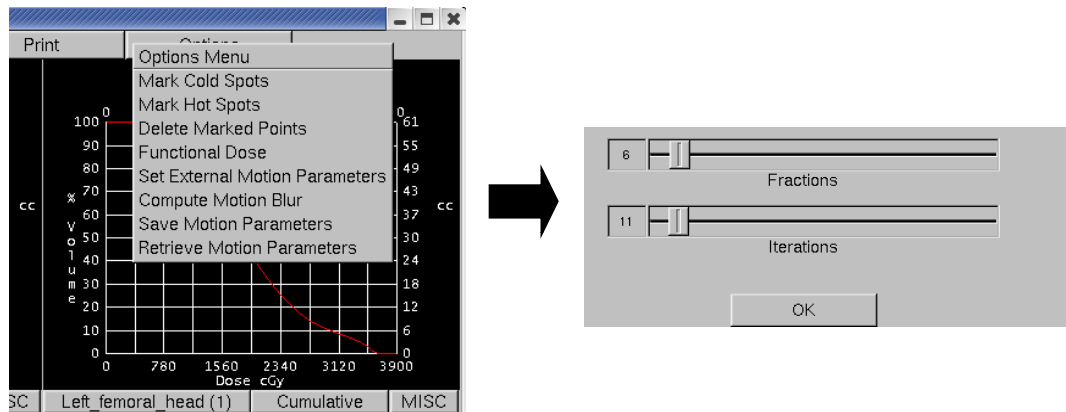


Fig. 4.20. Menú Compute Motion Blur.

Los parámetros seleccionados establecen el límite del intervalo de simulación, siendo cero el valor para el caso de que no se produjera desplazamiento alguno y el valor introducido el máximo desplazamiento. Para la simulación de los desplazamientos se utiliza un generador de números aleatorios de distribución gaussiana basado en las funciones *drand48* y *srand48* de C++ bajo el nombre de una función propia llamada *grand48*. Dicha función utiliza el método de Box-Muller, dicho método se basa en la generación de pares de números aleatorios independientes con una distribución normal a partir de una fuente de números aleatorios uniformemente distribuido [Muller-1958]

4.4. Monte Carlo en PLUNC

El software viene provisto con un paquete de interfaz de Monte Carlo, que permite al usuario manipular la información de manera que se pueda entregar al código de Monte Carlo en un formato apto para su entrada. Puesto que el paquete está diseñado para proporcionar la información de entrada para el cálculo en el formato del código EGS4. [Abella-2014] ha elaborado una serie de algoritmos en código MATLAB de forma que, a partir de dicha información, se cree el archivo de entrada aptp para el código de Monte Carlo MCNP5 y MCNPX¹⁴.

¹⁴ Diferentes versiones del código de Monte Carlo desarrollado por *Los Alamos National Laboratory*.

4.5. Resultados: Verificación de cálculos

Se presentan los resultados obtenidos tras haber caracterizado PLUNC para el acelerador Elekta Precise, instalado en el Hospital Clínico de Valencia, a partir de los datos dosimétricos (rendimientos en profundidad y perfiles) para fotones de 6 MV y 15 MV medidos con una cuba de agua 3D robotizada Scanditronix¹⁵.

En la figura 4.21 se muestra el resultado del modelado de los perfiles¹⁶, donde se comparan el perfil experimental o medido a las profundidades del máximo de dosis (1.4 cm) para una energía de 6MV, 10 cm, 20 cm y 30 cm. Se representan en color rosa el perfil medido frente al perfil calculado por PLUNC en color azul,

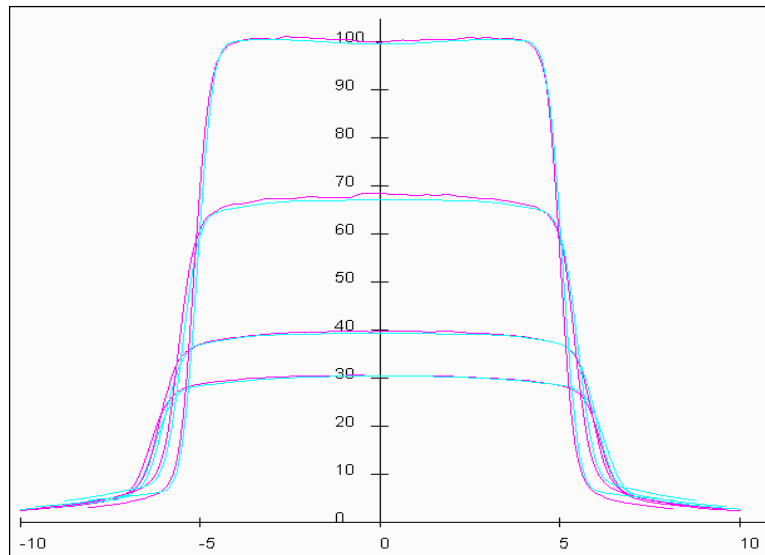


Fig 4.21. Distribuciones de dosis en un eje transversal a diferentes profundidades. Fotones 6 MV, DFS 100 cm, campo de 10cmx10cm

Como se puede comprobar visualmente la diferencia entre la medida experimental y la calculada es mínima.

Por otro lado en la figura 4.22 se compara el rendimiento en profundidad¹⁷ (PDD) medido, en color rosa, frente al calculado en color azul.

¹⁵ Scanditronix RFA300

¹⁶ Representación de la dosis absorbida en el medio, en una sección recta perpendicular al eje del haz.

¹⁷ Distribución de la tasa de dosis absorbida en un medio material (maniquí), a lo largo del eje del haz, expresada en porcentaje respecto del valor máximo

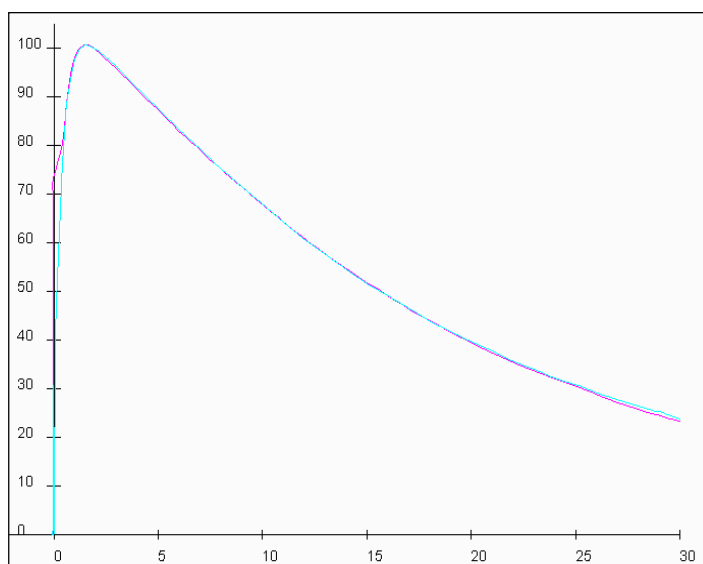


Fig. 4.22. Curvas de porcentaje de dosis en profundidad de un haz de fotones 6 MV. Campo en superficie de 10cmx10cm. DFS 100 cm, profundidad del máximo 1.4 cm.

En este caso la diferencia entre las curvas es incluso menor que la obtenida en los perfiles.

Por otra parte se ha sometido PLUNC a la batería de pruebas propuestas por la ESTRO [Estro-1]. El resultado de dichas pruebas se puede comprobar en la tabla 4.1.

Tabla 4.1. Resultados batería de test ESTRO

	Test	Resultado	Tolerancia
δ_1	Alta dosis/bajo gradiente en el eje.	< 1%	2%
δ_2	Alta dosis/alto gradiente penumbra y región de "build up"	< 1%	2mm o 10 %
δ_3	Alta dosis/bajo gradiente fuera de eje	< 1%	3%
δ_4	Baja dosis/bajo gradiente fuera de campo	< 20 %	30%
RW ₅₀	Ancho de tamaño de campo	< 1mm	2mm

Una vez realizado el comisionado, PLUNC está preparado para su uso. En la figura 4.23, se pueden comparar los entornos de trabajo de los dos planificadores que más utilizaremos en este trabajo, el planificador comercial PCRT3D de Técnicas Radiofísicas y el planificador de código abierto PLUNC. Se puede observar el buen acabado de PLUNC. Hay que destacar que lo realmente sorprendente de PLUNC es su capacidad de cálculo en tiempo real y de manipulación de imágenes, todo esto sin sobrecargar el equipo. Lo que hace que PLUNC tenga una buena sinergia con casi cualquier ordenador.

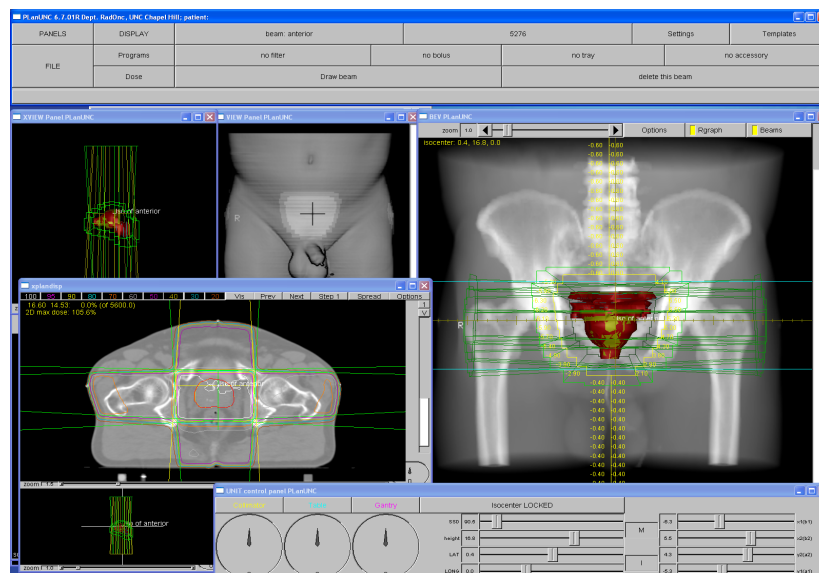
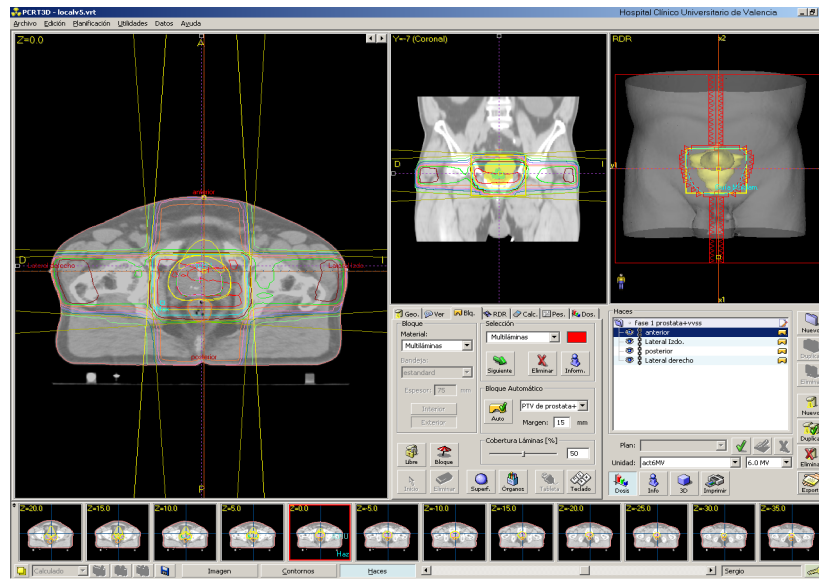


Fig. 4.23. Arriba cálculo con PCRT3D. Abajo cálculo con PLUNC

Una vez comprobado el correcto funcionamiento de PLUNC se procede a la verificación de pacientes. Para ello se utiliza la exportación e importación mediante el estándar DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine, Imagen digital y comunicaciones en medicina) es el estándar de comunicación e intercambio de imágenes médicas desarrollado por ACR (American College of Radiology) y NEMA (National Electrical Manufacturers Association) en 1993 y aceptado como estándar en Europa en 1995.

El contenido de DICOM va más allá de la definición de un formato de fichero para el intercambio de información entre equipos.

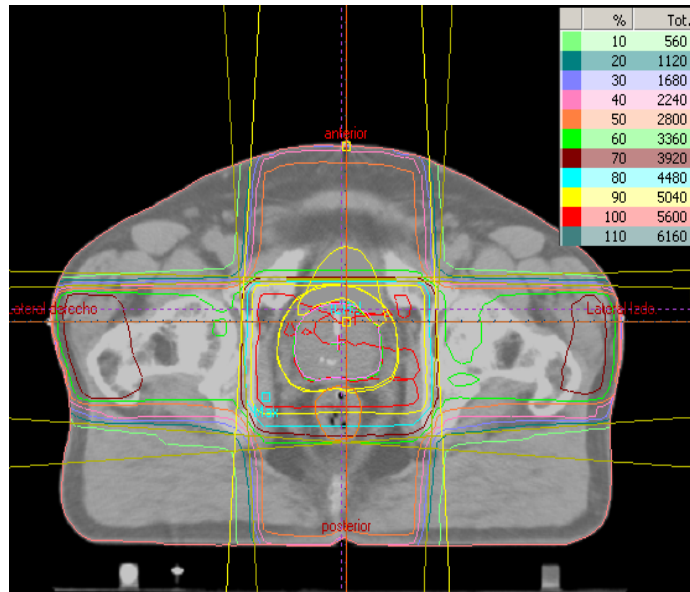
En DICOM se definen:

- Estructuras de datos (formatos) para imágenes médicas e información relacionada (p.e. historial del paciente).
- Servicios de red:
 - Transmisión de imágenes.
 - Acceso remoto a bases de datos de pacientes (PACS, Patient Archiving and Communication Systems).
 - Impresión remota de imágenes.
 - Formatos de almacenamiento e intercambio de medios físicos.
 - Requerimientos de adecuación al estándar de dispositivos y programas informáticos.

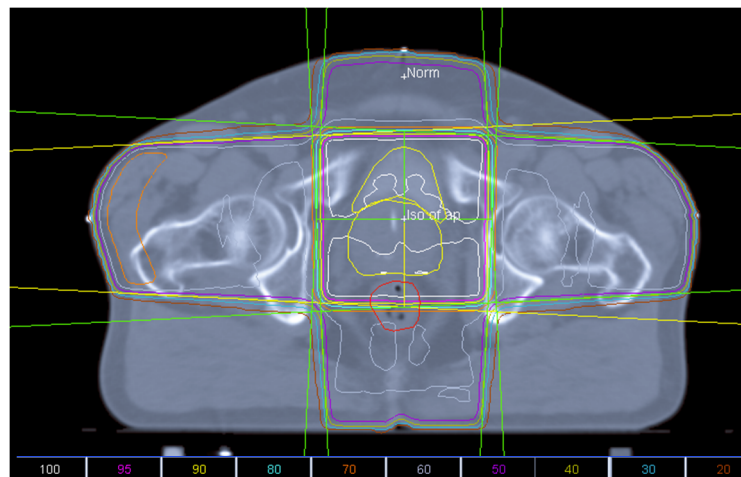
PLUNC es capaz de realizar importaciones y exportaciones de imágenes anatómicas, planes de tratamiento, estructuras, campos irregulares, eTAC bajo el estándar DICOM.

Una vez comprobadas las comunicaciones DICOM se procede a la verificación de pacientes. Se muestra un ejemplo de un cálculo de próstata exportado con PCRT3D a PLUNC normalizado en el isocentro en las siguientes figuras 4.24 y 4.25:

En la figura 4.24 se muestran dos cálculos realizados para un mismo paciente en PCRT3D (fig. 4.24a) y PLUNC(4.24b). Se pueden observar como el nivel y ventana difieren entre ambos y la representación de las isodosis son en diferentes colores. Por otro lado los cálculos difieren ligeramente por las diferencias que existen entre los algoritmos de cálculo.



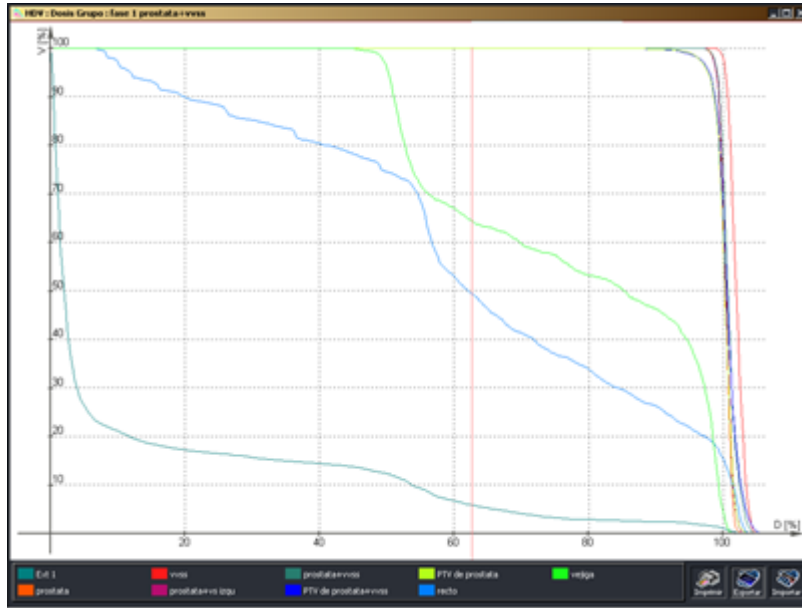
4.24.a) Cálculo con PCRT3D



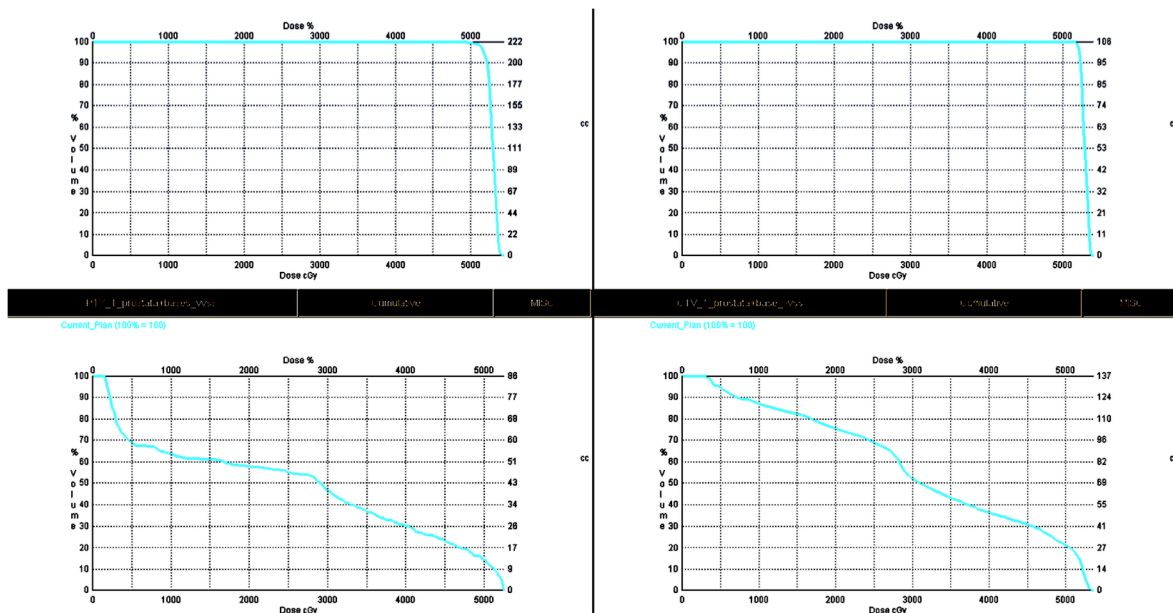
4.24.b) Cálculo con PLUNC

Fig. 4.24. Cálculo de la distribución de dosis con ambos planificadores. a) PCRT3D. b) PLUNC.

En la figura 4.25 se muestra la dosis depositada por volumen en forma de histograma o histogramas dosis-volumen para cada planificador. En el caso del PCRT3D (imagen superior) se muestra el conjunto de los histogramas en una sola ventana, en cambio en PLUNC (imagen inferior) se muestran de forma separada en multiventana.



4.25.a) HDVs con PCRT3D



4.25.b) HDVs con PLUNC

Figura 4.25. Histogramas Dosis-Volumen. a) PCRT3D. b) PLUNC.

Y finalmente los tiempos de tratamiento o unidades monitor¹⁸ (UM) calculados independientemente en cada planificador. Puede observarse que para los campos anterior y posterior los tiempos de tratamiento coinciden y en el caso de los campos laterales la diferencia está por debajo de un uno por ciento, tabla 4.2.

¹⁸ Una UM se suele corresponder con la carga generada en las cámaras de ionización asociada a 1 cGy en unas condiciones estándar de medidas que habitualmente son a la distancia del isocentro, con un campo de 10x10 y a la profundidad del máximo.

Tabla 4.2. Verificación de Tiempos de Tratamiento (UM)

	Anterior	Posterior	Lat D	Lat I
PCRT	61	66	95	91
PLUNC	61	66	94	90
% Error	0	0	1	1

Para una mayor precisión en la verificación, hemos desarrollado una macro de Excel mediante la cual importamos los datos de los histogramas de ambos planificadores y los representamos superponiéndolos en una misma gráfica. Esta verificación es meramente visual y es útil para una comprobación rápida entre las dos curvas, figura 4.26.

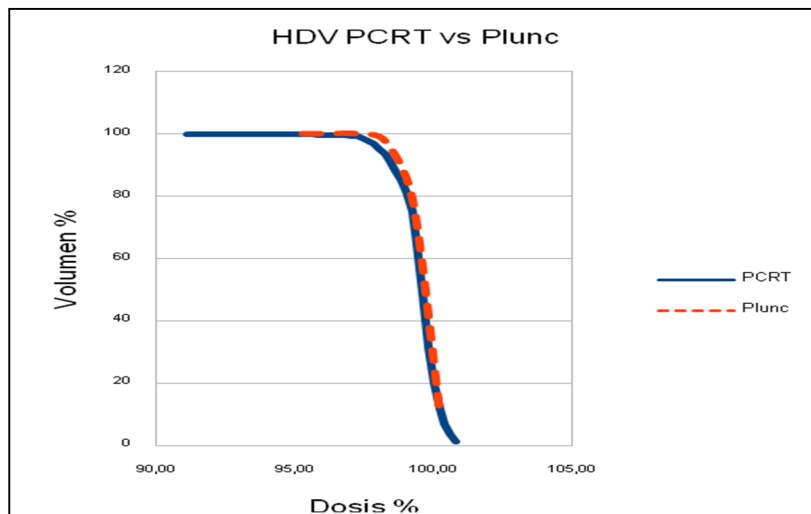


Fig. 4.26. HDV del PTV calculado con ambos planificadores

Como conclusión de este punto se ha puesto de manifiesto una alternativa real como método de verificación integral de cálculo de dosis (distribución y tiempos), el cual permite detectar de forma rutinaria posibles fallos de cálculo, ya que si existe alguna clase de incongruencia entre ambos sistemas (libre y comercial) nos obliga a revisar el cálculo inicial en aspectos que de cualquier otra forma pasarían desapercibidos.

Capítulo 5

CÁLCULO DE DOSIS EN MEDIOS HETEROGÉNEOS. PARALELIZACIÓN MEDIANTE GPU_s

5.1. Introducción

En el presente capítulo se presentan los resultados de diferentes etapas en las que se ha puesto a prueba la validez de PLUNC y se ha demostrado la amplia versatilidad que tiene este software. Inicialmente se procede a la verificación de los cálculos de PLUNC tras realizarse el comisionado necesario para generar la máquina de tratamiento. Los resultados de este trabajo fueron utilizados por [Abella-2014] para validar su trabajo con el cálculo de Monte Carlo realizado mediante MCNP5. Posteriormente se compara el resultado con los cálculos realizados con dos sistemas de planificación comerciales, Iplan de Brainlab y PCRT3D de Técnicas Radiofísicas. Esto resulta interesante ya que Iplan dispone de un módulo de cálculo de Monte Carlo en tiempos clínicos (según fabricante). Como se expone en los resultados la velocidad de cálculo conlleva un elevado rizado en las curvas de isodosis obtenidas, al obtener estos resultados y con la experiencia de los grandes tiempos de cálculo mediante la paralelización de MCNP5 se decide paralelizar el algoritmo de convolución-superposición disponible en PLUNC mediante unidades de procesamiento gráfico o *GPUs* (Graphics Processing Units). Finalmente se exponen los resultados de las variaciones en la dosis absorbida producida por el posicionamiento o *setup* de un paciente tratado de un cáncer de próstata comparada con los obtenidos con el módulo de simulación de movimientos fisiológicos y de posicionamiento disponibles en PLUNC y que abre las puertas a un posible sistema de radioterapia adaptada offline.

5.2. Cálculo de dosis en medios heterogéneos. Comparación entre Monte Carlo y diferentes algoritmos utilizados en los planificadores de estudio.

La presencia de diferencias en la composición de los tejidos respecto de la del agua resulta en variaciones de la distribución de dosis, situación en las que se compromete la veracidad de los algoritmos de cálculo. Este problema se intensifica, especialmente, en situaciones extremas como son las paredes costales en las que tenemos una estrecha banda de tejido y por debajo, un volumen grande de material equivalente a aire (pulmón). Por lo que existe una importante pérdida de equilibrio electrónico, condición clave para que los algoritmos clásicos de cálculo (Cunningham o Pencil Beam) reproduzcan adecuadamente la dosis.

Las planificaciones de paredes costales se realizan en la mayoría de los hospitales con la adición de un poco de bolus¹⁹ en la piel del paciente. A la entrada del haz no hay equilibrio electrónico hasta que no se alcanza la profundidad del máximo, antes de ese punto la dosis crece muy rápidamente en profundidad siendo difícil de medir, establecer y determinar con precisión, ya que pequeñas incertidumbres en la profundidad llevarían grandes variaciones en la dosis (dosis que a su vez está asociada a una incertidumbre considerable y mayor a la que se le atribuiría si nos encontráramos en condiciones de equilibrio electrónico). Si colocamos un bolus de un espesor del orden de magnitud de la profundidad del máximo los cálculos dosimétricos en el interior del paciente se realizarían siempre en condiciones de equilibrio (después del máximo donde hay menor incertidumbre). El propósito de este punto es utilizar el módulo MC para verificar la necesidad real de utilizar el bolus en esta situación y comparar sus resultados con otros algoritmos.

Se ha realizado una planificación de una pared costal delgada tratada con una técnica de dos haces tangenciales abiertos, paralelos y opuestos con una energía de 6MV (fig. 5.1), tomando como paciente para realizar el cálculo un maniquí antropomórfico (Rando) (fig. 5.2), en el que se ha pintado una línea horizontal de color rojo para indicar la altura del isocentro y donde se situará la película.

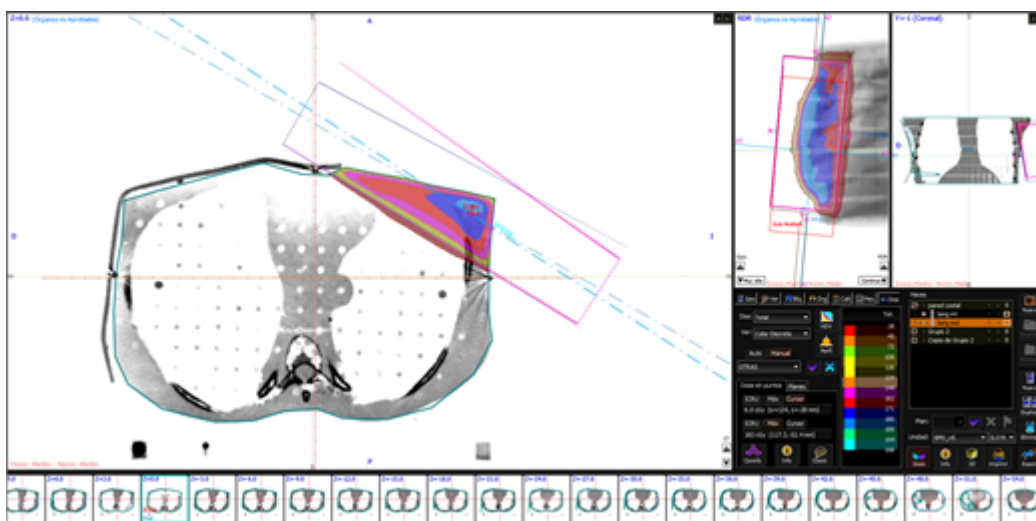


Fig.5.1. Planificación de la pared costal del maniquí antropomórfico realizada en PCRT3d.

¹⁹ Material flexible de densidad equivalente al agua.



Fig.5.2. Maniqui antropomórfico

La pared del pecho tiene dos zonas diferentes, la parte frontal es de 0.5 cm de espesor y la lateral es de 2.0 cm como se puede ver en la figura 5.3.

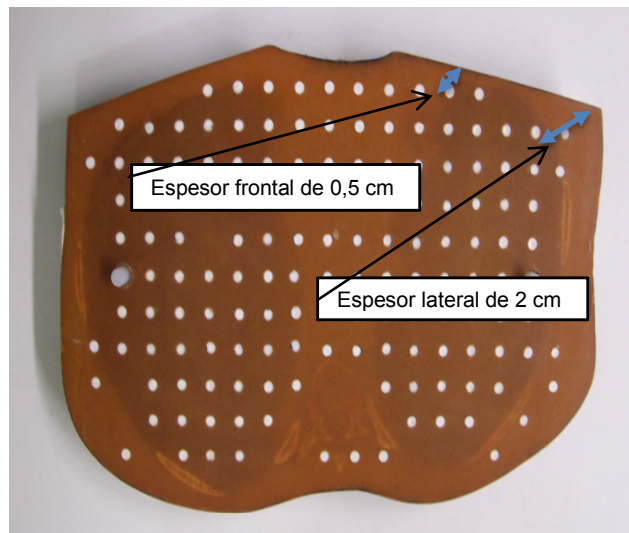


Fig.5.3. Corte axial del maniqui antropomórfico donde se pueden apreciar las diferencias entre el espesor lateral y frontal.

Para poder realizar la comparación se calcula, en primer lugar el plan de tratamiento con los algoritmos que queremos comparar, en este caso, 'Preciso' (versión mejorada de Pencil Beam) y algoritmos 'Convolución-Superposición' de nuestro planificador clínico (v6.0 PCRT) y con los algoritmos Pencil Beam (PB) y Montecarlo (MC) de iPlan²⁰ RT 4.5.

Posteriormente debemos de preparar el maniquí para obtener los datos experimentales del plan calculado. Para ello utilizaremos una hoja de película EDR2²¹, al tratarse de una película

²⁰ Planificador clínico de la casa comercial Brainlab

²¹ Película radiográfica de intervalo de dosis ampliado (EDR) para la supervisión y evaluación de exposiciones a las energías terapéuticas

radiográfica se deberá manipular en un cuarto oscuro. Aprovechando que el maniquí está dividido en láminas de 2 cm de espesor, se recorta la película en el cuarto oscuro con la forma del maniquí y se intercala a nivel del isocentro sin que la densidad de la emulsión afecte la distribución de dosis, para posteriormente ser irradiada en el acelerador lineal, figura 5.4.

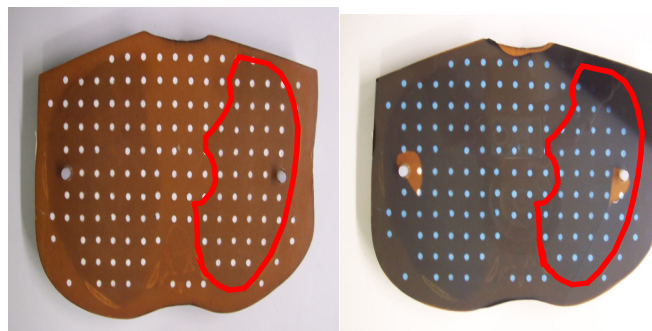


Fig.5.4. Película EDR2 recortada con la forma del maniquí.

En la figura se ha marcado el contorno del pulmón para distinguir la zona con mayor claridad. Una vez irradiado el maniquí, se revela la película y se mide su densidad óptica, cuya correspondencia con la dosis se ha obtenido previamente en el calibrado de la película (el procedimiento de revelado y calibrado de la película se puede consultar en el apéndice I).

La comparación de las distribuciones bidimensionales de dosis requiere de una herramienta matemática que nos permita una comparación cuantitativa de ambas distribuciones. Esa herramienta matemática es la función Gamma definida por [Low-1998].

5.2.1. Función Gamma

La función Gamma permite realizar una comparación simultánea en cada punto de la distribución de dos parámetros, la diferencia de dosis en porcentaje de la dosis de dos puntos y la distancia de aceptación (DTA), pudiendo crear un criterio de pasa-no pasa para las distribuciones.

Los métodos cuantitativos de evaluación comparan directamente los valores de las distribuciones de dosis medida y calculada. [Van DyK-1993] describe los procedimientos de calidad seguidos por los planificadores de tratamientos y subdivide la comparación de las distribuciones de dosis en las regiones de gradientes de dosis alta y baja, cada uno con un criterio de aceptación diferente. En las regiones con bajo gradiente, la dosis se compara directamente. En las regiones con alto gradiente de dosis, un pequeño error espacial en cualquiera de las distribuciones de dosis se traduce en una diferencia significativa entre la dosis medida y la calculada, es decir en las zonas con alto gradiente vamos a tener una mayor discrepancia entre las dos distribuciones.

En la figura 5.5(a) tomada de [Low-1998] podemos observar una representación geométrica bidimensional de la evaluación de los dos criterios empleados en la evaluación de la función Gamma (DTA y diferencia de dosis) donde ΔD_M es el criterio de diferencia de dosis y el criterio de la DTA es Δd_M , donde el estándar clínico [Low-1998], según para fotones es $\Delta D_M = 3\%$ y $\Delta d_M = 3\text{mm}$ (el subíndice M hace referencia al punto medido). En el caso de la técnica de IMRT se recomienda reducir los criterios a $\Delta D_M = 2\%$ y $\Delta d_M = 2\text{mm}$ [ESTRO-1]. En este y en los casos siguientes la evaluación presentada es para un punto singular r_m , ubicado en el origen de coordenadas. Para evaluaciones clínicas la comparación es repetida para todos los puntos medidos. A lo largo de los ejes X e Y representaremos la localización espacial r_c de la distribución calculada relativa al punto medido. El tercer eje (δ) representaremos las diferencias entre las dosis medidas $[D_m(r_m)]$ y calculada $[D_c(r_c)]$. El criterio de la DTA, Δd_M , se representa por un disco en el plano que contiene a los puntos r_c y r_m , con un radio igual a Δd_M .

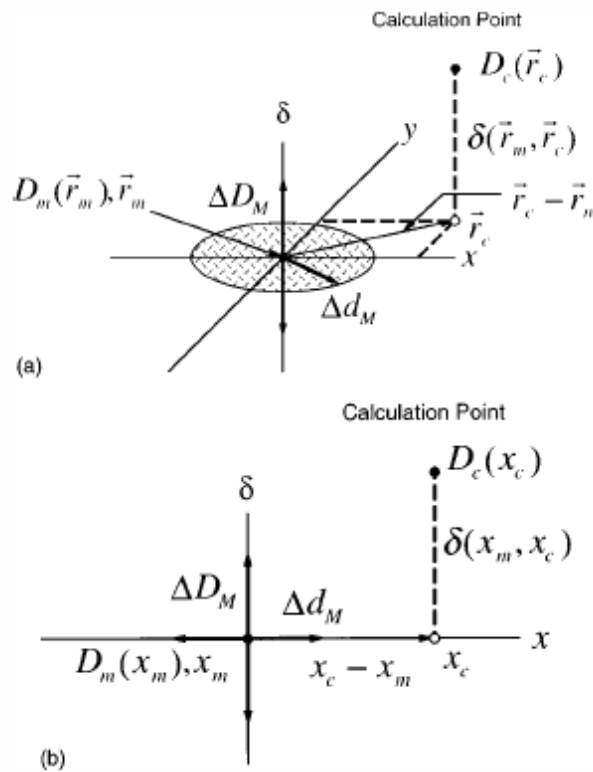


Fig. 5.5. Representación geométrica de los criterios de evaluación de las distribuciones de dosis para diferencia de dosis y DTA. (a) Representación tridimensional. (b) Representación bidimensional. Tomada de [Low et al-1998]

Si la superficie de la distribución calculada $D_c(r_c)$ intersecta el disco, la DTA está dentro del criterio de aceptación establecido para el mismo, y la distribución calculada pasa el test para la DTA en ese punto.

La línea vertical que representa la diferencia de dosis tiene una longitud de $2\Delta D_M$. Si la superficie de la distribución calculada cruza la línea $[|D_c(r_m) - D_m(r_m)| \leq \Delta D_M]$, la distribución

calculada pasa el test de diferencia de dosis en el punto de medida. En la figura 5.5(b) se puede observar un análogo a la Figura 5.5(a) pero en dos dimensiones.

En la Figura 5.6 se muestra una representación del método para determinar un criterio de aceptación que considere las diferencias de dosis y las DTA.

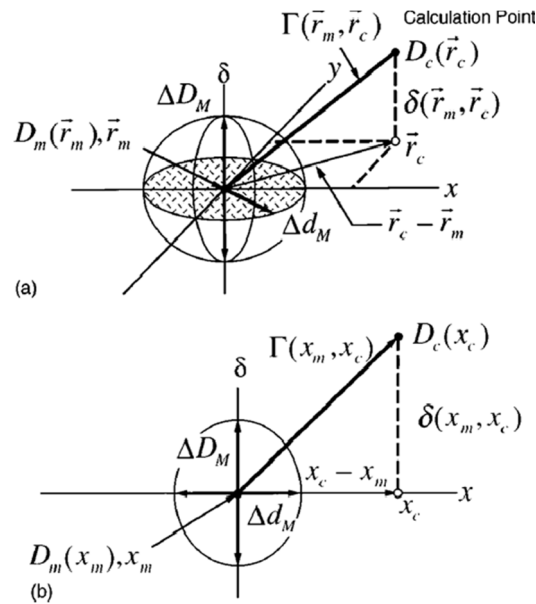


Figura 5.6. Representación geométrica de los criterios de evaluación de las distribuciones de dosis usando una combinación elipsoidal de la diferencia de dosis y la DTA. (a) Representación tridimensional. (b) Representación bidimensional. Tomada de [Low-1998]

La superficie que se elige para representar el criterio de aceptación es un elipsoide cuya ecuación es

$$1 = \sqrt{\frac{r^2(r_m, r)}{\Delta d_M^2} + \frac{\delta^2(r_m, r)}{\Delta D_M^2}} \quad (5.1)$$

Donde

$$r(r_m, r) = |r - r_m| \quad (5.2)$$

Y

$$\delta(r_m, r) = D(r) - D_m(r_m) \quad (5.3)$$

Es la diferencia de dosis en el punto r_m .

Si alguna parte de superficie definida por $D_c(r_c)$ intersecta el elipsoide definido por la ecuación (5.1), el cálculo pasa el test para r_m .

Definir los criterios de aceptación no solo a lo largo del eje δ y el plano $r_c - r_m$ permite una comparación más general entre las distribuciones medidas y calculadas, que los métodos tradicionales.

La cantidad de la derecha de la ecuación (5.1) puede ser utilizada para identificar un índice de calidad y en cada punto, en la evaluación del plano $r_c - r_m$ para el punto medido r_m ,

$$\gamma(r_m) = \min\{\Gamma(r_m, r_c)\} \forall \{r_c\} \quad (5.4)$$

Donde

$$\Gamma(r_m, r_c) = \sqrt{\frac{r^2(r_m, r_c)}{\Delta d_M^2} + \frac{\delta^2(r_m, r_c)}{\Delta D_M^2}} \quad (5.5)$$

$$r(r_m, r_c) = |r_c - r_m| \quad (5.6)$$

Y

$$\delta(r_m, r_c) = D_c(r_c) - D_m(r_m) \quad (5.7)$$

Es la diferencia entre los valores de la dosis en la distribución calculada y medida, respectivamente.

Por lo tanto podemos escribir los criterios de pasa-no pasa como:

$$\gamma(r_m) \leq 1 \text{ El cálculo pasa}$$

$$\gamma(r_m) > 1 \text{ El cálculo falla}$$

Una característica importante de este método es que en la evaluación final de la calidad de la distribución de dosis el valor de $\gamma(r_m)$ se puede mostrar en una distribución de iso- γ . Las regiones donde $\gamma(r_m)$ es mayor que la unidad, podrán ser apreciadas visualmente, por comparación con los puntos vecinos.

5.2.2.DoseLab

DoseLab es un conjunto de programas de software de libre distribución, hasta la versión 4.11. para la comparación cuantitativa de las distribuciones de dosis medidas experimentalmente y obtenidas con un planificador.

Este programa es capaz de leer imágenes en multitud de formatos siendo los más comunes:

- Imágenes TIF (*.tif, *.tiff)
- Archivos de comparaciones previas con DoseLab (*.mat)

Así mismo, puede leer ficheros DICOM y diversos ficheros procedentes de los diferentes planificadores.

DoseLab lee dos imágenes en cualquiera de los formatos mencionados anteriormente, una representa la distribución de dosis medida experimentalmente, y la otra la distribución de dosis calcula con el planificador. Realiza comparaciones cuantitativas, las cuales se emplean por los radiofísicos para comprobar que el tratamiento entregado coincide la prescripción prevista.

También cambia el tamaño, normaliza y alinea geoméricamente las imágenes de entrada, para posteriormente mostrarlas en una variedad de formatos. El programa permite mostrar la información de los perfiles, así como exportar estos datos en un fichero *.csv (texto delimitados por comas) para su posterior estudio en un programa externo.

Otra de las características del programa es que nos permite convertir los valores de densidad óptica (DO) obtenidos de una película digitalizada y representados en una escala de grises en dosis, mediante el uso de un fichero de calibración, el cual será diferente para cada experimento.

DoseLab obtiene las imágenes de: diferencias de dosis absolutas entre ambas distribuciones, la diferencia de dosis relativa entre las dos distribuciones, *distance to agreement* (DTA), el índice gamma de las imágenes y los valores del test de acuerdo normalizado (NAT).

El programa nos permite la recolección y el posterior almacenamiento de toda la información del paciente, así como los datos generados de la comparación de las distribuciones, para posteriormente ser exportados a un archivo de texto y ser procesados por programas externos.

Una de las ventajas de este programa es la interfaz que tiene, intuitiva y a la vez muy potente, tal y como se puede ver en la Figura 5.6.

Está escrito en lenguaje de programación MATLAB y es fácilmente extensible a aplicaciones más generales en física de radiaciones. Se distribuye como software gratuito de código abierto sin ninguna garantía de idoneidad, es decir, no se puede emplear con fines clínicos, su uso va más dirigido hacia proyectos de investigación. A su vez al tener el código abierto permite al usuario la modificación de ciertos parámetros, a fin de adecuarlo más a sus necesidades diarias en la investigación.

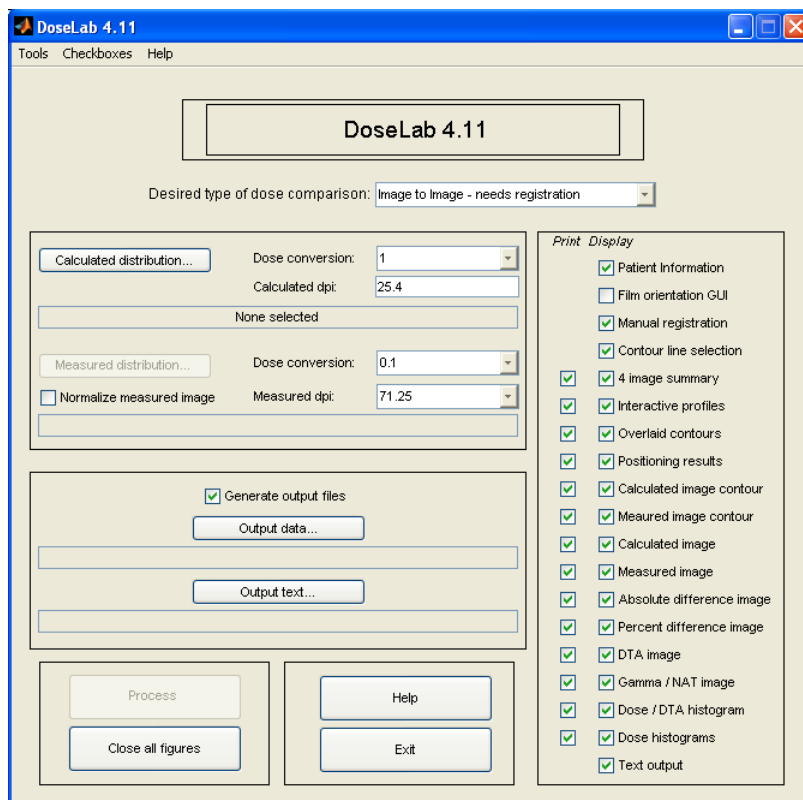


Fig. 5.6. Entorno gráfico del programa DoseLab

La principal ventaja de este programa es la multitud de formatos soportados, así como la múltiple información que nos permite obtener, entre los que cabe destacar: la función gamma, curvas de isodosis de ambas distribuciones, DTA, perfiles.

Además el programa nos permite realizar tanto dosimetría absoluta, como dosimetría relativa, sin más que seleccionar la opción *Normalize measured image*.

5.2.3. Comparaciones entre las distintas medidas

En la imagen 5.7 se muestra la distribución de dosis resultante del cálculo realizado con el planificador clínico PCRT3D y que se comparará con los resultados de los algoritmos del planificador clínico Iplan.

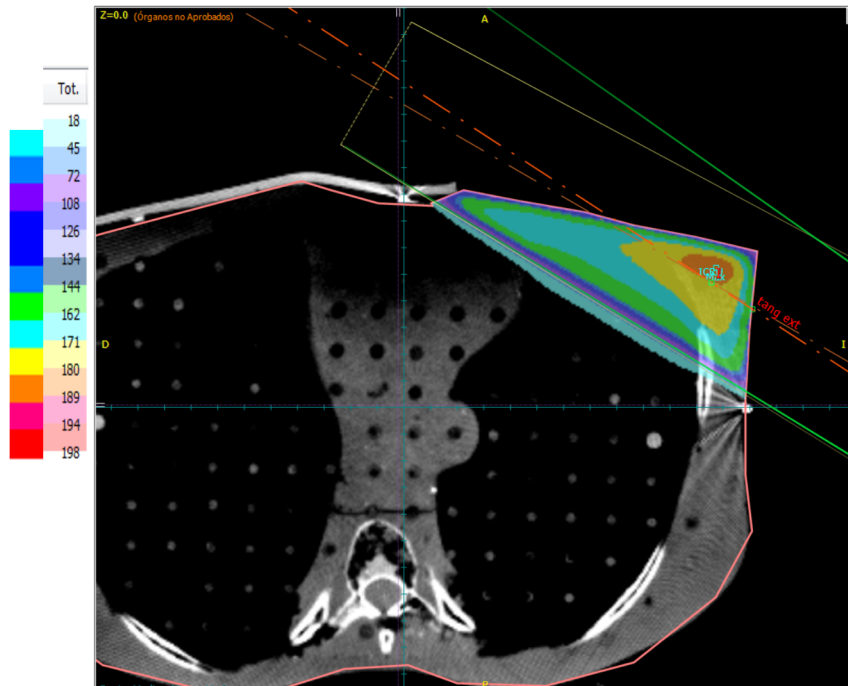
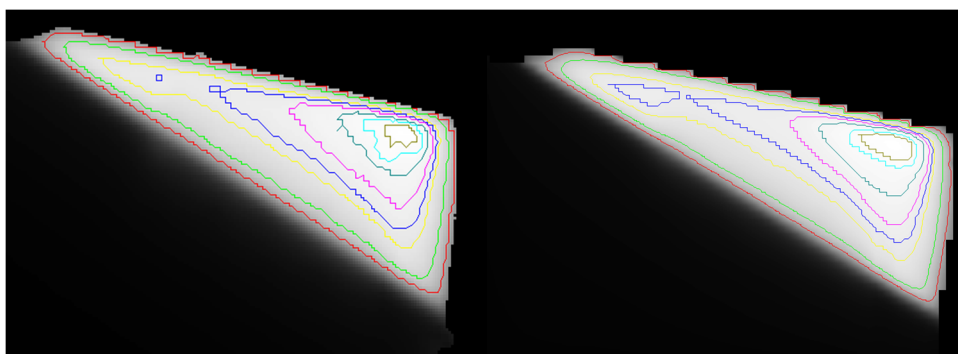


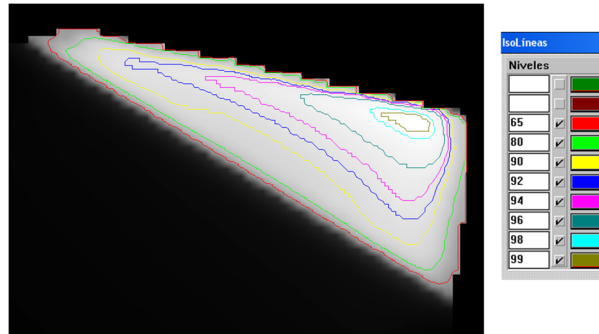
Fig. 5.7. Captura de pantalla de la planificación del haz tangencial utilizado para el cálculo de en PCRT3D.

En la figura 5.8 se muestran las isolíneas del mismo corte de la pared costal del maniquí, calculadas con los diferentes algoritmos y medidas mediante el programa ATW [Díez, 2001]. Se puede observar las diferencias entre los diferentes algoritmos, siendo la menor diferencia entre ellas, el resultado del cálculo de Monte Carlo de Iplan (figura 5.8a) y el de convolución-superposición (figura 5.8b), hay que mencionar que los algoritmos de convolución-superposición basados en núcleos puntuales presentan una precisión de cálculo similar a los códigos de Monte Carlo [Lydon-1998], [Miften-2000]. No obstante esta comparación es meramente visual y es necesario realizar un análisis en mayor profundidad.



a) Isolíneas calculadas con algoritmo Monte Carlo de Iplan.

b) Isolíneas calculadas con algoritmo de Convolución-Superposición de PCRT3d.



c) Isolíneas calculadas con algoritmo Preciso de PCRT3d.

Figura 5.8. Isolíneas obtenidas con los diferentes algoritmos de cálculo y medidas con el software ATW de [Díez, 2001]

Para realiza un análisis de los resultados más cuantitativo al comparar las distribuciones de dosis obtenidas, se muestran las imágenes de la evaluación de la función gamma para cada una de las comparaciones, figuras 5.9, 5.10, 5.11 y 5.12, de los diferentes algoritmos y película radiográfica.

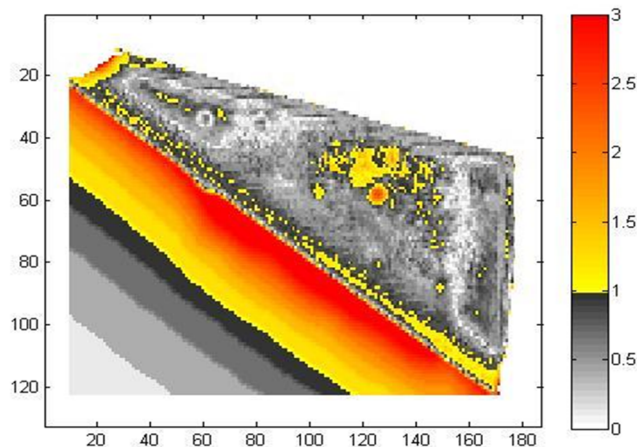


Fig.5.9. Mapa de función gamma de MC vs film

Para el cálculo de dosis en radioterapia se han desarrollado diversos códigos de Monte Carlo y actualmente están reconocidos como la manera más exacta de conocer la dosis en un paciente, dado que utilizan distribuciones de probabilidad muy cercanas a la naturaleza del problema y que las aproximaciones que realiza son pocas. Dicho esto si no el 100% de los puntos pasa el criterio gamma, se debe a errores experimentales, de muestreo, que suponen un límite a la precisión de la comparación.

Los resultados obtenidos en la comparación con la película radiográfica (fig. 5.9) demuestran que es un medio de verificación válido, ya que los resultados de la función Gamma obtenidos en la comparación Película vs MC muestran un buen acuerdo tanto para bandas de tejido delgado (0.5cm) y grueso (2.0cm), cumpliendo el 97% de los puntos estudiados en la zona delgada con el criterio de 3mm/3% y con un 95% de los puntos de la zona de mayor espesor que

pasan este criterio. El criterio para decir si un pixel pasa o no pasa la comparación es que el valor de la función Gamma en dicho pixel sea inferior a uno, si nos fijamos en la Figura 5.9, la escala de colores se ha ajustado a este hecho, ya que los pixeles cuya función Gamma es inferior a uno están pintados empleando una escala de grises, siendo estos los puntos que pasarían la comparación, por el contrario, los pixeles con un valor de la función Gamma superior a uno se pintan en amarillo, cambiando la gradación en conforme el valor de la función Gamma va creciendo.

En el caso de la comparación entre MC vs Superposición (figura 5.10) también se obtiene un buen resultado con más del 98% en todos los puntos con un criterio de 2mm/2%.

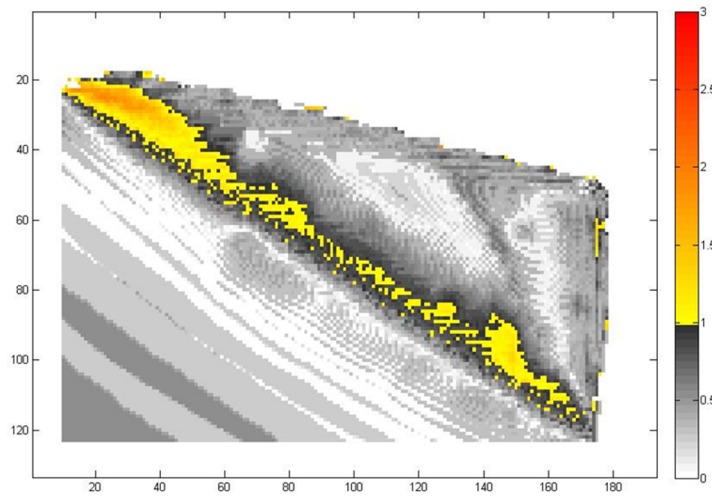


Fig.5.10. Mapa de función gamma de MC vs Superposición

La comparación entre MC vs PB (figura 5.11) muestra que sólo el 75,2% de los puntos tienen una gamma <1 en el área delgada y el 71,6% de los puntos tienen una gamma <1, para la banda de tejido grueso.

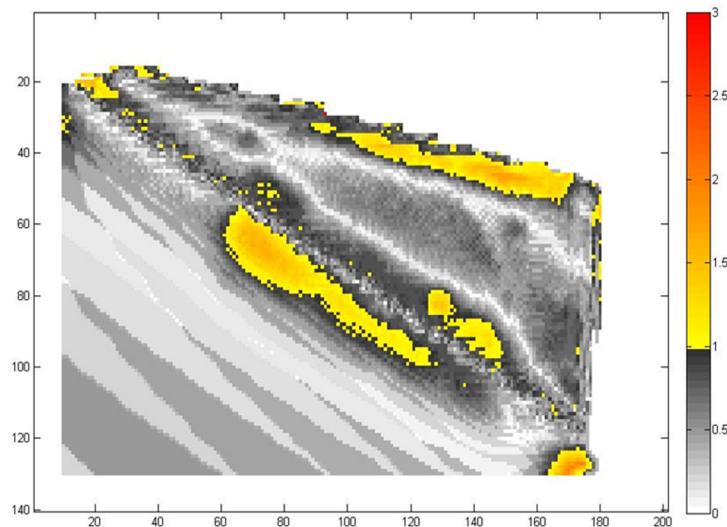


Fig.5.11. Mapa de función gamma de MC vs Pencil Beam

Por otro lado la comparación MC vs Preciso (fig. 5.12) cumple con un 97,6% puntos con el mismo criterio, que Superposición, de 2mm/2% en la zona de gruesa, aunque sólo el 69,7% de los puntos de paso de la prueba en la banda delgada.

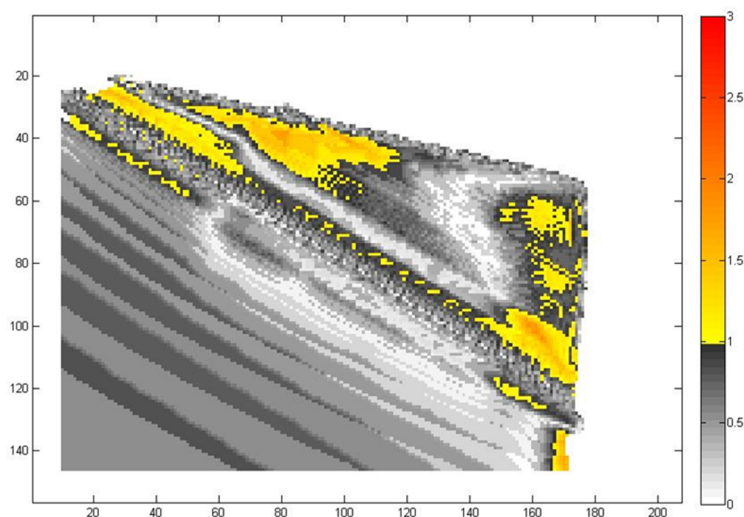


Fig.5.12. Mapa de función gamma de MC vs Preciso

Es decir podemos observar que MC y Superposición, figura 5.10, reproducen con bastante precisión la distribución de dosis de la pared torácica delgada. En cambio con PB o Precise, figuras 5.11 y 5.12, no tienen un resultado tan bueno cuando las correcciones con heterogeneidades cobran importancia. Esto implica que se ha de tener un cuidado especial en este tipo de tratamiento cuando los cálculos se realizan con PB o Precise

Como se ha demostrado anteriormente Monte Carlo es el cálculo que de forma más veraz representa la dosis depositada en el paciente, su contrapartida son los grandes tiempos de cálculo que conlleva realizar los cálculos con el número de partículas suficiente para tener una buen resultado de cálculo.

En las figuras 5.13 y 5.14 se comparan los resultados de los cálculos efectuados por un campo de 10cm x10cm en un maniquí de agua con el algoritmo de Monte Carlo de lplan con diferentes varianzas medias²² en % (σ).

²² Este parámetro estima el número de historias necesarias para obtener esa varianza por haz en tanto por ciento de la dosis máxima de ese haz.

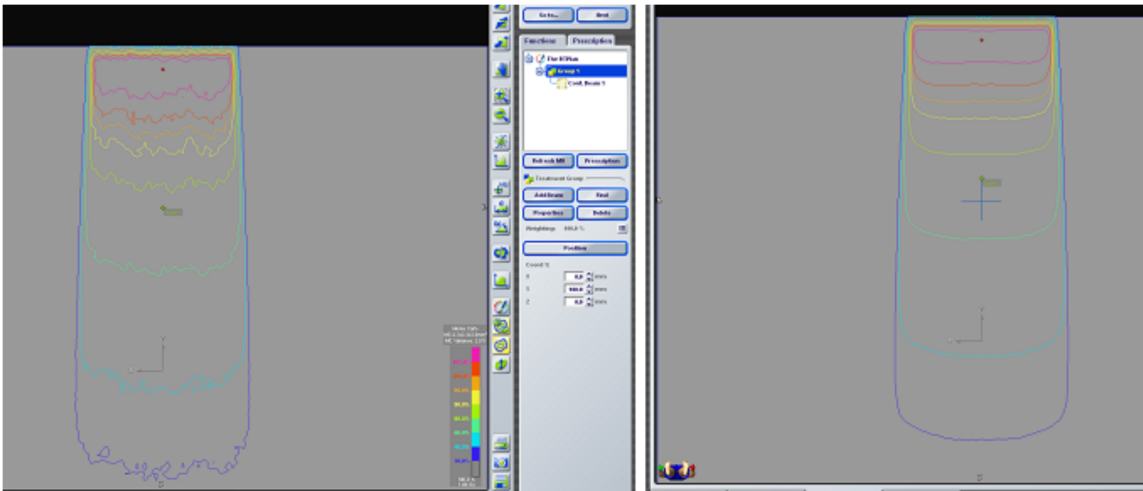


Fig.5.13. Campo de 10cm x 10cm calculado con una $\sigma= 2,0\%$ para la imagen de la izquierda y $\sigma= 0,2\%$ para la de la derecha.

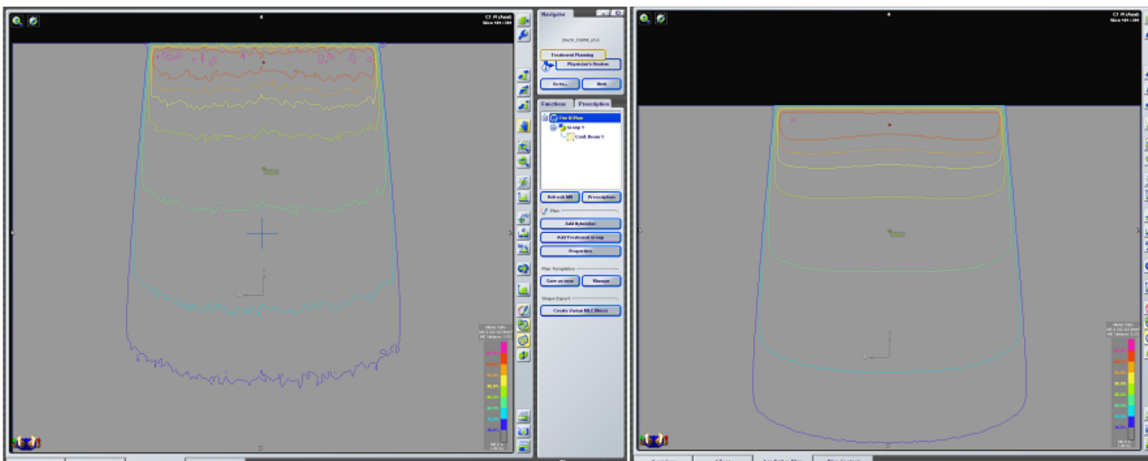


Fig.5.14 Campo de 20cm x 20cm calculado con una $\sigma= 1,5\%$ para la imagen de la izquierda y $\sigma= 0,2\%$ para la de la derecha.

Los resultados mostrados en las figuras 5.13 y 5.14, muestran la relación entre el ruido y la pobre estadística que acompaña una alta σ . Una alta σ implica un menor número de historias para obtener la varianza deseada, con el consiguiente aumento del rizado en las curvas de isodosis.

Por otro lado también se ha analizado el tiempo de cálculo de MC y su relación con la varianza media (σ) y el tamaño de campo escogido para su realización, tabla 5.1.

Tabla.5.1. Tiempos de cálculo estimados y medidos, obtenidos al variar la varianza media y los tamaños de campo.

Tiempo estimado (min)	Tamaño de campo (cm)		
σ	20x20	10x10	3x3
0,2%	844,17	206,02	21,23
0,5%	136,57	31,44	3,04
1,0%	33,14	8,00	0,47
2%	8,33	2,00	0,08

Tiempo medido (min)	Tamaño de campo (cm)		
σ	20x20	10x10	3x3
0,2%	838,10	201,21	20,20
0,5%	129,00	30,31	3,28
1,0%	33,22	7,55	0,55
2%	8,27	2,09	0,18

Como podemos observar en la tabla 5.1 los resultados del cálculo realizado mediante MC ($\sigma=2,0\%$) arroja tiempos de proceso muy pequeños, siendo estos de 0,18 min y 8,27 min para campos de 3cm x 3cm y 20cm x 20cm, respectivamente. El precio que se paga para poder obtener tiempos de cálculo prácticos en el ámbito hospitalario reside en el ruido que una alta σ implica en los perfiles, como se pueden observar en las figuras 5.13 y 5.14. Para lograr un resultado refinado se redujo la σ a 0,2%, obteniendo un cálculo con mucho menor ruido pero con la contrapartida del aumento de los tiempos de cálculo, disparándose a 20,2 min para el campo de 3cm x 3cm y 838,1 min para el de 20cm x 20cm.

Una solución de compromiso entre la duración del tiempo de cálculo y el ruido asociado a la σ seleccionada, es la de usar grupos de campos de forma que las zonas superpuestas contribuyen a aumentar la estadística para que la σ_{total} aporte el beneficio ruido menor. Esto implica que este algoritmo de cálculo de Monte Carlo en tiempo real sea más práctico para tratamientos de radiocirugía para los que se utilizan campos pequeños en lugar de tratamientos convencionales donde se utilizan tamaños de campo mayores.

5.3.Paralelización de PLUNC mediante GPUs

Los resultados obtenidos anteriormente demuestran la necesidad de utilizar varianzas bajas para obtener resultados aceptables y tiempos de cálculo clínico aceptables. Es indudable que los cálculos con Montecarlo (MC) son el paradigma del cálculo preciso, aunque en contra tienen la necesidad de utilizar grandes tiempos de cálculo e implican el uso de plataformas informáticas caras y complejas para su utilización.

Como se ha demostrado en el punto anterior, para tiempos de cálculo aceptables y clínicamente prácticos realizados con MC en tiempo real, se obtienen resultados poco precisos.

Si se disminuye la varianza, los resultados son mejores pero el tiempo de cálculo es mucho más alto, dejando de ser en tiempo real.

Dado el interés y el beneficio asociado que supone poder realizar cálculos MC en tiempo real, es interesante desarrollar sistemas de disminución de tiempos de cálculo basados, bien en optimización de código y/o paralelización. En este trabajo se ha desarrollado y comprobado, en colaboración con el *Departamento de Sistemas Informáticos de la ESII de la Universidad de Castilla-La Mancha en Albacete*, unas subrutinas de paralelización mediante arquitecturas de unidades de procesos gráficos (GPUs) para aplicarlas a cálculos con algoritmos estándar de código conocido. La experiencia adquirida al realizar estas pruebas será aplicable igualmente a los cálculos de MC en radioterapia externa si se dispone del código.

Para ello se ha tomado como condiciones de cálculo un acelerador Elekta Precise de 6MV con un campo de 10cm x 10cm normalizado a una profundidad de 5 cm y una DFS 90 cm. Los cálculos fueron realizados con un Intel Xeon @ 2.66Ghz con 3Gb de RAM. Los algoritmos de paralelización se han desarrollado en un Intel Core 2 Quad Q9300 @ 2.5 Hz con 2Gb de RAM. La tarjeta gráfica utilizada ha sido una NVIDIA GEFORCE GTX285/1Gb.

El hecho de utilizar una tarjeta gráfica determinada reside en la posibilidad de utilizar la arquitectura cálculo paralelo CUDA inventada por NVIDIA. Esta arquitectura aprovecha la gran potencia de la GPU (unidad de procesamiento gráfico) para proporcionar un incremento extraordinario del rendimiento del sistema.

El procesamiento paralelo con CUDA se basa en pasar de realizar el “procesamiento central” en la CPU a realizar “coprocesamiento” repartido entre la CPU y la GPU. Proporcionando unas cuantas extensiones de C y C++ que permiten implementar el paralelismo en el procesamiento de tareas y datos con diferentes niveles de granularidad. El programador puede expresar ese paralelismo mediante diferentes lenguajes de alto nivel como C, C++ y Fortran o mediante estándares abiertos como las directivas de OpenACC.

La paralelización se ha podido llevar a cabo porque el algoritmo de Convolución/Superposición es fácilmente paralelizable ya que los puntos de cálculo son independientes. La paralelización se ha implementado en el sistema de planificación PLUNC (University of North Carolina) ya que al tratarse de un código abierto, da acceso a las fuentes para poder realizar las modificaciones necesarias para llevar a cabo la paralelización del algoritmo.

Estas unidades de procesos gráficos se han utilizado habitualmente para aplicaciones interactivas y de alto rendimiento. Estas aplicaciones deben de tener procesos paralelizables y con gran carga de computación para obtener un buen rendimiento. Los sistemas de planificación de radioterapia son perfectos para estos objetivos.

En la figura 5.14 se representan las variaciones de los tiempos de cálculo expuestos en la tabla 5.1, en función de la variancia media en % para diferentes tamaños de campo. Se puede observar como al ir aumentando σ el tiempo de cálculo se reduce. De la misma forma que con campos pequeños, al reducir el volumen de cálculo el tiempo también se reduce.

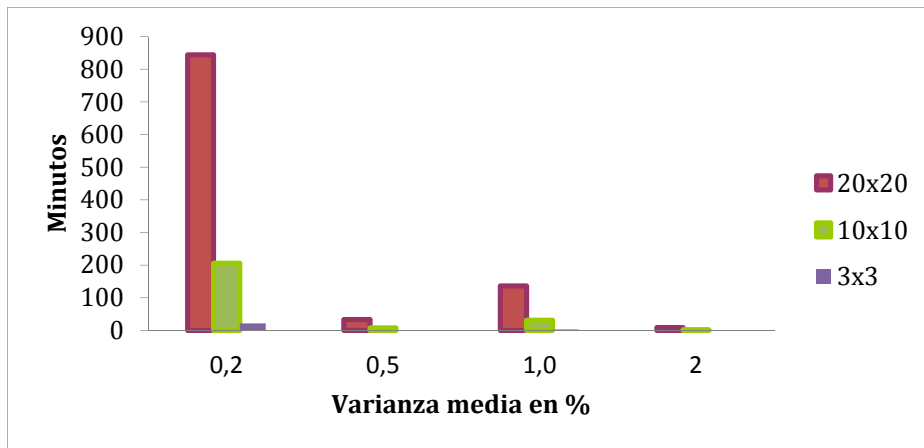


Fig.5.14. Representación σ de la relación entre el valor de σ con el tiempo de cálculo para diferentes tamaños de campo en cm^2

Para poder mejorar estos resultados y aproximarlos a las distribuciones de dosis obtenidas mediante el algoritmo de cálculo Pencil Beam, es necesario aumentar la estadística con el consecuente aumento en el tiempo de cálculo, hay que remarcar que los resultados de cálculo de Pencil Beam son exactos en medios homogéneos y extensos y que los cálculos se han efectuado en un maniquí homogéneo y extenso dibujado en el planificador, para poder realizar la de los resultados de cálculo.

Tras disminuir σ a un 0.2% el tiempo de cálculo, de un haz de un tamaño de campo de 10cmX10cm ha pasado de durar 2 minutos ($\sigma = 2\%$) a durar 190.32 minutos. Como ya se comentó en el punto anterior, este aumento del tiempo de cálculo lo hace incompatible con las necesidades clínicas. Por otro lado la ventaja del método de MC (tiempo real), está en que no se añaden errores introducidos por algoritmos y lo hace altamente deseable, incluso aunque se obtengan tiempos elevados de cálculo.

En la figura 5.15 se puede observar el aumento del ruido de las curvas de isodosis al aumentar la σ utilizada para los cálculos de MC.

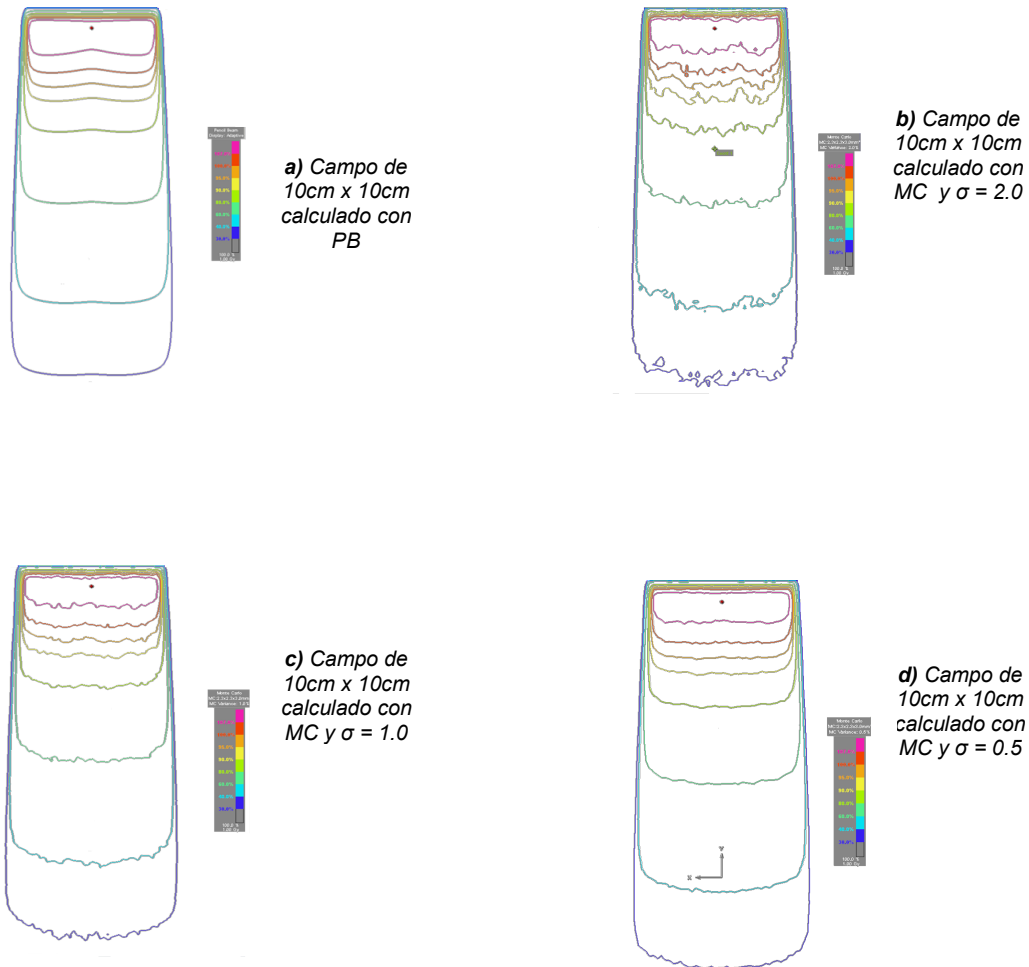


Fig. 5.15. Comparación de las distribuciones de dosis obtenidas para de un campo antero-posterior de 10cm x 10cm calculado con PB y MC con diferentes σ .

Los aumentos de tiempo de cálculo al aumentar la σ nos hace plantear la posibilidad de realizar cálculos de Monte Carlo mediante paralelización con GPUS. Al no tener acceso al código comercial de Iplan, se decide paralelizar otro algoritmo de cálculo, Convolución-Superposición, disponible y accesible en PLUNC.

En la tabla 5.2 se muestran los resultados de la variación en los tiempos de cálculo al paralelizar el algoritmo.

Tabla 5.2: *Tiempo de cálculo secuencial VS cálculo Paralelo y Factor de Ganancia obtenido.*

Tiempo Versión Secuencial	1550 milisegundos
Tiempo Versión Paralela	50 milisegundos
Factor de Ganancia	39 X

Como resultados de este punto se han implementado cálculos por paralelización mediante GPUs en algoritmos pesados como convolución/superposición. Se ha reducido el tiempo de cálculo de 1,55 segundos (cálculo secuencial) a 0,05 segundos (cálculo paralelo), tabla 5.3. Resultando tiempos de cálculo 39 x veces más rápidos comparados con cálculos normales para un tamaño de rejilla de 0.5 mm. Estos resultados nos hacen pensar que este tipo de paralelización puede aplicarse para obtener cálculos precisos con MC en tiempo real sin la necesidad de complicados y caros clusters de ordenadores e inaccesibles en entornos hospitalarios según experiencia propia.

Capítulo 6

ANALISIS DE LAS INCERTIDUMBRES ASOCIADAS AL POSICIONAMIENTO Y AL MOVIMIENTO DE LA PRÓSTATA

6.1. Introducción

Entre los errores e incertidumbres que podemos encontrar en radioterapia, hay que hacer mención especial a la combinación existente entre los movimientos internos del paciente (debidos generalmente a la respiración u estado de llenado de diversas estructuras), externos (movimiento del paciente durante las sesiones de tratamiento) y las discrepancias diarias entre el posicionamiento óptimo e ideal en el que está planificado el paciente y de cómo se coloca en máquina en cada sesión.

Esta circunstancia se ilustra con un tratamiento de próstata, con la intención de definir una sistemática utilizable en la rutina diaria para tener en cuenta estos factores.

6.2. Repercusión de las incertidumbres debidas al posicionamiento y a los movimientos fisiológicos. Aplicación a tratamientos de próstata.

Se trata de un paciente de 72 años con Cáncer de próstata. En el servicio de urología le insertan, en la próstata, 4 semillas de oro de forma que sean bien visibles radiológicamente e indiquen la correcta posición de la próstata respecto a estructuras anatómicas fijas y reconocibles (hueso).

Se realiza TAC de planificación (Helicoidal Aquilion LB. (Toshiba)), tras un lapso de 20 días desde la implantación de las semillas.

El plan de RT. Externa consta de una primera fase en la que se irradian la próstata y las vesículas seminales hasta dosis total 50Gy, seguida de una irradiando solo la próstata con una dosis de 26Gy adicionales, con un fraccionamiento diario en ambos casos de 200cGy.

Con el fin de poder ajustar el posicionamiento diario y controlar si es necesaria la recolocación, se midió diariamente, previamente al tratamiento, mediante el sistema de imagen portal del acelerador la posición de las semillas y el desplazamiento anatómico basado en referencias óseas, anotándose los resultados y las diferencias entre ellos.

Para estudiar la repercusión de los desplazamientos registrados, se simuló el desplazamiento de la próstata tomándola como isocentro y desplazándola a las coordenadas de interés, para posteriormente recalcular la planificación en PRT3D y así evaluar la repercusión de

las variaciones en la posición de la próstata mediante los histogramas dosis-volumen de los órganos de riesgo respecto de la planificación original.

En la figura 6.1, se representan las variaciones en los histogramas dosis-volumen obtenidos de la comparación entre el tratamiento inicial y el calculado considerando los desplazamientos de las semillas. Siendo el resultado de una diferencia de un 1% en recto y de un 2% en vejiga.

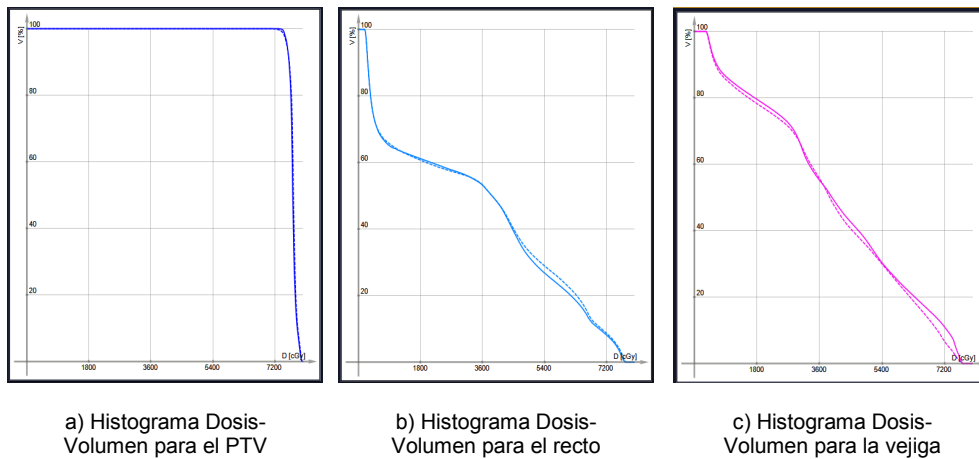


Fig. 6.1. Histogramas Dosis Volumen representados en línea discontinua, tras incluir en PCRT3D los desplazamientos de las semillas respecto de las referencias anatómicas. La línea continua representa el tratamiento sin incluir los desplazamientos

En el caso de que las reducciones de margen hubieran sido definidas utilizando radioterapia guiada por la imagen, el margen²³ aplicado al PTV, se habría reducido de 8mm a 5mm con la correspondiente disminución del volumen irradiado de vejiga y recto como puede evaluarse en la figura 6.2 a través de los correspondientes HDVs.

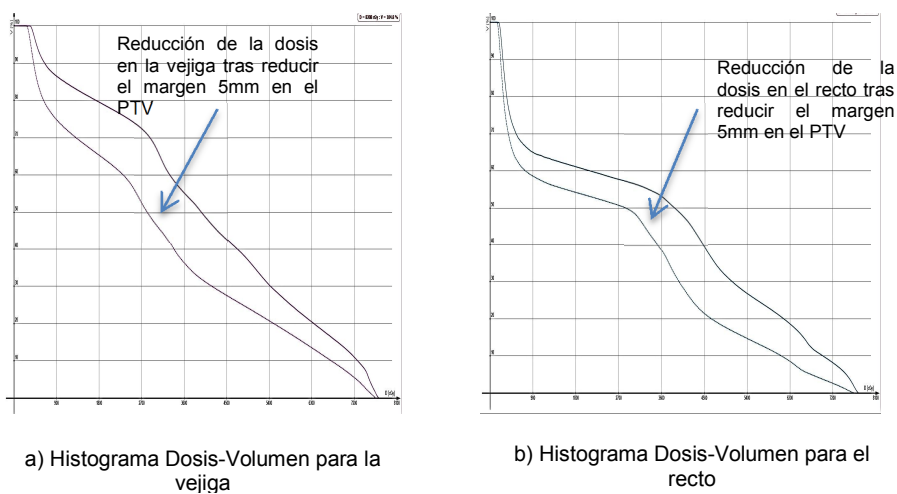


Fig. 6.2. Histogramas Dosis Volumen tras reducir el margen del PTV en 5

²³ Se aplica un margen de seguridad para compensar los movimientos fisiológicos que modifiquen la posición de la próstata respecto la posición de planificación y asegurar de esta forma que reciba la dosis de radiación prescrita

Los resultados nos llevan a la esperada conclusión de que se pueden reducir volúmenes en planificación mediante radioterapia guiada por imagen con mayor seguridad en los márgenes PTVs que en planificación convencional²⁴, lo cual permitiría que los HDVs obtenidos cumplieran con mejor calidad las restricciones referenciadas en las tablas Quantec²⁵ [Quantec, 2010].

Estos resultados ponen de manifiesto el beneficio teórico en la reducción de los volúmenes de irradiación y por tanto una posible reducción de toxicidad en vejiga y recto. Beneficio que se obtendría tras realizar un estudio de las variaciones de posicionamiento y fisiológicas en función de la instalación.

En el siguiente punto se comparará la planificación original con la obtenida simulando con PLUNC el efecto dosimétrico de los distintos movimientos del paciente, de forma que de validez a un posible sistema de radioterapia adaptada offline mediante el módulo de planificador de código libre al permitir estimar las variaciones en los HDVs debidas a las incertidumbres asociadas al posicionamiento del paciente y a los movimientos fisiológicos del mismo.

6.3. Simulación de movimientos externos y de órganos internos en PLUNC para el cáncer de próstata.

La dosis total administrada a una estructura determinada, como por ejemplo el PTV, puede variar en función de las incertidumbres asociadas al posicionamiento y a los movimientos de los órganos internos. En este punto se estudian las posibles variaciones en la dosis depositada en distintas estructuras durante las diferentes etapas de un tratamiento de próstata convencional.

Un hecho innegable en el tratamiento de radioterapia es que el posicionamiento del paciente será ligeramente diferente para todos los días del tratamiento, consecuencia directa del desplazamiento en bloque que va a sufrir el paciente dependiendo de lo cuidadosos que sean los técnicos y el error asociado a las marcas o tatuajes que sirven como referencia. Por otro lado las estructuras internas también cambian, y por tanto es necesario realizar un estudio radiográfico para poder determinar estas variaciones cuyo movimiento solo se puede conocer mediante un sistema de imagen online.

En la figura 6.3 se observa la RDR (Radiografía Digitalmente Reconstruida) de referencia para la posición inicial de las semillas (señaladas con una flecha roja).

²⁴ El margen de seguridad establecido para la próstata con un tratamiento convencional para el PTV y el CTV es de 8 mm, mientras que para la radioterapia guiada por la imagen se reduce a 5mm

²⁵ Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects

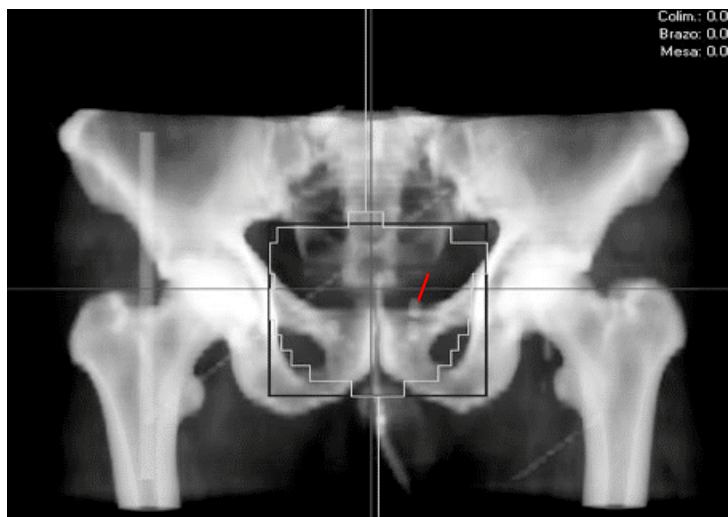


Fig. 6.3. Radiografía Digitalmente Reconstruida o RDR obtenida inicialmente y utilizada como referencia de la posición de las semillas.

En este caso únicamente se registran los desplazamientos de las semillas para un eje de coordenadas cartesiano de tres dimensiones, cuyas componentes son X,Y y Z (desplazamiento lateral, anterior - posterior, cabeza - pies, respectivamente). De forma que no se miden variaciones angulares de la posición de las semillas. Esto facilita el seguimiento de los desplazamientos ya que permite considerar las semillas como un grupo de forma que resulta más sencillo la medida de las desviaciones respecto de la referencia inicial.

Antes de iniciar la sesión de tratamiento se realiza una imagen de megavoltaje por imagen portal, figura 6.4, para verificar las posibles variaciones anatómicas y de las semillas (señaladas con una raya roja) respecto de la RDR de referencia inicial. Las imágenes obtenidas son de bajo contraste y en ellas se distinguen perfectamente las semillas de oro.

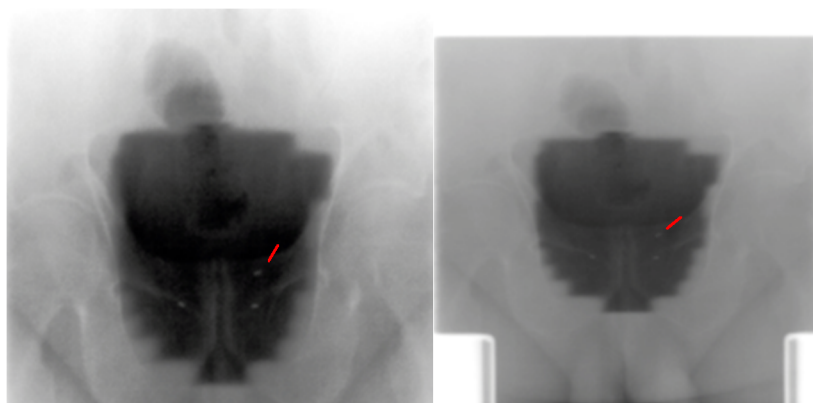


Fig. 6.4. Imágenes portal utilizadas para registrar el desplazamiento de las semillas respecto de la referencia de la RDR

Diariamente antes del tratamiento se midieron los desplazamientos anatómicos y de las semillas durante las 38 sesiones de tratamiento. El desplazamiento de la próstata viene determinado por la diferencia entre la posición relativa de las semillas y de la anatomía ósea al isocentro del paciente.

En la figura 6.5 se representa una distribución temporal de los desplazamientos anatómicos respecto de la posición de referencia durante las 38 sesiones.

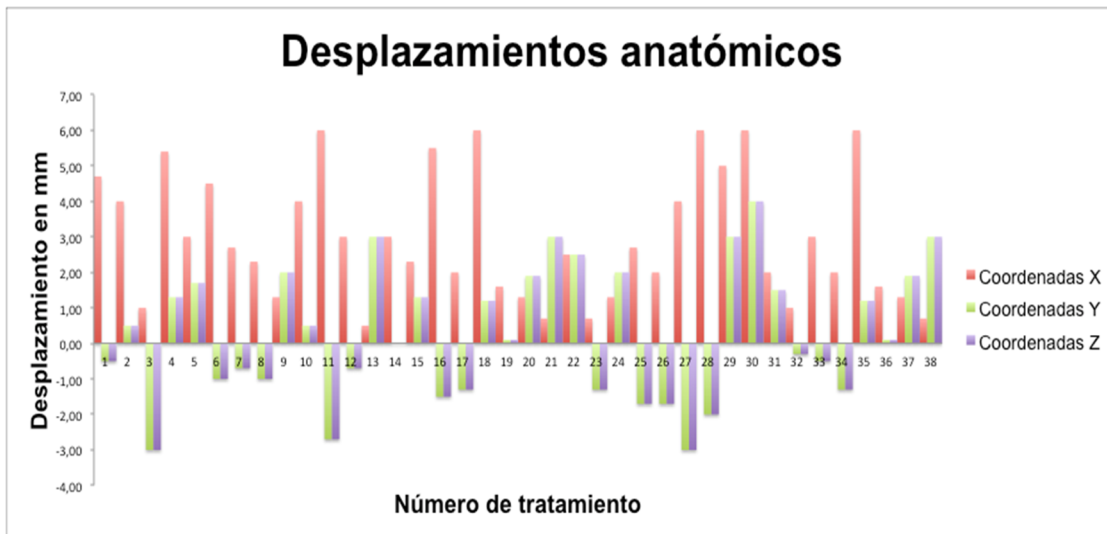


Fig. 6.5. Desplazamientos anatómicos X,Y y Z relativos al isocentro durante los 38 días de tratamiento.

En la figura 6.6 se representa la distribución temporal de los desplazamientos en bloque de las semillas implantadas en la próstata respecto de la posición de referencia en las 38 sesiones. La medida de los desplazamientos de las semillas se realizaba considerando las cuatro semillas como un bloque o grupo, de forma que la desviación respecto de la referencia que se medía era la del grupo de semillas.

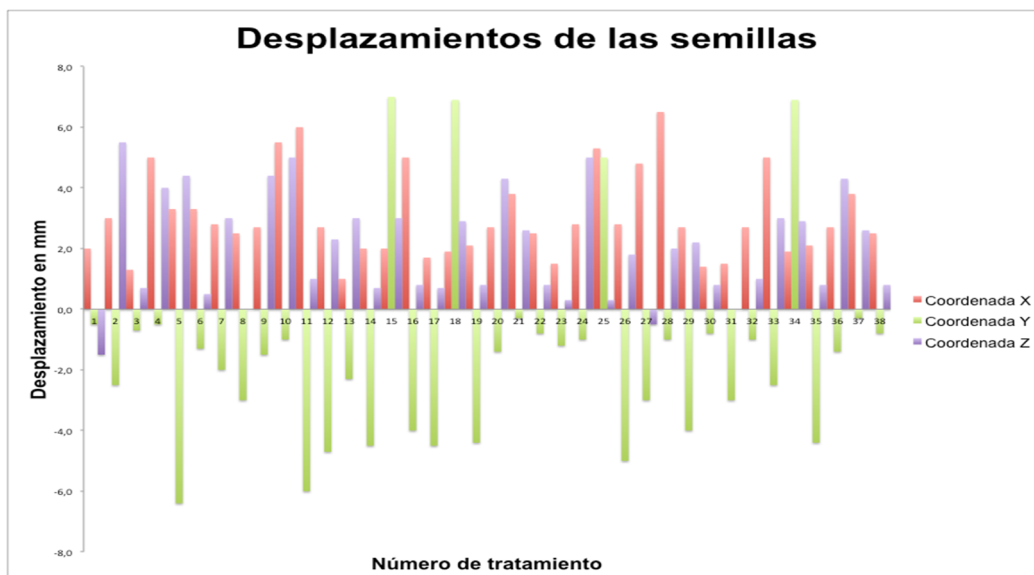


Fig. 6.6: desplazamientos X,Y y Z de las semillas de oro al isocentro durante los 38 días de tratamiento.

Como se ha comentado anteriormente el tratamiento se realizó en dos fases, en la primera fase se trata el PTV junto con las vesículas seminales, con el objetivo de englobar la

enfermedad subclínica subyacente. Por otro lado en la segunda fase el objetivo principal es reducir la toxicidad, para lograr este fin se eliminan del objetivo de tratamiento las vesículas seminales tratándose únicamente el PTV.

Para introducir las incertidumbres debidas al desplazamiento externo y al movimiento interno de la próstata se utiliza el módulo de simulación de desplazamientos de PLUNC, comentado en el capítulo 4.

Para ver las repercusiones de las diferentes incertidumbres en el tratamiento se realiza el estudio dividido en los siguientes estudios:

1. Incertidumbre asociada sólo al posicionamiento del paciente.
2. Incertidumbre asociada sólo al movimiento interno de la próstata.
3. Incertidumbres asociadas simultáneamente al posicionamiento del paciente y al movimiento interno de la próstata.

de cada caso se compara el tratamiento planificado para las diferentes fases y conjunto. La razón es ver por un lado la repercusión de los desplazamientos externos, por otro los movimientos fisiológicos internos y finalmente el conjunto de los dos desplazamientos. Esto nos permitirá ver dónde se encuentra la mayor influencia de los errores y valorar la importancia de cada uno de ellos para lograr el objetivo de dosis planificado.

En la figura 6.7 vemos los diferentes volúmenes definidos y delimitados/contorneados por el radioncólogo para definir el tratamiento. En color rojo tenemos la piel, en azul el volumen de tratamiento clínico de la fase 1 o CTV1, en color amarillo el CTV2, en color rosa fuxia el volumen de tratamiento planificado de la fase 1 que en este caso también engloba las vesículas seminales (PTV1+vesículas seminales) y en color rosa claro el PTV2. Los órganos de riesgo y por tanto sobre los que hay que minimizar la dosis absorbida se encuentra en la figura en color morado para la vejiga y en color marrón para el recto.

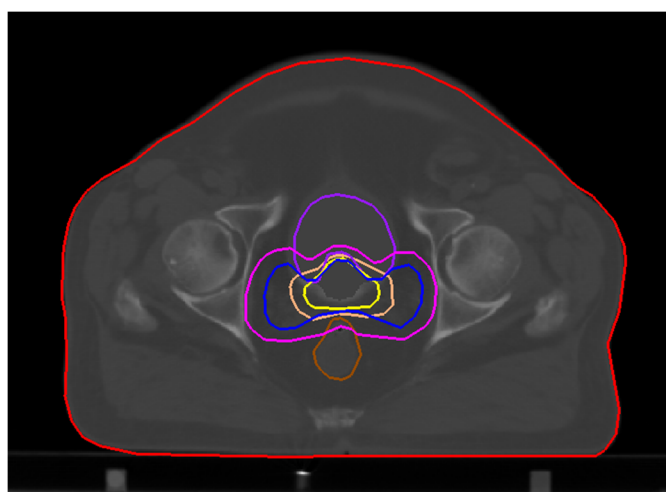


Fig. 6.7. Corte axial del paciente donde se pueden ver las diferentes estructuras definidas y pintadas por el radiooncólogo.

En la *figura 6.8* se muestran las curvas de isodosis de uno de los cortes correspondientes a la **fase 1**. Un tratamiento de 4 campos ortogonales de radioterapia conformada 3D. En esta fase se intenta dar un amplio margen para asegurar la dosis máxima en el PTV y en las zonas periféricas donde puede haber enfermedad subclínica.

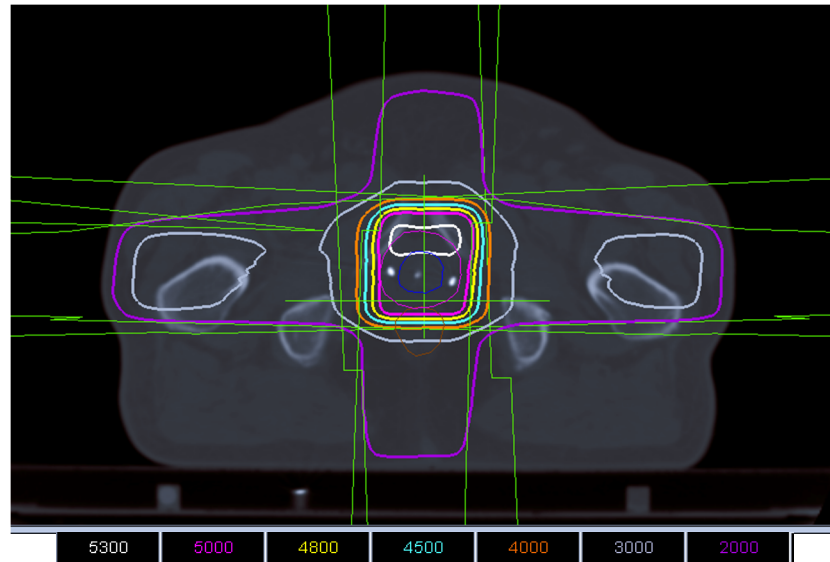


Fig. 6.8. Curvas de isodosis de uno de los cortes de la planificación correspondiente a la fase 1. Las curvas representan las dosis en cGy

En la *figura 6.9* se muestran las isodosis de la **fase 2**, una fase con menor tiempo de duración y por tanto de menor dosis. Su función es aumentar la dosis en el PTV salvaguardando la del tejido de riesgo. Que en este caso se ha abordado utilizando 5 haces en aspa.

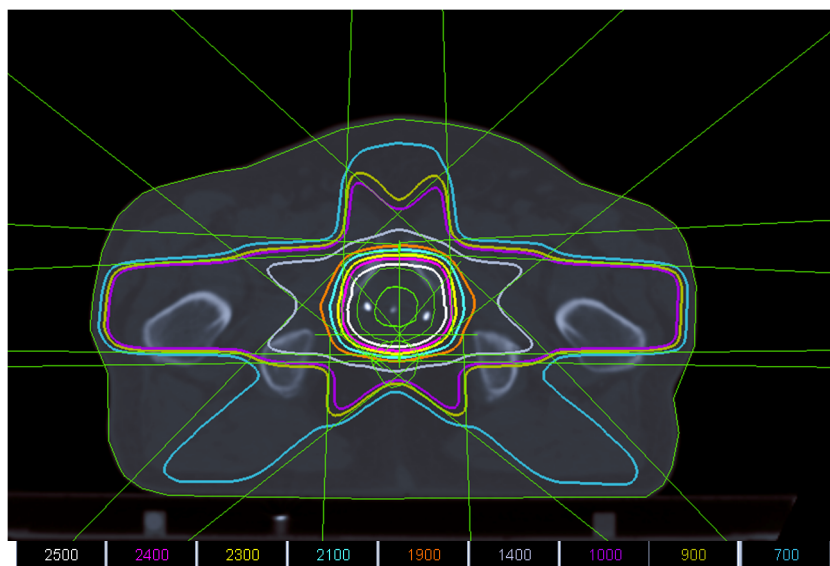


Fig. 6.9 Curvas de isodosis de uno de los cortes de la planificación correspondiente a la fase 2.

En la *figura 6.10* podemos observar la **fase 1 + fase 2** que conforman el tratamiento completo.

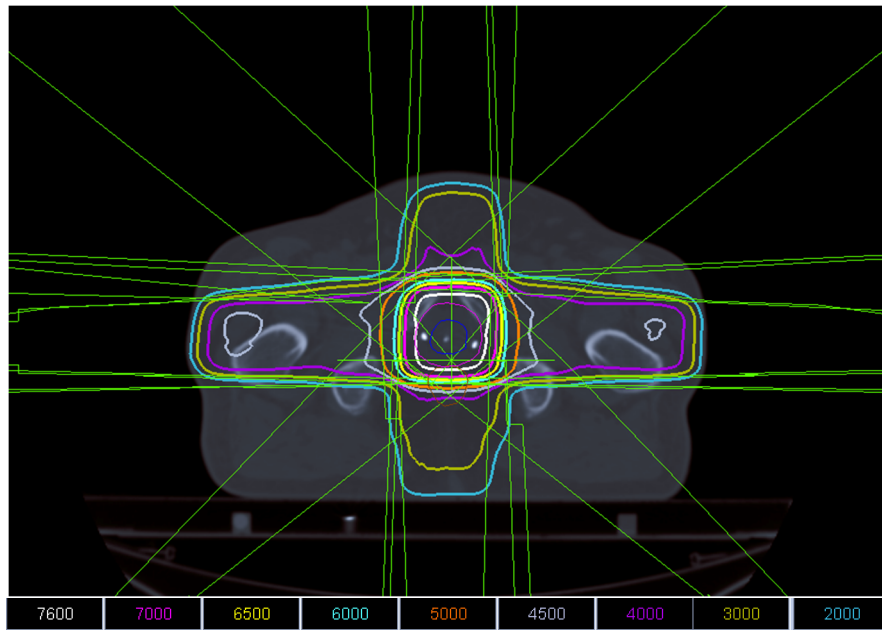


Fig. 6.10. Curvas de isodosis de uno de los cortes correspondiente la planificación completa correspondiente a la fase 1 más la fase 2.

En los siguientes puntos compararemos los planes originales con los simulados considerando la contribución de las posibles variaciones en el posicionamiento, las debidas al movimiento interno y las debidas al conjunto.

6.3.1. Incertidumbre asociada al posicionamiento.

Una fuente importante de incertidumbre en la posición de tratamiento es la variación en el posicionamiento diario del paciente. Los alineamientos, con láseres, en marcas o tatuajes externos en la piel del paciente y las imágenes radiográficas de control semanal son parte de la técnica estándar para reducir las incertidumbres de posicionamiento en el tratamiento diario.

Teniendo en cuenta la existencia de una incertidumbre en el posicionamiento inherente al tratamiento de radioterapia, en este trabajo realizamos un estudio de las diferencias de dosis que resultan respecto del tratamiento ideal planificado (*fig. 6.8, 6.9 y 6.10*) frente al resultado de simular los desplazamientos diarios durante los días que dura el tratamiento para cada uno de los casos mencionados anteriormente.

En la figura 6.11 se muestran dos imágenes para entender de una forma más clara la dificultad en conocer la posición de los órganos de una forma trivial en tiempo real, ya que no podemos ver el interior del paciente sin utilizar la ayuda de equipos de radiografía. En un tratamiento de radioterapia convencional se considera al paciente como un sólido rígido estático, consideración alejada de la realizada ya que existen los movimientos fisiológicos aunque no se puedan observar directamente.

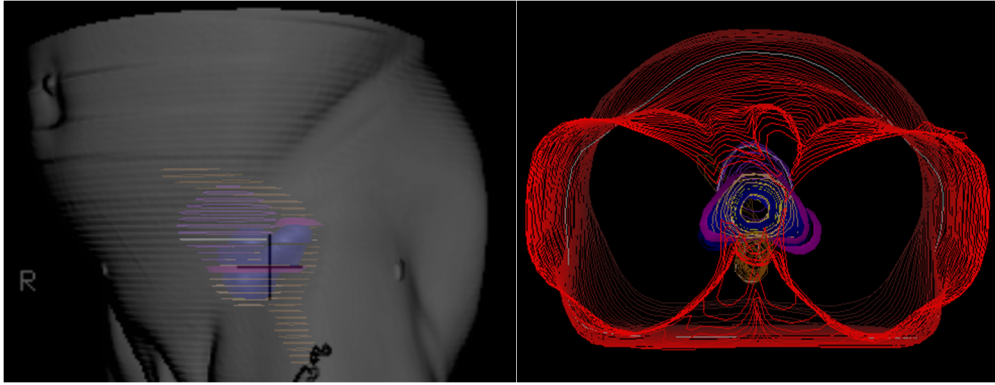


Fig. 6.11. Imágenes de PLUNC de la ventana 'shaded surface', que representa como se vería el paciente en la máquina de tratamiento. Obsérvese, p.e. la marca colocada en la piel a nivel del glúteo. Esta imagen se obtiene por integración de las del conjunto de cortes del TAC

En el caso de la próstata se diseñan protocolos de tratamiento en los que la vejiga y/o el recto deben de estar en unas condiciones de llenado o vaciado establecidas según experiencia propia con la finalidad de minimizar los desplazamientos del blanco de tratamiento durante el tiempo que duran el total de las sesiones que constituyen el tratamiento programado.

Un paso más para conocer la repercusión de estas incertidumbres es realizar simulaciones con los posibles desplazamientos que haya sufrido el paciente, medido a través de sus referencias óseas dentro de un intervalo conocido, y estimar de esta forma las posibles variaciones de dosis que hayan sucedido durante el tratamiento. Este será el procedimiento que seguimos en este punto.

En PLUNC se ha programado que varíe aleatoriamente la posición del isocentro para cada sesión, integrando al final el resultado de los 38 cálculos (uno por sesión) realizados con isocentros ligeramente distintos. Los límites del intervalo aleatorio de la simulación de los desplazamientos, se establecen en función del cálculo de la media de los desplazamientos anatómicos registrados mediante imagen portal durante todo el tratamiento, *tabla 6.1.*

Tabla. 6.1. Desplazamientos medios anatómicos medidos mediante imagen portal durante 38 sesiones de tratamiento.

\bar{X}	\bar{Y}	\bar{Z}
2.6 mm	0.2 mm	-2.5 mm

6.3.1.1. Fase 1

A continuación se muestran la comparación entre el tratamiento inicial y el resultado del tratamiento considerando la variación debida a las incertidumbres en el posicionamiento diario del paciente, figura. 6.12.

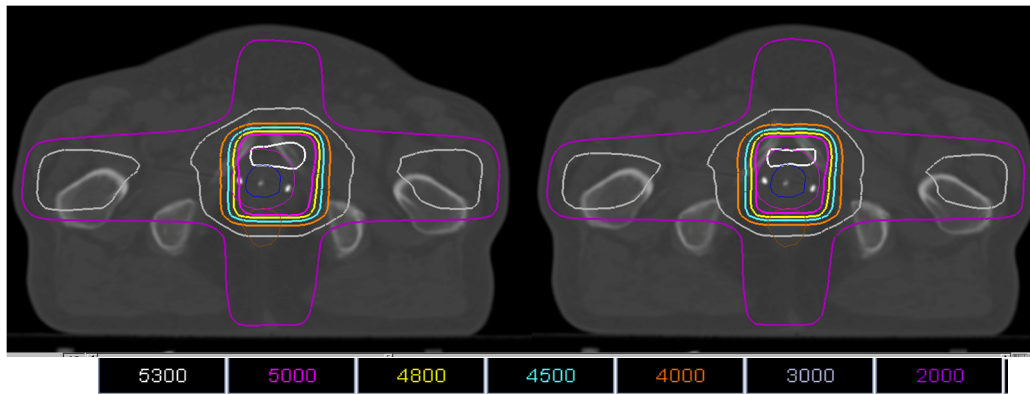


Fig. 6.12. Curvas de isodosis del tratamiento de la fase 1 inicial (derecha) comparado con el resultado de simular las variaciones diarias debidas al posicionamiento del paciente (izquierda).

Obsérvese en la figura 6.13, como existe una zona (señalada en la figura con una elipse discontinua de color verde) en la que se aprecia una parte del PTV que en el tratamiento inicial está cubierta (izquierda) pero que debido a la variación en el posicionamiento diario se encuentra comprometida su cobertura (derecha).

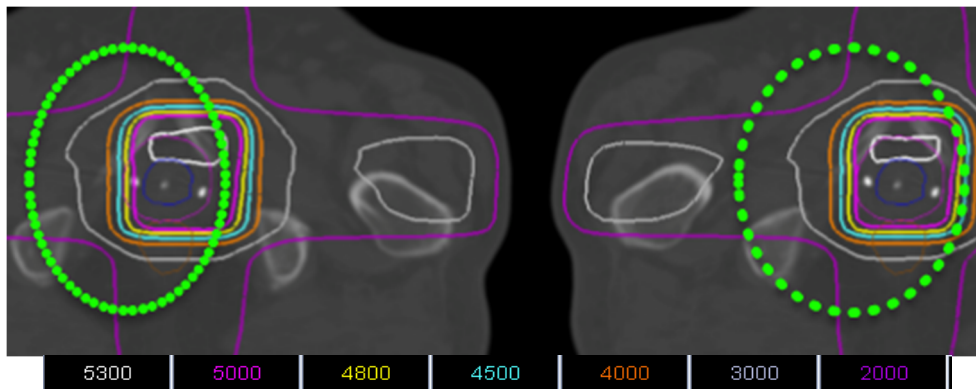


Fig. 6.13. Zoom a la zona de interés señalada, donde se puede observar las discrepancias en las curvas de isodosis del tratamiento de la fase 1 inicial (derecha) comparado con el resultado de simular las variaciones diarias debidas al posicionamiento del paciente (izquierda).

Los resultados de esta comparación se esquematizan en las figuras 6.12 y 6.13. En la figura 6.14 a la izquierda de la misma encontramos las imágenes de las dos distribuciones de dosis correspondientes a la matriz de dosis exportada por PLUNC, que se representa, en un plano determinado, como una distribución o imágenes en tonos de gris. Siendo más oscuro cuanto más dosis se administra. La superior corresponde a la distribución simulada, y la inferior a la distribución planificada. La imagen de la derecha, consiste en la comparación simultanea de los perfiles de dosis de ambas distribuciones, siendo la de color azul la planificada y la de

color rojo la obtenida en la simulación. La imagen se obtiene de un corte horizontal del plano de distribución de dosis exportado

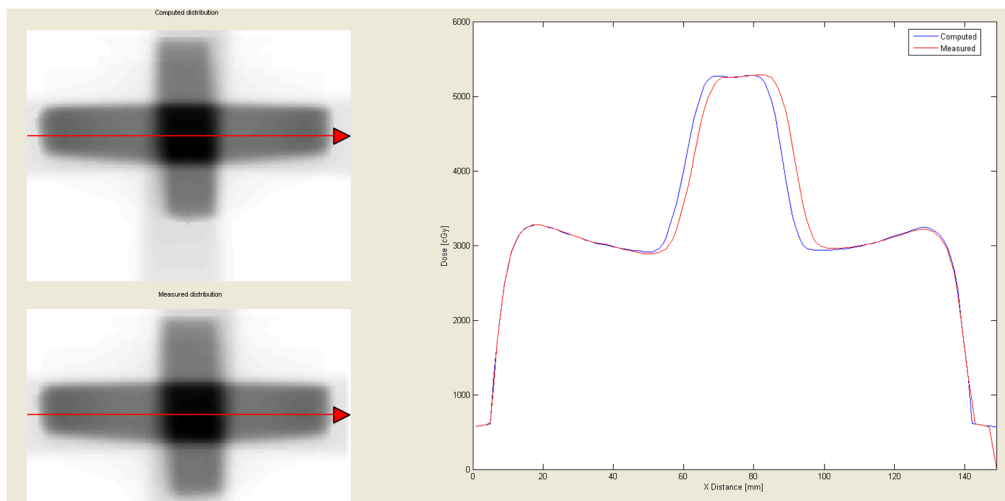


Fig. 6.14. Comparación simultánea de los perfiles de dosis de ambas distribuciones, siendo la de color rojo la simulada y la de color azul la planificada. La imagen superior izquierda hace referencia a la distribución de dosis planificada y la inferior a la simulada

En la fig. 6.15 se representan de forma simultánea en una sola imagen de las curvas de isodosis. Las curvas de trazo discontinuo corresponden a la distribución simulada, y las de trazo continuo a la distribución planificada. Al igual que en la figura 6.18, esta representación hace evidente el desplazamiento existente entre la imagen planificada y la simulada.

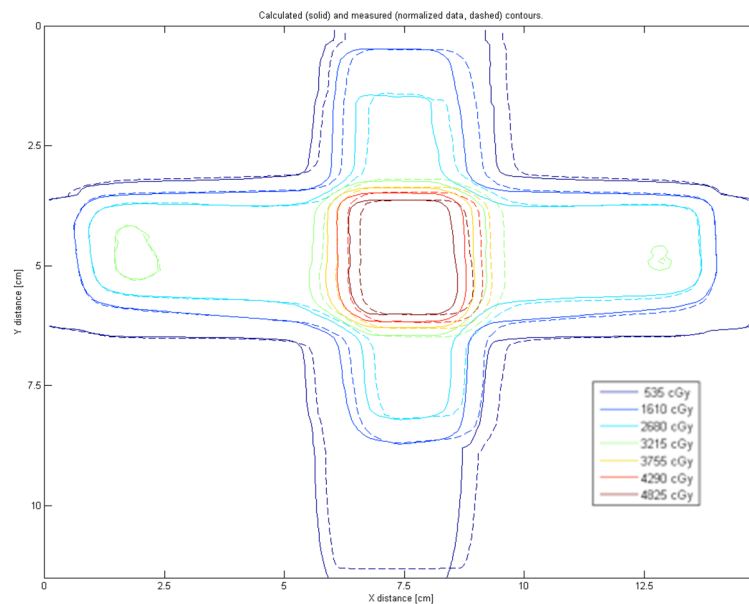


Fig. 6.15. Representación simultánea de las curvas de isodosis teórica y simulada de la fase 1. Empleando un trazo continuo para la planificada y un trazo discontinuo para la simulada.

En un principio estas imágenes únicamente nos permiten una evaluación cualitativa de la comparación, siendo necesario el empleo de un método más cuantitativo. El método utilizado en este caso será la Función Gamma, ya utilizado anteriormente en el punto 5.2.1.

La Función Gamma se utiliza con un criterio de dosis del 2% y de 2 mm de distancia. Se ha decidido por este criterio ya que al ser el recomendado por la ESTRO en las guías de verificación de la IMRT [Estro-1] nos hace ser más restrictivos y el resultado se hace extensivo a tratamientos más exigentes en los gradientes de dosis.

El criterio para decir si un punto pasa o no pasa la comparación es que el valor de la función gamma en dicho pixel sea inferior a uno. Si nos fijamos en la fig. 6.16 la escala de colores se ha ajustado a este hecho, ya que los pixeles cuya función Gamma es inferior a uno están pintados empleando una escala de grises, siendo estos los puntos que pasarían la comparación. Por el contrario, los píxeles con un valor de la función Gamma superior a uno se pintan con una gradación de amarillo a rojo a medida que le valor de la función gamma va creciendo.

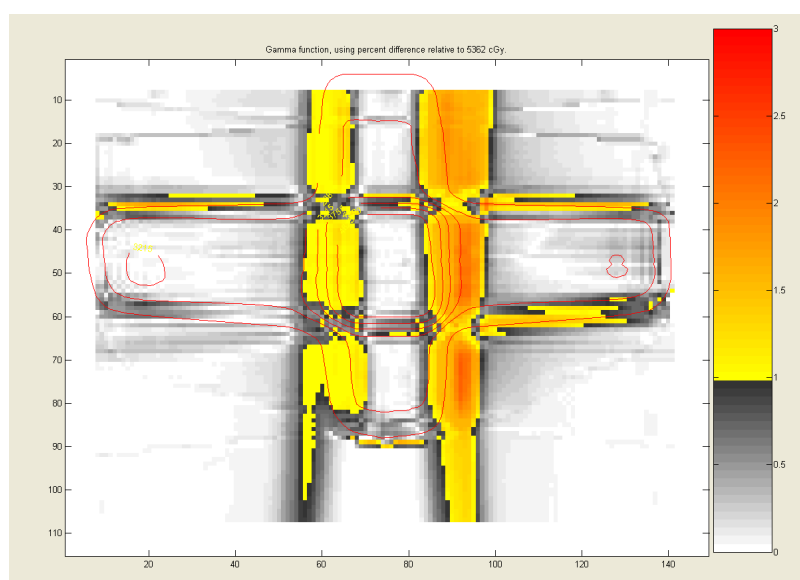


Fig. 6.16. Representación de la función Gamma del tratamiento de la fase 1 inicial comparado con el resultado considerando las variaciones diarias debidas al posicionamiento del paciente.

Como era de esperar los puntos que no cumplen el criterio se encuentran fundamentalmente en la zona de penumbra e intersección de haces. En estas zonas donde el gradiente de dosis es mucho mayor los desplazamientos en la incidencia de los haces adquieren mayor importancia. Hay que destacar que obtiene un desplazamiento lateral que corresponde con la coordenada X, coordenada que coincide con el desplazamiento de izquierda a derecha en la mesa de tratamiento. Para nuestro caso el resultado es que el 83.3% de los pixeles pasa el test de la función Gamma como podemos ver en la figura 6.17.

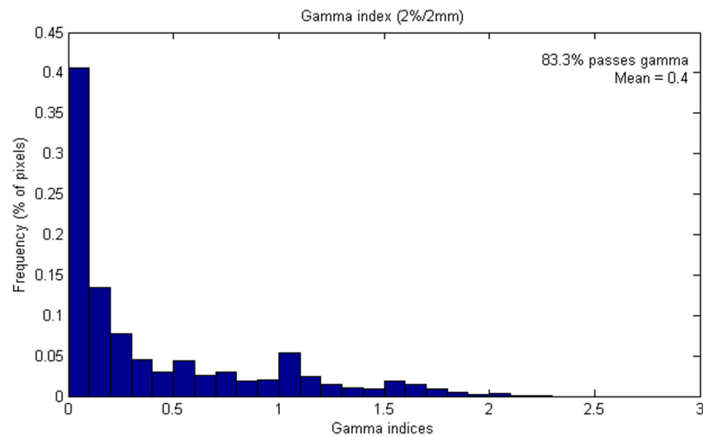


Fig. 6.17: *histograma de los índices Gamma del tratamiento de la fase 1 inicial comparado con simulado considerando las variaciones diarias debidas al posicionamiento del paciente, bajo el criterio 2%/2mm.*

En la figura 6.18 se observan las diferencias relativas de dosis entre la imagen del tratamiento planificado y la del tratamiento simulado. Este desplazamiento que se ha puesto de manifiesto a lo largo del tratamiento y considerado en la simulación se traduce, como era de esperar, en un desplazamiento en el mismo sentido de las distribuciones de dosis.

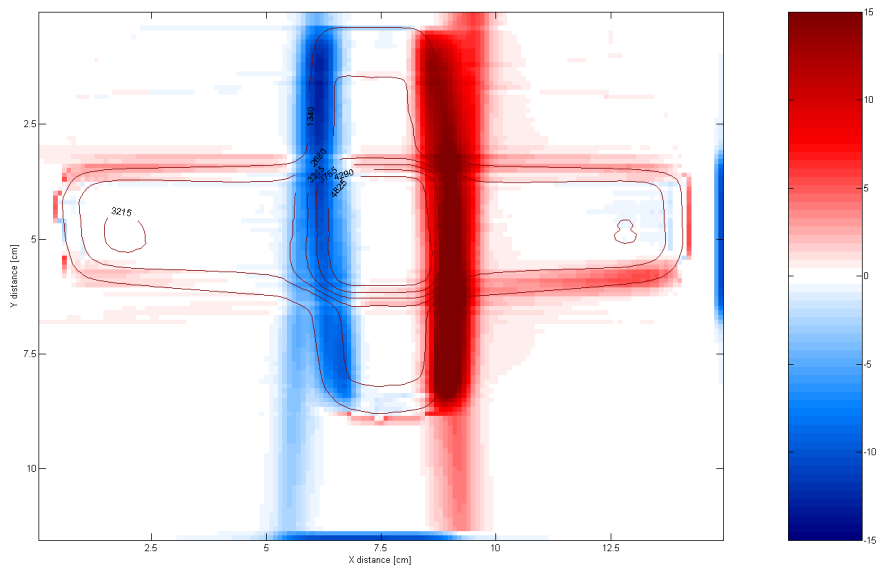


Fig. 6.18: *diferencias relativas a la dosis máxima de 5362 cGy. La áreas azules indican que la distribución simulada tiene menos dosis que la planificada.*

Los resultados nos muestran la existencia de diferencias entre la dosis planificada y la simulada.

Esto hace plantearse si estas diferencias que se han observado tienen su correspondiente relación con diferencias de dosis en los blancos de tratamiento y en los órganos de riesgo. En las fig. 6.19, 6.20 y 6.21 se representan los histogramas dosis volumen del PTV con vesículas seminales y de los órganos de riesgo a los que se debe de minimizar la dosis de

tratamiento. Por otro lado se presentan los resultados de la dosis total media para cada uno de ellos en la tabla 6.2.

El análisis visual del HDV del PTV1, figura 6.19, muestra una pequeña diferencia de la dosis en el volumen del PTV1 con vesículas seminales, siendo esta mayor para el tratamiento planificado (rosa) y el simulado (azul).

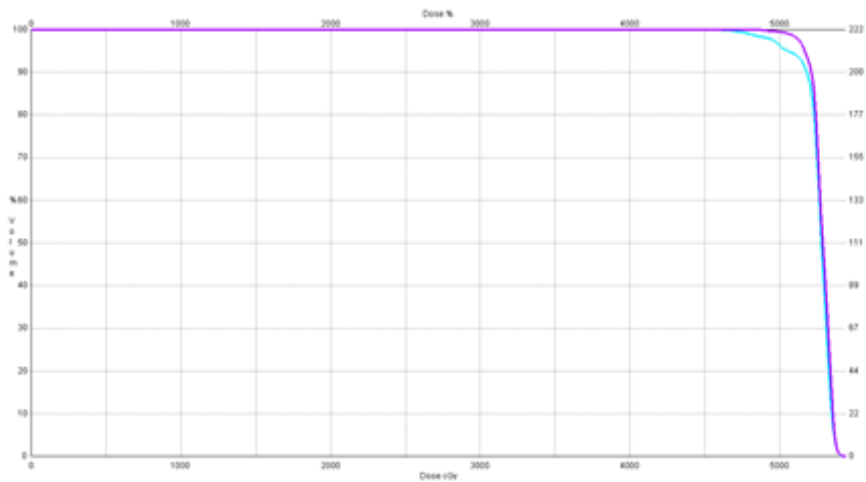


Fig. 6.19. Histograma dosis volumen del PTV1 con vesículas seminales para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

El caso del recto no hay diferencias significativas, figura 6.20.

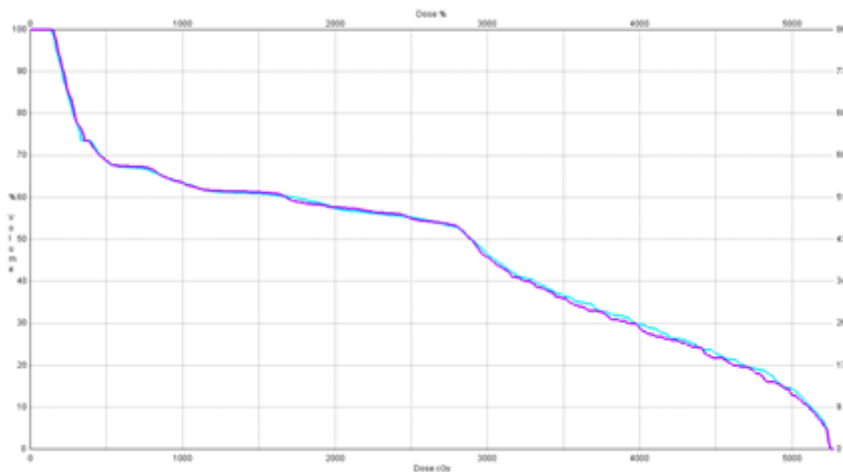


Fig. 6.20. Histograma dosis volumen del recto para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

Para el Histograma Dosis-Volumen de la vejiga, figura 6.21, el análisis visual nos muestra que la dosis por volumen de la vejiga es menor para el tratamiento planificado en color rosa que para el simulado en azul.

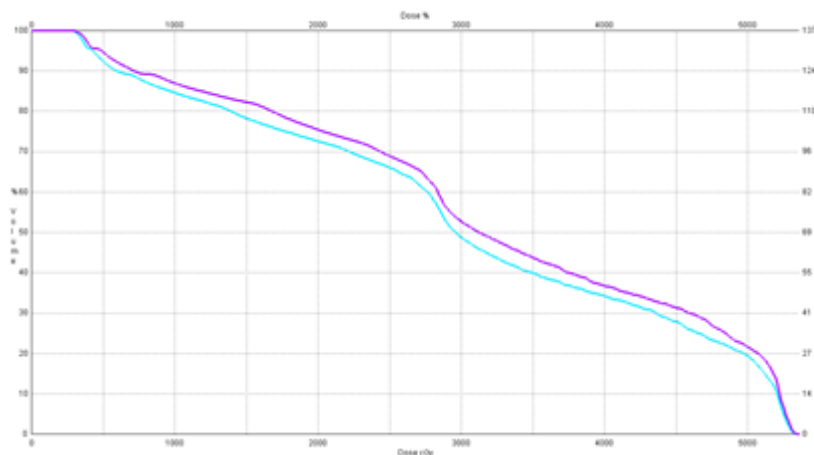


Fig. 6.21. Histograma dosis volumen de la vejiga para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

Tabla 6.2: diferencias de dosis media entre los HDVs del PTV, recto y vejiga. Siendo la columna de la izquierda la correspondiente al tratamiento planificado y el de la derecha

	PTV1+vvss		Recto		Vejiga	
Dosis total media (cGy)	5282.0	5260.8	2513.0	2527.9	3225.1	3072.9
Diferencia de dosis en %	< 0.5%		< 0.6%		< 5%	

Los resultados obtenidos no implican grandes diferencias de dosis total media (tabla 6.2) para el PTV y el recto siendo estas inferiores a un 1%. Para el caso concreto de la vejiga la diferencia es de casi un 5% en la dosis total media depositada en la vejiga. Esta disminución de dosis en vejiga en la simulación pone de manifiesto la importancia de considerar las desviaciones producidas en el posicionamiento diario del paciente.

6.3.1.2. Fase 2

Al igual que en el punto anterior realizamos la simulación con el tratamiento de la segunda fase.

Para este caso las diferencias entre las curvas de isodosis el análisis visual no muestra diferencias evidentes en la forma o posición de las isolíneas, como puede ser observado en la figura 6.22,

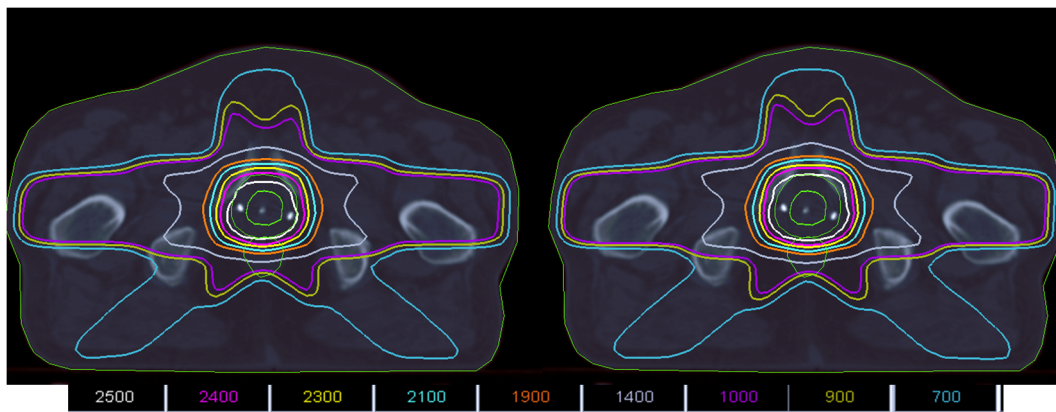


Fig. 6.22. Curvas de isodosis del tratamiento de la fase 2 (derecha) comparado con el resultado de la simulación considerando las variaciones diarias debidas al posicionamiento del paciente (izquierda).

El perfil de la figura 6.23, nos muestra un leve ensanchamiento de la distribución de dosis del resultado de la simulación (azul) respecto de la planificada (rojo).

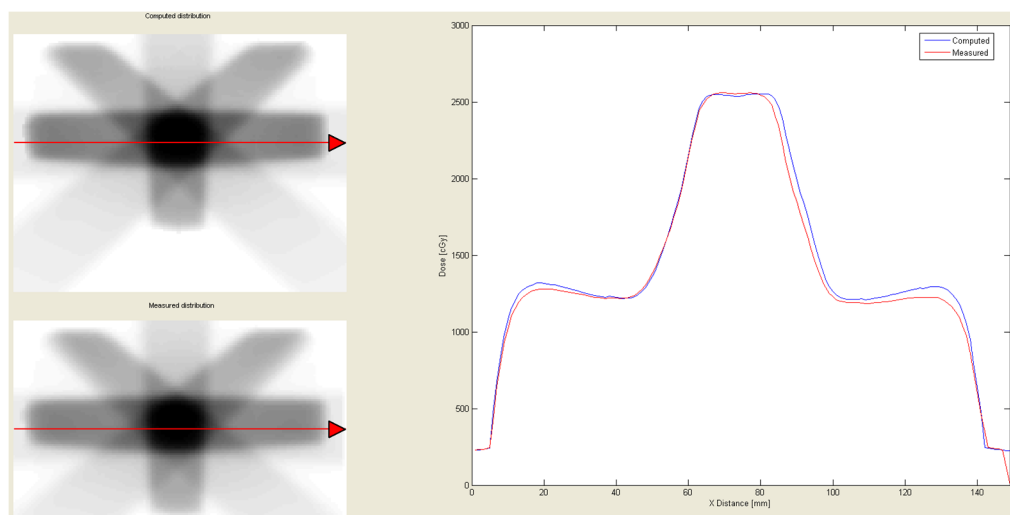


Fig. 6.23. Comparación simultanea de los perfiles de dosis de ambas distribuciones, siendo la de color rojo la planificada y la de color azul la obtenida en la simulación. La imagen superior izquierda hace referencia a la distribución de dosis simulada y la inferior a la planificada

La superposición de los mapas de isodosis, figura 6.24, en el mismo plano de tratamiento, nos muestra de nuevo el leve desplazamiento que se observaba en la figura 6.23.

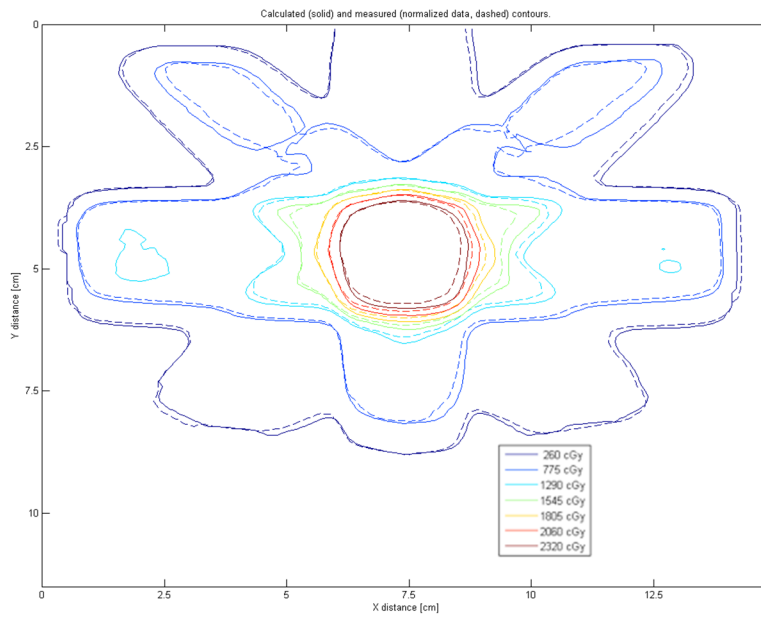


Fig. 6.24: representación simultanea de las curvas de isodosis teóricas y simulada de la fase 2. Empleando un trazo continuo para la planificada y un trazo discontinuo para la simulada.

Recurrimos de nuevo a la función Gamma para cuantificar ese desplazamiento de la distribución de dosis, figura 6.25.

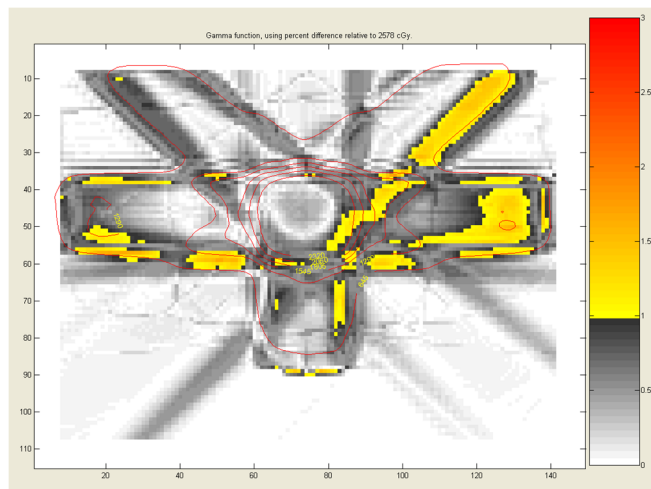


Fig. 6.25. Representación de la función Gamma del tratamiento de la fase 2 comparado con el resultado considerando las variaciones diarias debidas al posicionamiento del paciente.

Para el caso de la segunda fase el resultado es que el 92.7% de los pixeles pasa el test de la función Gamma como podemos ver en la fig. 6.26.

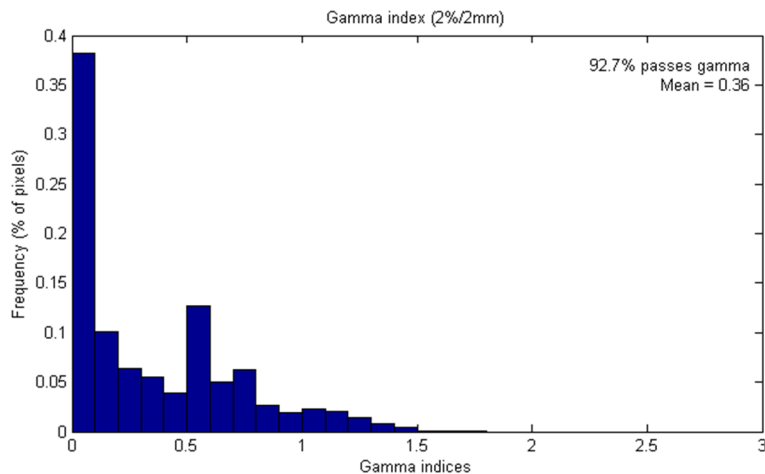


Fig. 6.26. Histograma de los índices Gamma del tratamiento inicial de la fase 2 comparado con el simulado considerando las variaciones diarias debidas al posicionamiento del paciente, bajo el criterio 2%/2mm.

En este caso también existe un desplazamiento lateral, aunque más leve. Esta diferencia puede ser debida que el número de sesiones es inferior a la primera fase. Como se observa en la distribución de colores de la representación de la función Gamma.

La imagen donde se muestra la distribución relativa, figura 6.27, entre el plano del tratamiento planificado y el del tratamiento simulado nos muestra zonas de variaciones de dosis poco significativas. Lo que hace pensar, en un principio, que solo hay una mínima transcendencia de los errores del posicionamiento del paciente.

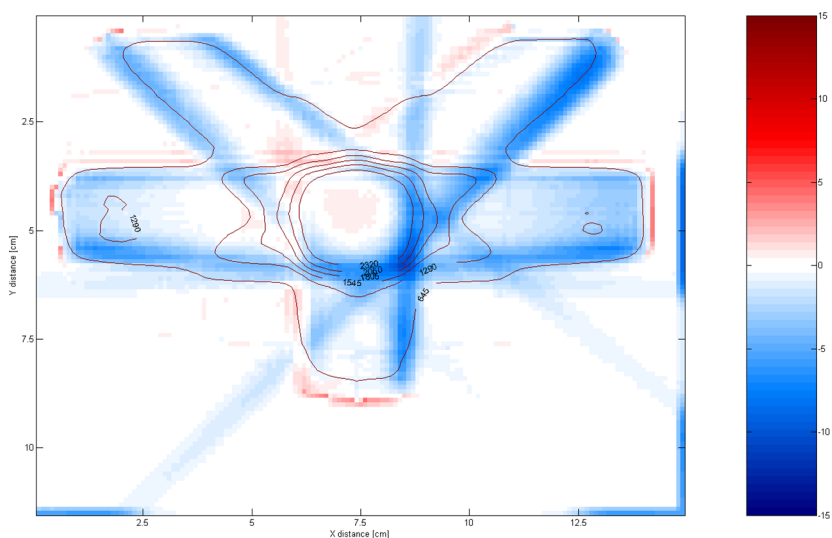


Fig. 6.27. Diferencias relativas a la dosis máxima de 2578 cGy. Las áreas azules indican que la distribución simulada tiene menos dosis que la planificada.

Veamos cómo afectan estas variaciones de dosis en los Histogramas Dosis-Volumen de la fase 2, figuras 6.28, 6.29, 6.30.

En la figura 6.28 se puede observar como la dosis que recibe el PTV2 en el tratamiento simulado (azul) es mayor que en el planificado (rosa).

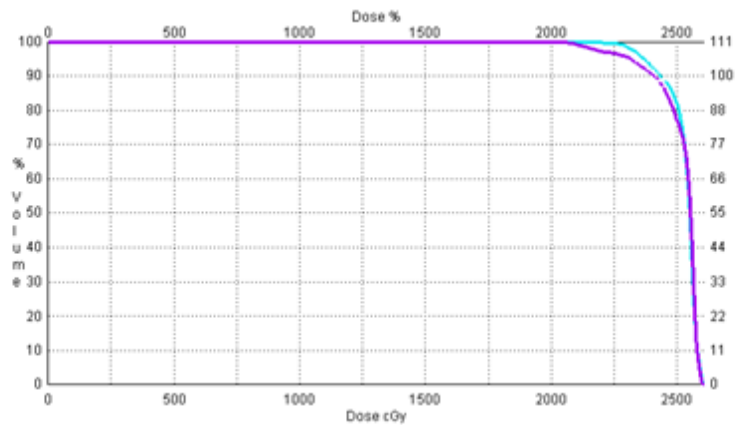


Fig. 6.28: histograma dosis volumen del PTV2 para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

Para el caso del recto el análisis visual no arroja diferencias entre ambos tratamientos, figura 6.29.

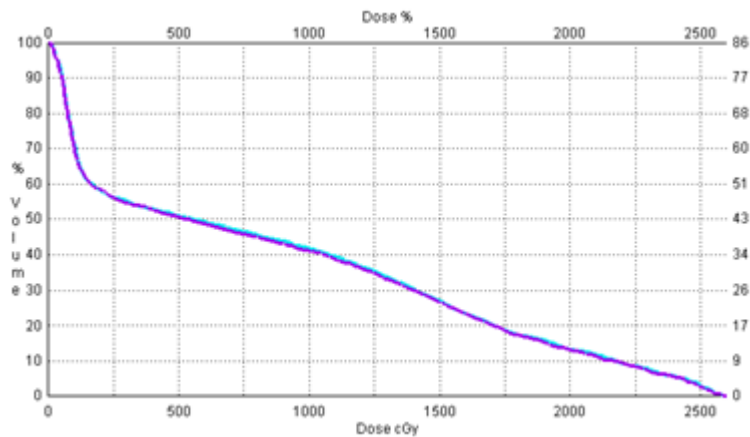


Fig. 6.29. Histograma dosis volumen del recto para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

Como se observa en la figura 6.30, hay una diferencia de dosis clara para el volumen de la vejiga entre ambos tratamientos, siendo el simulado en el cual recibe mayor cantidad de dosis.

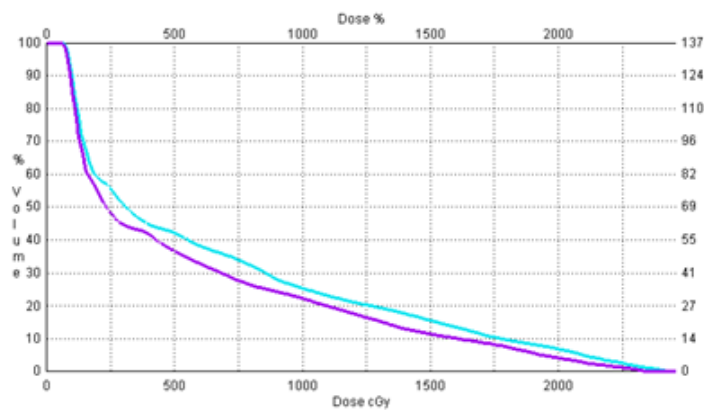


Fig. 6.30. Histograma dosis volumen de la vejiga para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

En la figura 6.31 se puede observar como la dosis que recibe el CTV2 en el tratamiento simulado (azul) es mayor que en el planificado (rosa).

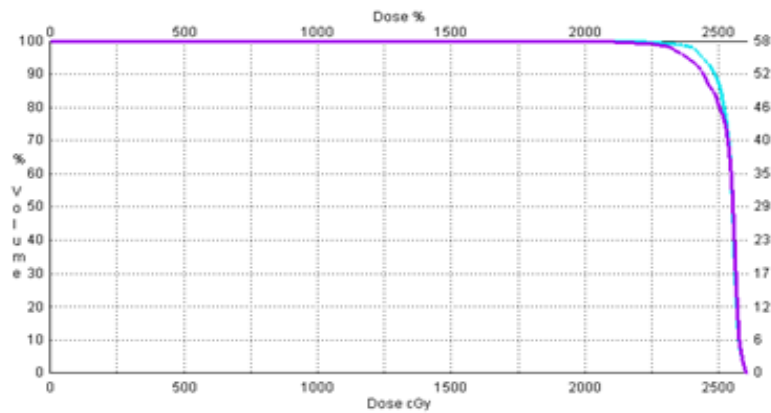


Fig. 6.31. Histograma dosis volumen del CTV 2 para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

Para el caso de la segunda fase las diferencias en la dosis media administrada, tabla 6.3, los volúmenes ‘objetivo’ (PTV2 y CTV2) no superan el 1%. En el caso de los órganos de riesgo, concretamente para la vejiga, la diferencia de dosis es significativamente mayor, siendo esta del orden de un 13%. Siendo la dosis media administrada mayor en la planificación simulada respecto de la planificada.

Tabla 6.3. Diferencias de dosis media entre los HDVs del PTV, recto y vejiga para la fase 2. Siendo la columna de la izquierda la correspondiente al tratamiento planificado y el de la derecha al simulado.

	PTV2		CTV2		Recto		Vejiga	
Dosis media (cGy)	2518.1	2528.6	2529.3	2538.8	862.8	852.2	565.9	651.7
Diferencia de dosis en %	< 1%		< 1%		< 1%		< 13%	

Este resultado nos muestra que el análisis de las distribuciones de dosis, únicamente, es una herramienta incompleta que debe de asociarse a un análisis de la posición de los órganos y al volumen total de dosis de tratamiento de cada uno de ellos, ya que pequeñas variaciones de dosis en volúmenes pequeños pueden implicar diferencias significativas de dosis como sucede en este caso con la vejiga.

6.3.1.3. Tratamiento completo (Fase1+Fase2)

En este punto comparamos los mismos parámetros que en los dos casos anteriores. Para el caso del tratamiento completo las diferencias de las isodosis en el corte mostrado en la figura 6.32 y con detalle en la figura 6.33, son, como era de esperar, más evidentes al tener la contribución de las dos fases.

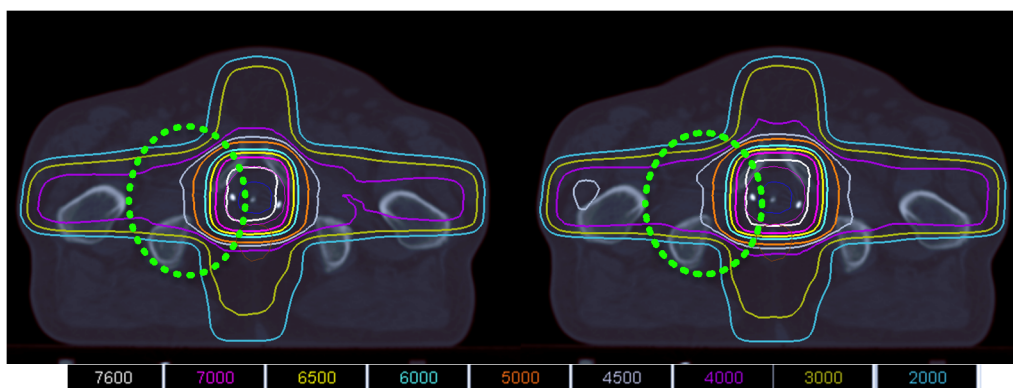


Fig. 6.32. Curvas de isodosis del tratamiento de la fase 1+2 (derecha) comparado con el resultado de simular las variaciones diarias debidas al posicionamiento del paciente (izquierda).

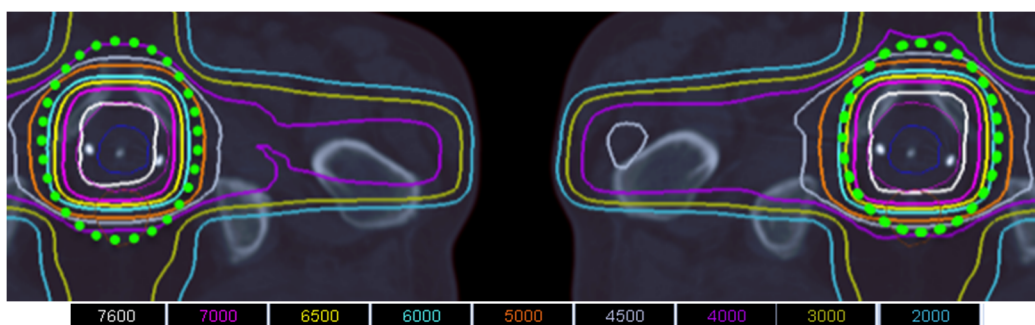


Fig. 6.33. Zoom de las curvas de isodosis del tratamiento de la fase 1+2 (derecha) comparado con el resultado de simular las variaciones diarias debidas al posicionamiento del paciente (izquierda).

En este caso la representación del perfil, figura 6.34, muestra un aumento de la dosis máxima planificada respecto de la simulada en el centro del perfil. Este hecho puede ser debido a que el tratamiento planificado es más estrecho y más intenso, ya que la penumbra de la zona está asociada con la de tratamiento. En cambio en el simulado la penumbra se ve afectada por las variaciones del posicionamiento del paciente, lo que implica diferentes entradas de los haces de tratamiento afectando a la penumbra en el punto de incidencia.

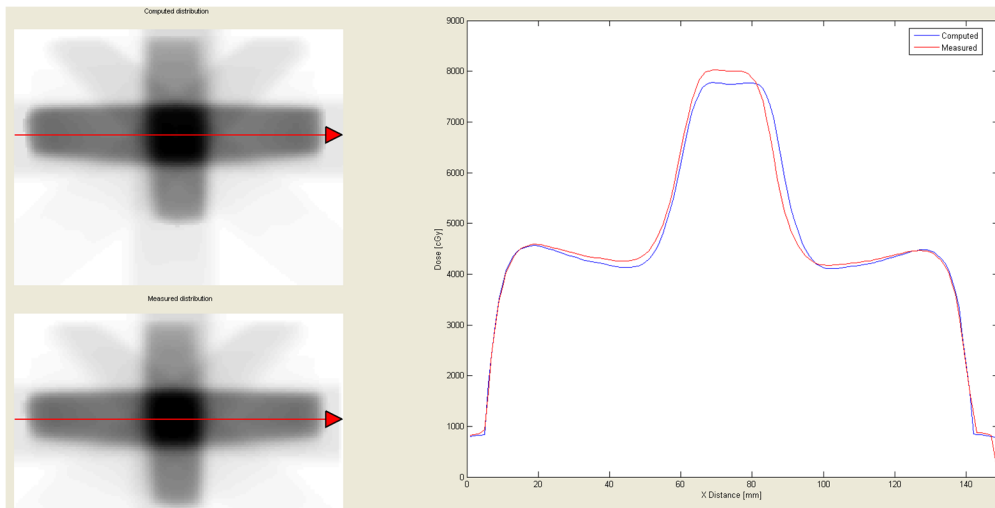


Fig. 6.34. Comparación simultánea de los perfiles de dosis de ambas distribuciones, siendo la de color rojo la planificada y la de color azul la obtenida en la simulación. La imagen superior izquierda hace referencia a la distribución de dosis simulada y la inferior a la planificada

La superposición de las dosis, figura 6.35, muestra el desplazamiento lateral que hemos ido observando en el análisis por separado de las diferentes fases.

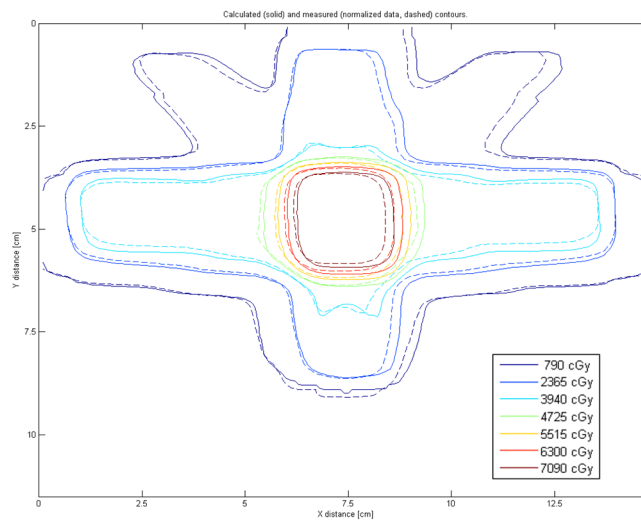


Fig. 7.35: representación simultánea de las curvas de isodosis teóricas y simulada del tratamiento completo. Empleando un trazo continuo para la planificada y un trazo discontinuo para la simulada.

La figura 6.35 nos muestra que la mayor diferencia de dosis que arroja el test de la función gamma se encuentra en las zonas superiores del gradiente de dosis de los campos laterales. No obstante el análisis de la figura 6.36 nos aportará mayor información.

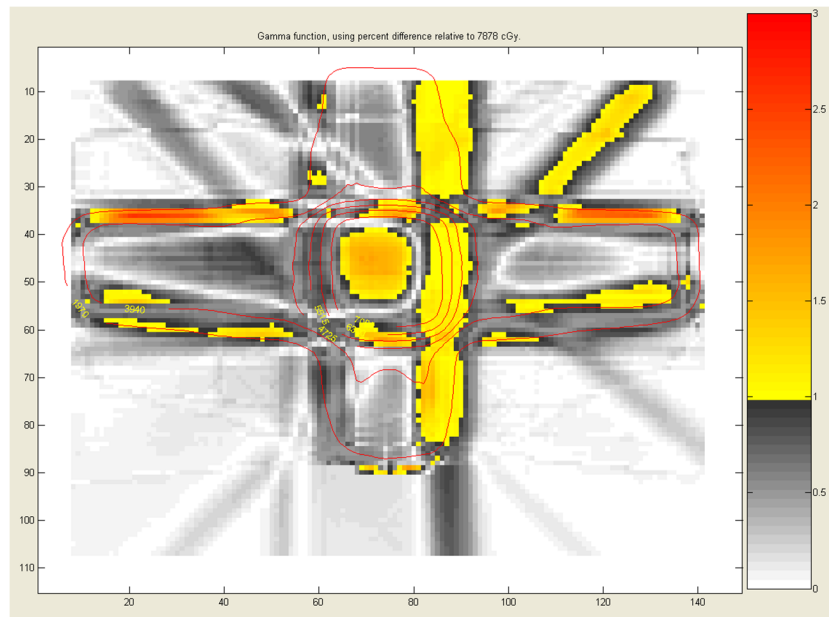


Fig. 6.36. Representación de la función Gamma del tratamiento completo para el caso de la simulación de las incertidumbres asociadas posicionamiento diario del paciente.

Para el caso del tratamiento completo el resultado es que el 88.5% de los pixeles pasa el test de la función Gamma como podemos ver en la fig. 6.37.

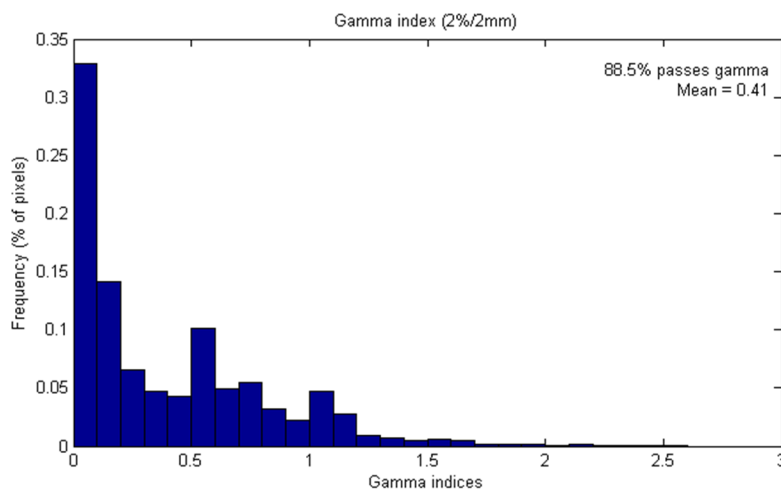


Fig. 6.37. Histograma de los índices Gamma del tratamiento completo comparado con el tratamiento inicial considerando las variaciones diarias debidas al posicionamiento del paciente, bajo el criterio 2%/2mm.

La figura 6.38 nos muestra un mayor subdosificación en la zona de gradiente de los campos anterior-posterior y posterior-anterior. Resultado esperado por la mayor contribución de la componente lateral en simulación aleatoria de posicionamiento.

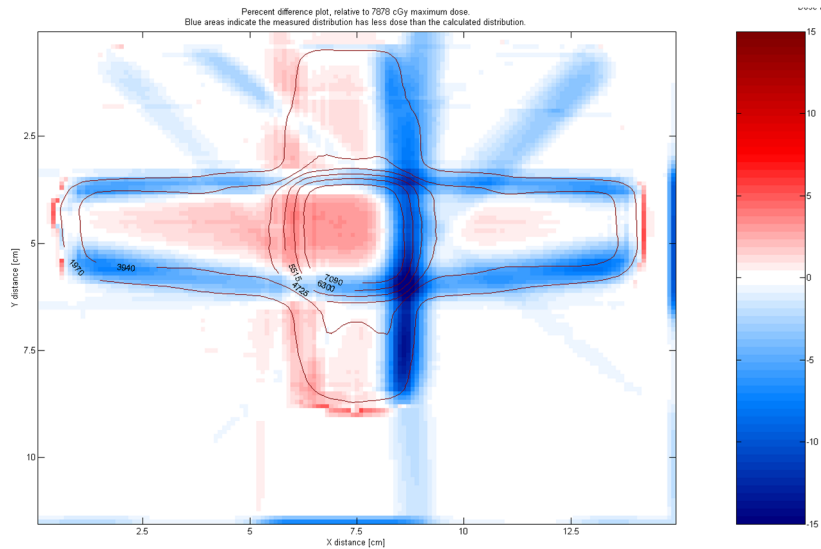


Fig. 6.38. Diferencias relativas a la dosis máxima de 7878 cGy. Las áreas azules indican que la distribución simulada tiene menos dosis que la planificada.

La repercusión de la subdosificación observada en la figura 6.38 la podemos estudiar en los histogramas dosis-volumen representados a continuación.

En la figura 6.39 se puede observar como la dosis que recibe el PTV1 con las vesículas seminales en el tratamiento simulado (azul) es mayor que en el planificado (rosa).

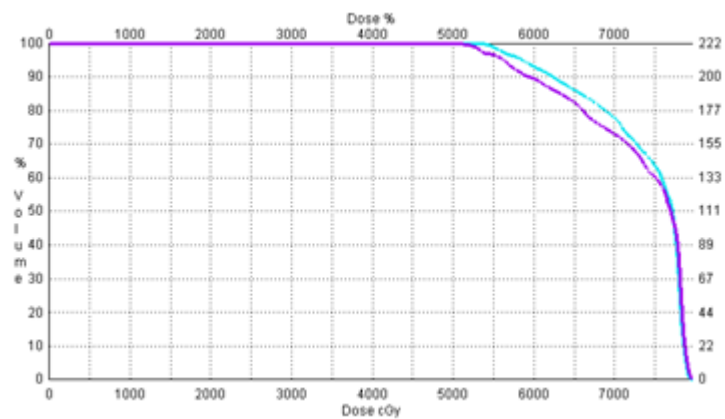


Fig. 6.39. Histograma dosis volumen del PTV1+vvss para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

Del análisis de la figura 6.40, no se puede sacar una conclusión clara de las diferencias entre el HDV del tratamiento planificado (rosa) y el simulado (verde), deberemos de realizarla con los resultados expuestos en la tabla 6.4.

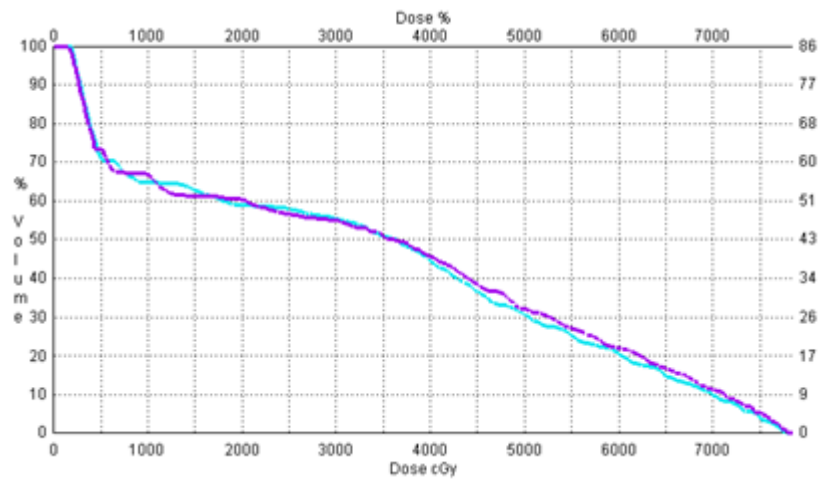


Fig. 6.40. Histograma dosis volumen del recto para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

El Histograma Dosis-Volumen para la vejiga, figura 6.41, muestra una clara diferencia entre los dos tratamientos, siendo mayor la dosis recibida para el volumen de la próstata en el tratamiento simulado (azul).

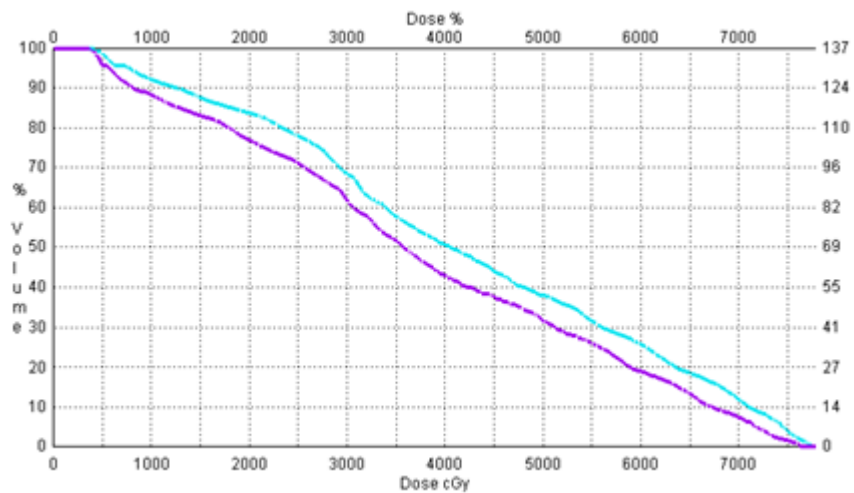


Fig. 6.41: histograma dosis volumen de la vejiga para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

Para el PTV2, figura 6.42, no se observan diferencias.

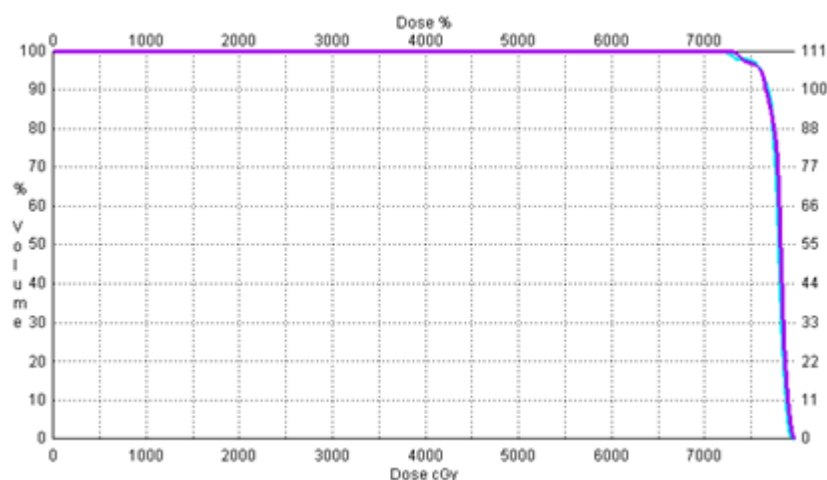


Fig. 6.42. Histograma dosis volumen del PTV 2 para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

Por otro lado se presentan los resultados de la dosis total media para cada uno de ellos en la tabla 6.4

Tabla 6.4: diferencias de dosis media entre los HDVs del PTV2, recto y vejiga para la fase 2. Siendo la columna de la izquierda la correspondiente al tratamiento planificado y el de la derecha al simulado.

	PTV1+vvss		PTV2		Recto		Vejiga	
Dosis media (cGy)	7282.7	7363.5	7792.4	7776.6	3317.3	3365.7	3791.4	4204.2
Diferencia de dosis en %	< 1.2%		<1%		<1%		<10%	

Para el caso de la contribución de la incertidumbre asociada a lo largo del tratamiento completo las diferencias en la dosis media administrada a los volúmenes ‘objetivo’ (PTV1+vvss y PTV2) son poco significativas siendo del orden del 1%. En el caso de los órganos de riesgo, concretamente para la vejiga, la diferencia de dosis vuelve a ser significativamente mayor, siendo esta del orden de un 10%.

Como conclusión de este punto obtenemos que la vejiga, siendo este un órgano de riesgo, sufre un incremento significativo en la dosis media recibida. Detalle que pone de manifiesto la importancia de conocer y corregir los posibles desplazamientos introducidos en el posicionamiento diario del paciente.

Por otro lado hay que mencionar que los errores introducidos en el posicionamiento del paciente hacen esperar un ensanchamiento de la distribución de dosis simulada respecto de la planificada. Este resultado aunque se observa en las imágenes de los perfiles no llega a ser demasiado evidente. Esto es debido a que el límite de simulación para nuestro paciente es

bastante estrecho, siendo el más evidente el desplazamiento lateral de tan solo 2.6 mm de media (muestra de la buena técnica utilizada en su posicionamiento diario para recibir la sesión).

En la figura 6.43 se muestra el resultado de seleccionar, en PLUNC, los valores que limitan el intervalo de movimiento para los desplazamientos externos a un valor de 10 mm, elegimos este valor para aumentar la consecuencia en la distribución de dosis y a modo de ilustración mostrar de una forma más clara la consecuencia en la forma del perfil.

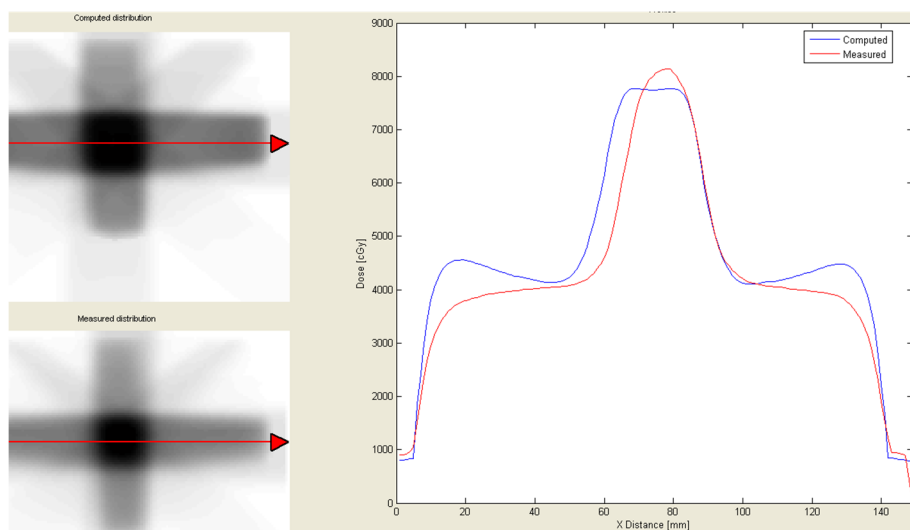


Fig. 6.43. Comparación simultánea de los perfiles de dosis de ambas distribuciones, siendo la de color rojo la planificada y la de color azul la obtenida en la simulación para un valor de 10 mm. La imagen superior izquierda hace referencia a la distribución de dosis simulada y la inferior a la planificada.

6.3.2. Incertidumbre asociada al movimiento interno de la próstata.

En general un incremento de la dosis de radiación depositada en la próstata tiende a resultar en una mayor tasa de supervivencia. Sin embargo, la glándula de la próstata se encuentra próxima a la pared del recto y la vejiga. Este hecho, junto con la necesidad de tratar con la máxima dosis la zona de tratamiento pone de manifiesto la necesidad de control del movimiento de la próstata para tratar que se encuentre durante el mayor de tratamiento bajo el rango de dosis de tratamiento, a la vez que el recto y la vejiga se exponen a la menor dosis de radiación posible.

El hecho anterior pone de manifiesto la necesidad de conocer lo que ocurre con el movimiento de la próstata durante el tratamiento y así conocer las variaciones de dosis que pueden existir respecto del tratamiento inicial, incluso en el caso ideal de que no haya variaciones de posicionamiento. En este punto simularemos el movimiento aleatorio de la próstata, en el caso de nuestro tratamiento el PTV y vesículas seminales para la fase 1 y el PTV para la fase 2.

Con el fin de ampliar los datos disponibles sobre desplazamientos de próstata en el momento del desarrollo de este experimento se decidió utilizar os valores de desplazamiento utilizados para la simulación del movimiento del PTV correspondientes al desplazamiento medio estudiado para un muestra de 102 pacientes [Osei-2009] y que se reflejan en la tabla 6.5.

Tabla 6.5. Desplazamientos medios de la próstata para un muestra de 102 pacientes.

\bar{X}	\bar{Y}	\bar{Z}
-0.5 mm	2.1 mm	1.0 mm

6.3.2.1. Fase 1

En el anterior punto comparábamos las diferencias entre el tratamiento original y el tratamiento obtenido al simular los errores en el posicionamiento del paciente. En este caso realizamos el mismo proceso de simulación pero centrándonos únicamente en los movimientos internos de la próstata durante el tratamiento.

La figura 6.44 no muestra diferencias significativas en las isocurvas para el plano de comparación exportado.

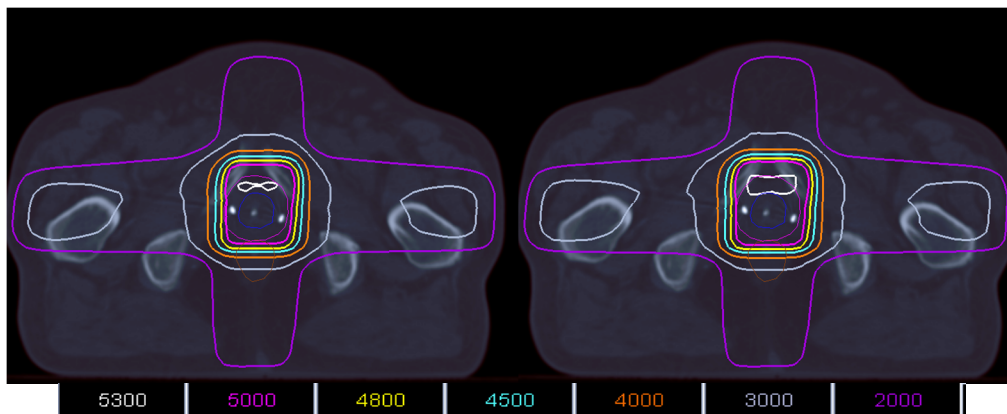


Fig. 6.44. Curvas de isodosis del tratamiento de la fase 1 inicial (derecha) comparado con el resultado obtenido al considerar únicamente los desplazamientos aleatorios de la próstata (izquierda).

Ya que en este caso la posición externa se mantiene constante, el análisis de las distribuciones de dosis que hemos realizado anteriormente con DoseLab no tiene sentido realizarlo. La repercusión en los movimientos fisiológicos nos la mostrará el análisis de los Histogramas Dosis-Volumen.

A continuación se muestran los HDVs obtenidos, figuras 6.45, 6.46 y 6.47.

No se aprecian diferencias en el HDV para el PTV1 con vesículas seminales, figura 6.45

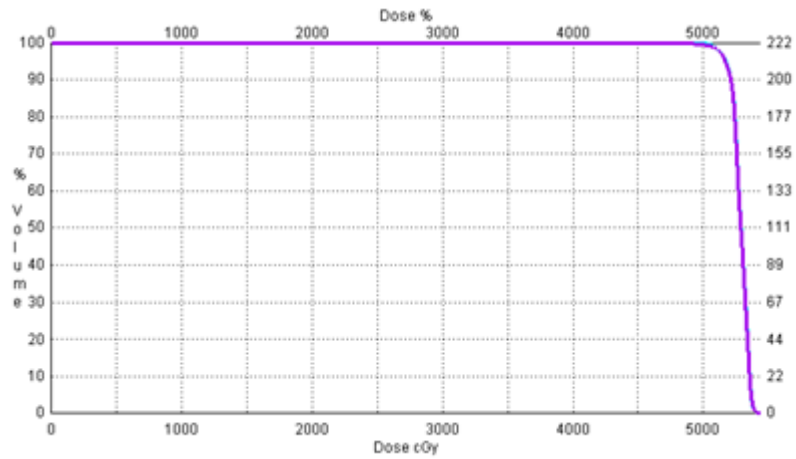


Fig. 6.45. Histograma dosis volumen del PTV1+vvss para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

En el caso del recto el análisis visual del HDV no muestra diferencias significativas, figura 6.46

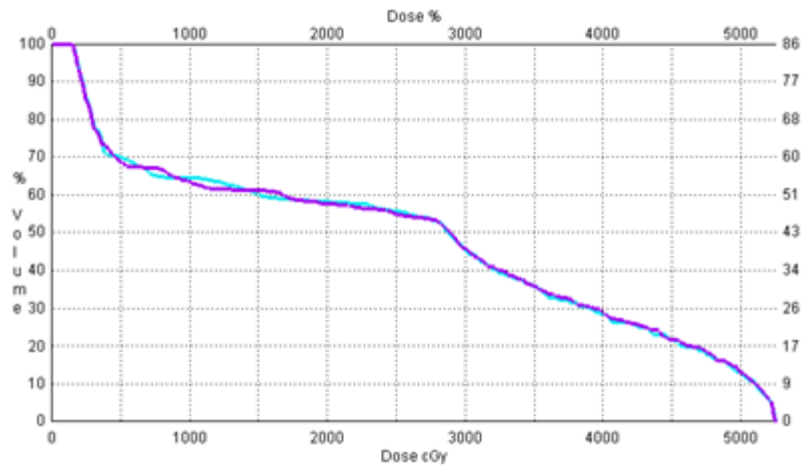


Fig. 6.46. Histograma dosis volumen del recto para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

En la figura 6.47, se puede observar la clara diferencia en el Histograma Dosis-Volumen para la vejiga entre los dos tratamientos, siendo mayor la dosis recibida para el volumen de la próstata en el tratamiento simulado (azul).

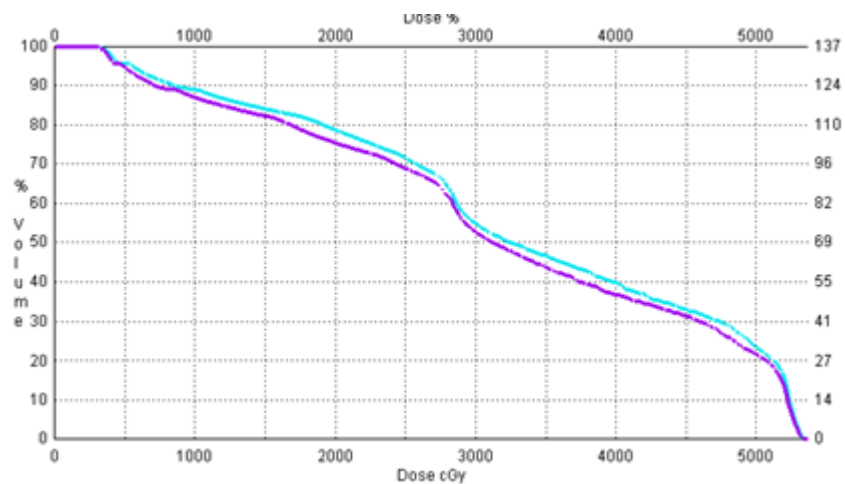


Fig. 6.47. Histograma dosis volumen de la vejiga para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

El análisis visual de los histogramas dosis-volumen nos muestran diferencias entre el tratamiento planificado y el simulado siendo la más significativa el aumento del orden del 4% en la dosis depositada en la vejiga, tabla 6.6, al igual que ocurría en el caso anterior.

Tabla 6.6: diferencias de dosis media entre los HDVs del PTV, recto y vejiga. Siendo la columna de la izquierda la correspondiente al tratamiento planificado y el de la derecha al simulado.

	PTV1+vvss		Recto		Vejiga	
Dosis media (cGy)	5282.0	5283.6	2513.0	2511.2	3225.1	3336.8
Diferencia de dosis en %	<1%		<1%		<4%	

6.3.2.2. Fase 2

Al igual que en el punto anterior realizamos la simulación con el tratamiento de la segunda fase.

En este caso y como era de esperar, tampoco existen diferencias en las curvas de isodosis, figura 6.48.

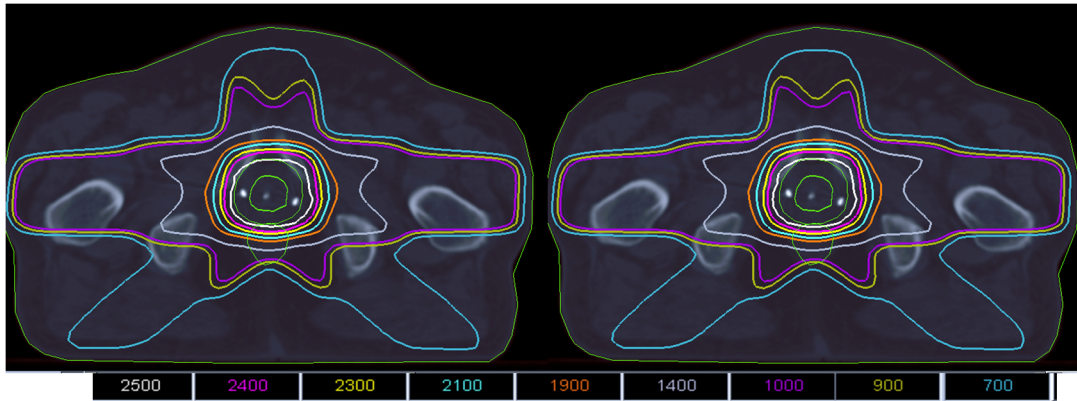


Fig. 6.48. Curvas de isodosis del tratamiento de la fase 2 (derecha) comparado con el resultado considerando los desplazamientos aleatorios de la próstata (izquierda).

Veamos cómo afectan estas variaciones de dosis en los HDVs de la fase 2, figuras 6.49, 6.50 y 6.51

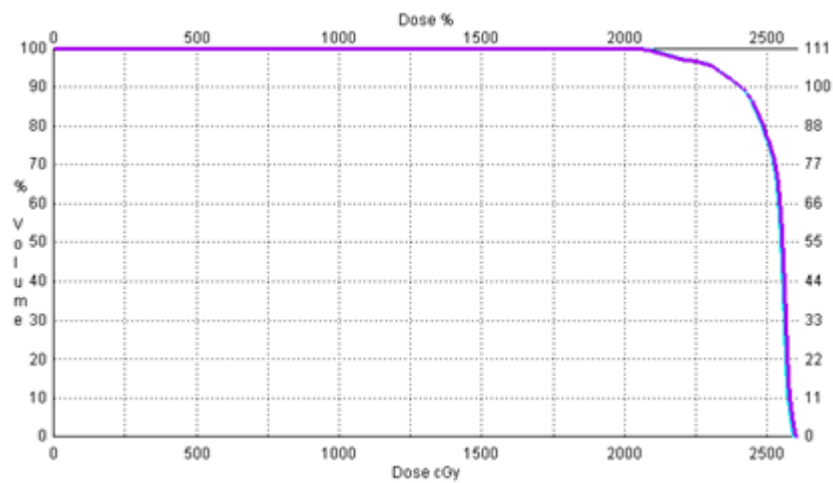


Fig. 6.49. Histograma dosis volumen del PTV2 para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

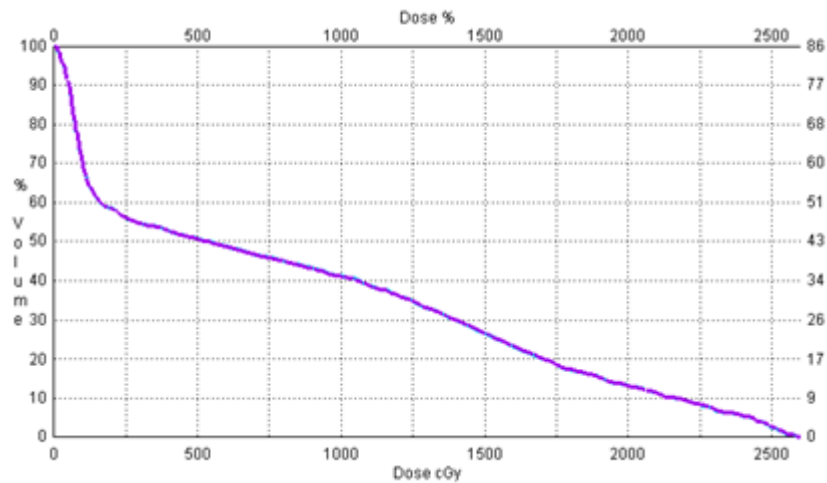


Fig. 6.50. Histograma dosis volumen del recto para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

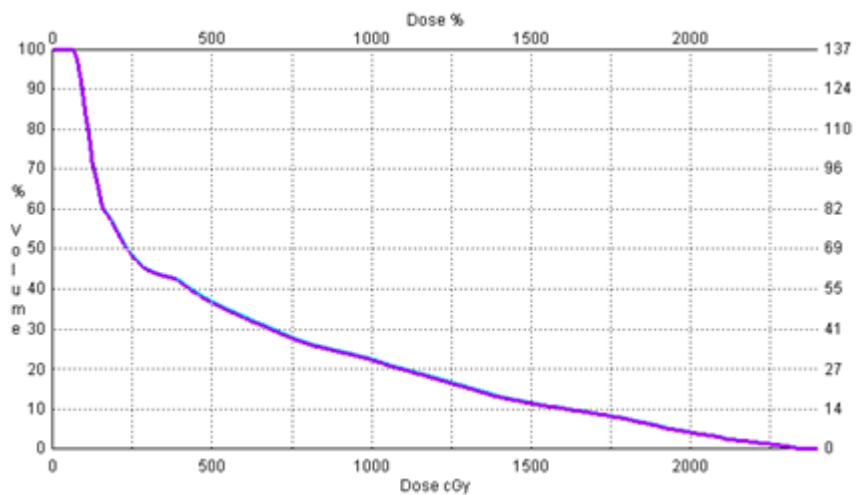


Fig. 6.51. Histograma dosis volumen de la vejiga para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

Contrariamente a lo esperado, en el caso de la fase 2, las diferencias de dosis están por debajo del 1%, tabla 6.7. Esto puede ser debido al reducido número de sesiones de tratamiento respecto de la primera fase.

Tabla 6.7. Diferencias de dosis media entre los HDVs del PTV, recto y vejiga para la fase 2. Siendo la columna de la izquierda la correspondiente al tratamiento planificado y el de la derecha al simulado.

	PTV 2		CTV2		Recto		Vejiga	
Dosis media (cGy)	2518.1	2536.6	2529.3	2524.7	862.8	852.0	565.9	570.1
Diferencia de dosis en %	<1%		<1%		<1%		<1%	

6.3.2.3. Tratamiento completo (Fase1+Fase2)

En este punto comparamos los mismos parámetros que en los dos casos anteriores.

Como era de esperar, tampoco existen diferencias en las curvas de isodosis, figura 6.52.

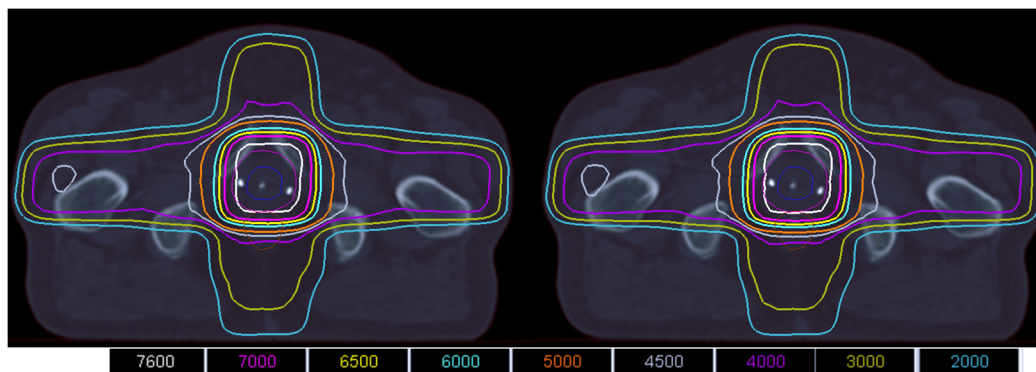


Fig. 6.52. Curvas de isodosis del tratamiento de la fase 1+2 (derecha) comparado con el resultado considerando las variaciones diarias debidas a los desplazamientos aleatorios de la próstata (izquierda).

Si analizamos directamente los Histogramas Dosis-Volumen comparando el total del tratamiento simulado y planificado, figuras 6.53, 6.54, 6.55 y 6.56. Se observa que no hay diferencias entre los HDVs comparados, excepto en el caso de la vejiga, figura 6.55.

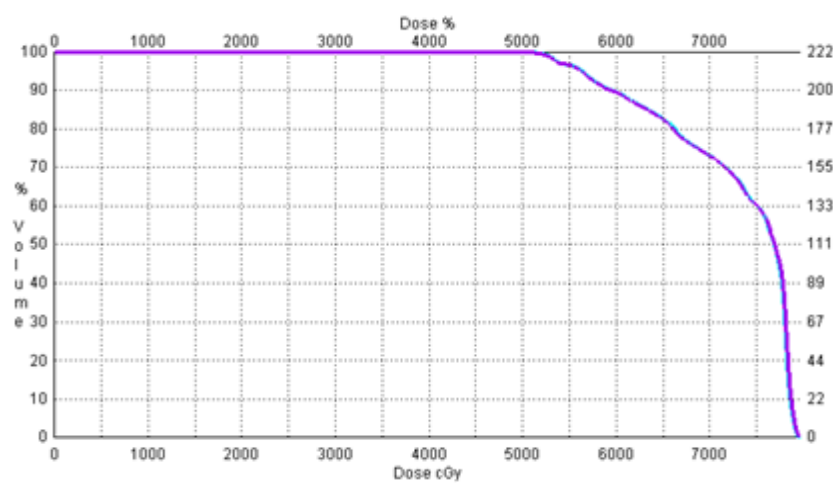


Fig. 6.53. Histograma dosis volumen del PTV1+vvss para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

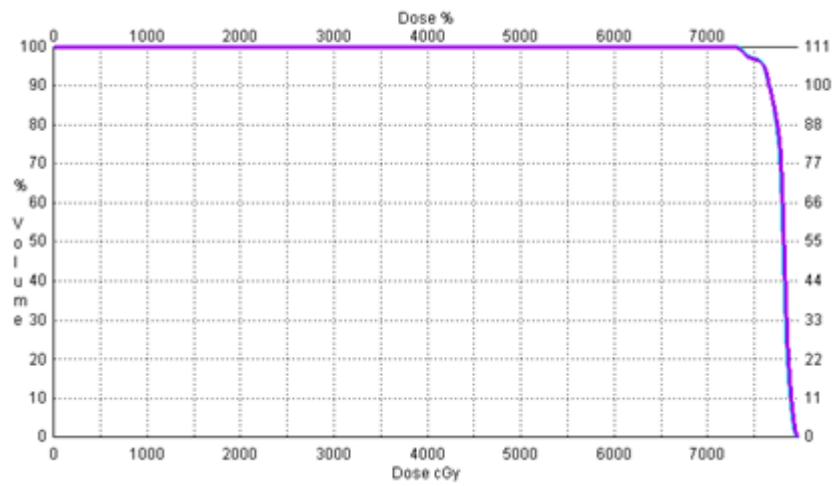


Fig. 6.54. Histograma dosis volumen del PTV2 para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

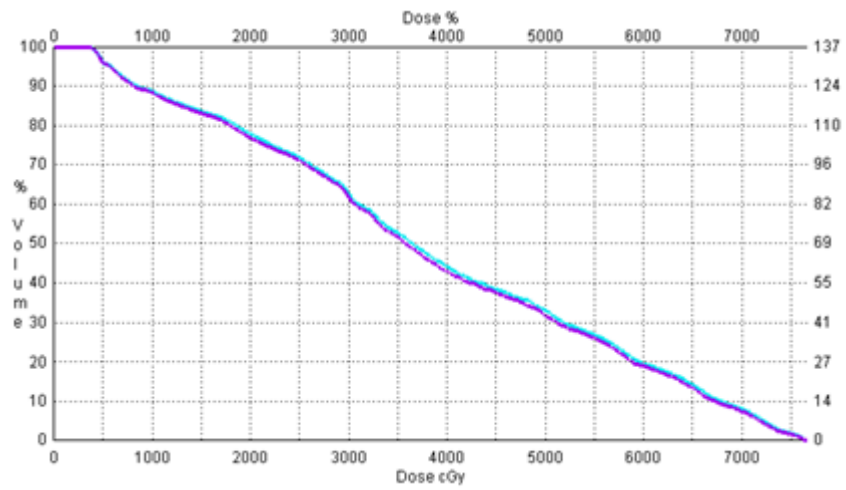


Fig. 6.55. Histograma dosis volumen de la vejiga para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

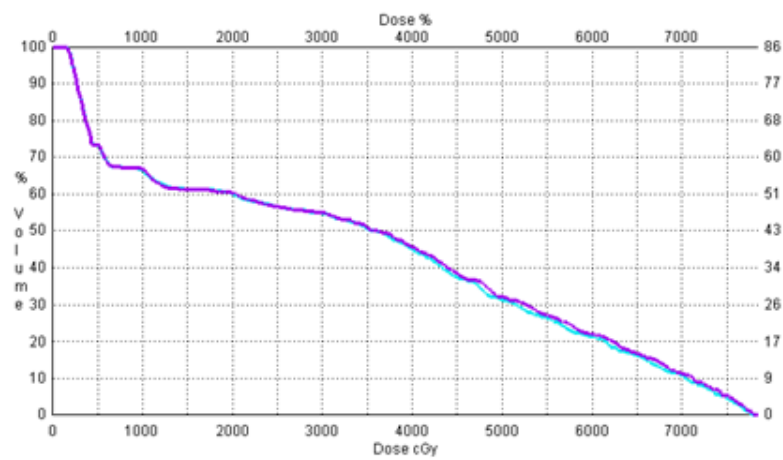


Fig. 6.56. Histograma dosis volumen del recto para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

Al igual que en los resultados anteriores el órgano con mayor diferencia de dosis, tabla 6.8, del orden del 2% para este caso, sigue siendo la vejiga. Este hecho se debe principalmente al pequeño volumen de este órgano de riesgo y su libertad de movimiento condicionada por el movimiento de la próstata la sitúan en una situación de desventaja respecto del recto.

Tabla 6.8: diferencias de dosis media entre los HDVs del PTV2, recto y vejiga para la fase 2. Siendo la columna de la izquierda la correspondiente al tratamiento planificado y el de la derecha al simulado.

	PTV1+vvss		PTV2		Recto		Vejiga	
Dosis media (cGy)	7282.7	7282.0	7792.4	7784.3	3317.3	3327.5	3791.4	3848.2
Diferencia de dosis en %	<0.5%		<0.5%		<0.5%		<2%	

6.3.3. Incertidumbres asociadas al posicionamiento y al movimiento interno de la próstata.

6.3.3.1. Fase 1

En la figura 6.57 se muestra la comparación de las curvas de isodosis entre el tratamiento planificado y el simulado para la fase1 en este caso de estudio.

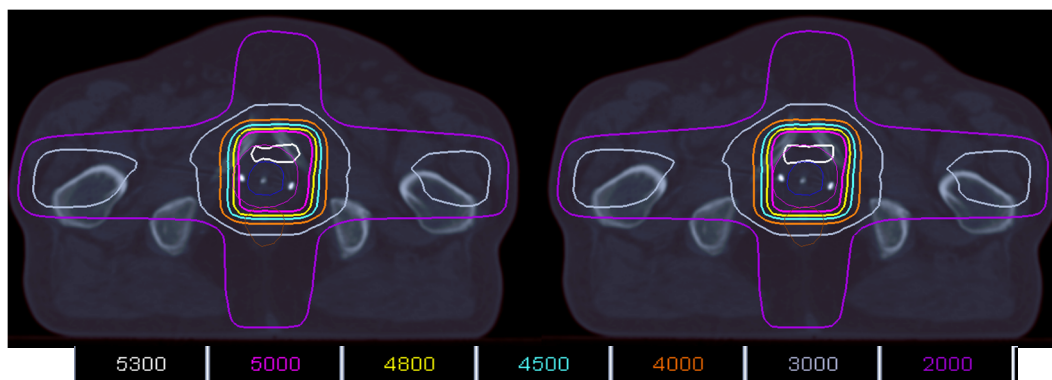


Fig. 6.57. Curvas de isodosis del tratamiento de la fase 1 inicial (derecha) comparado con el resultado considerando las variaciones diarias debidas al posicionamiento y los desplazamientos aleatorios de la próstata (izquierda).

Al igual que en el caso del punto 6.3.1.1, existe un desplazamiento en las curvas de isodosis, el detalle se muestra en la figura 6.58 y cuya justificación se expuso anteriormente.

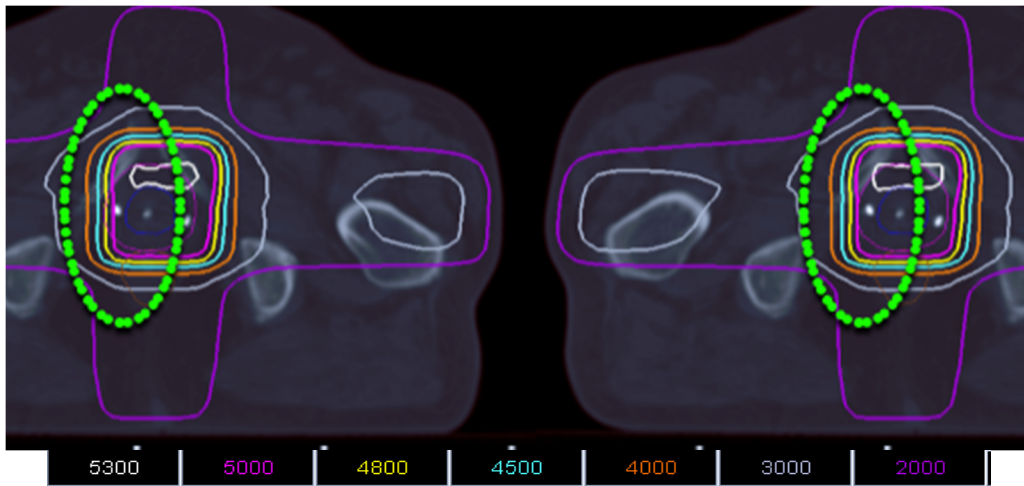


Fig. 6.58. Zoom a las curvas de isodosis del tratamiento de la fase 1 inicial (derecha) comparado con el resultado considerando las variaciones diarias debidas al posicionamiento y los desplazamientos aleatorios de la próstata (izquierda).

El resultado esperable es el mismo que en el punto correspondiente a sólo movimiento externo, razón por la cual analizaremos únicamente los Histogramas Dosis-Volumen, que deben de diferir de los casos anteriores.

En las figuras 6.59, 6.60 y 6.61 se compara el HDV del tratamiento planificado con el simulado, donde el análisis visual no muestra diferencias significativas.

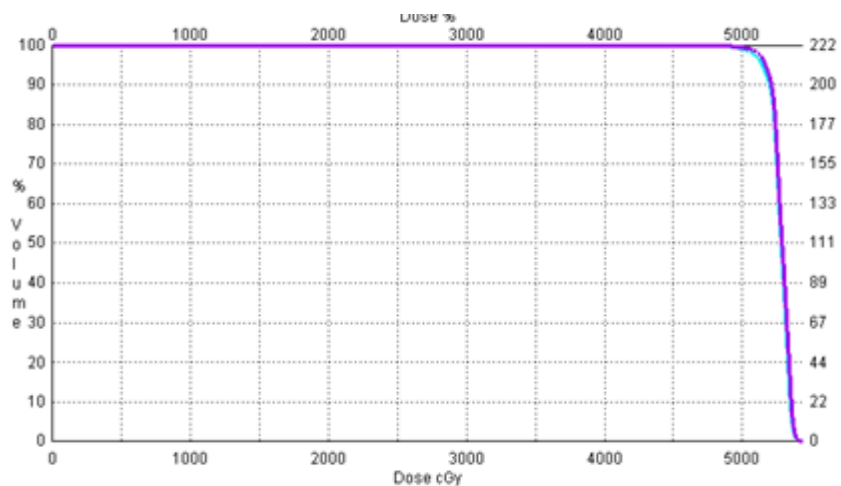


Fig. 6.59. Histograma dosis volumen del PTV1+vvss para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul

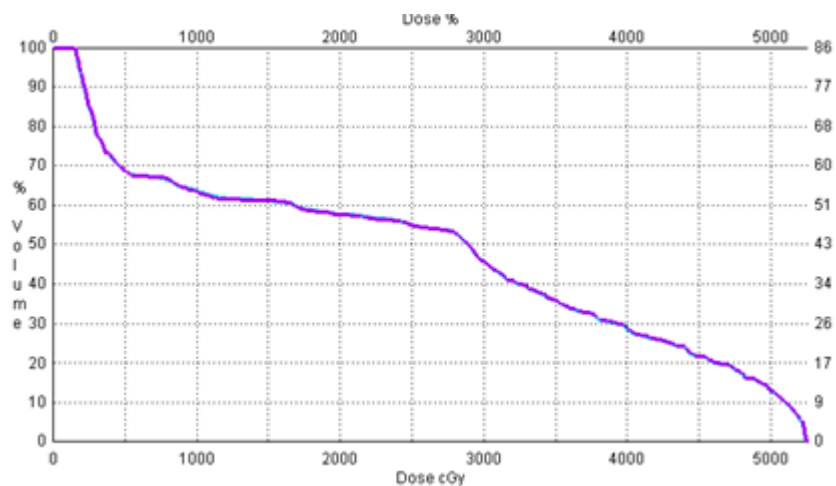


Fig. 6.60. Histograma dosis volumen del recto para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

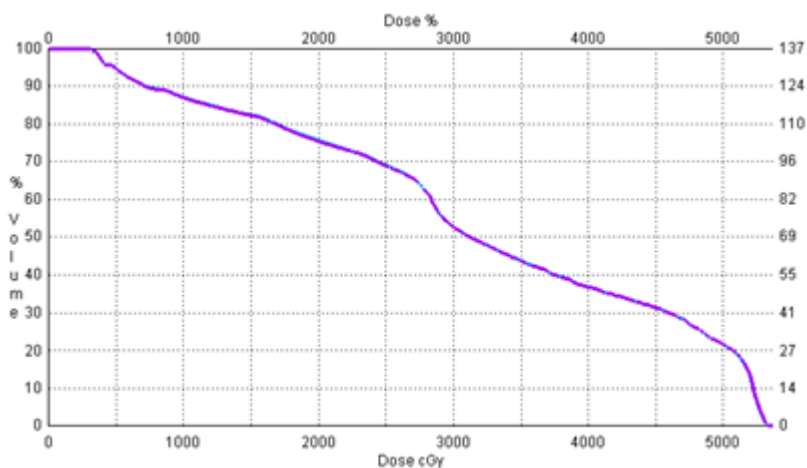


Fig. 6.61. Histograma dosis volumen de la vejiga para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

Los resultados obtenidos para la fase 1 en el caso de considerar la contribución de las variaciones en el posicionamiento del paciente y los movimientos fisiológicos del paciente muestran diferencias de dosis media total inferior al 0,5%, tabla 6.9. Resultado en oposición con el obtenido en el punto 6.3.1. Este resultado sugiere, para este caso, una posible compensación entre el posicionamiento externo y el movimiento fisiológico que resulta en una distribución equitativa de la dosis sin ninguna repercusión al final de la primera fase. Obviamente este resultado no es extrapolable a otros casos y/o patologías.

Tabla 6.9: diferencias de dosis media entre los HDVs del PTV, recto y vejiga. Siendo la columna de la izquierda la correspondiente al tratamiento planificado y el de la derecha al simulado.

	PTV+vvss		Recto		Vejiga	
Dosis media (cGy)	5282.0	5273.6	2513.0	2511.2	3225.1	3228.2
Diferencia de dosis en %	<0.5%		<0.5%		<0.5%	

6.3.3.2. Fase 2

Al igual que en el punto 6.3.1.2 realizamos la simulación con el tratamiento de la segunda fase.

La comparación visual de las curvas de isodosis, figura 6.62, no muestra diferencias entre ellas.

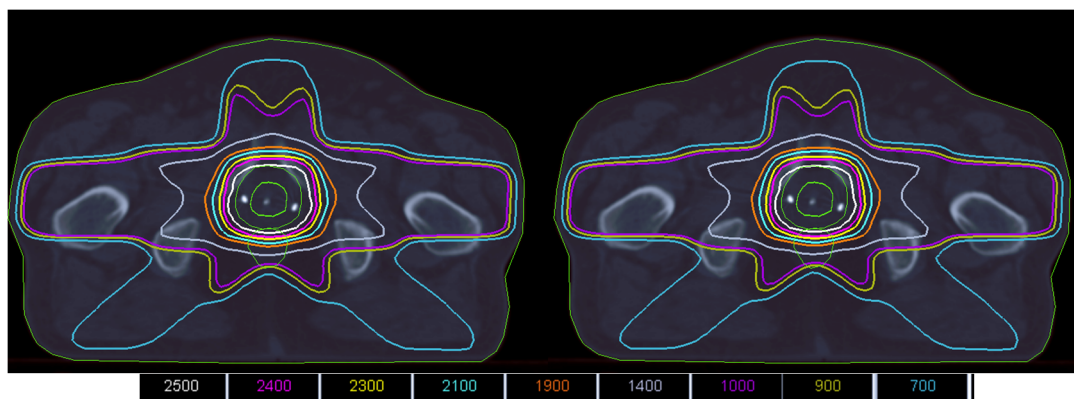


Fig. 6.62. Curvas de isodosis del tratamiento de la fase 2 (derecha) comparado con el resultado considerando las variaciones diarias debidas al posicionamiento y los desplazamientos aleatorios de la próstata (izquierda).

El análisis visual de los Histogramas Dosis-Volumen, figuras 6.63, 6.64, 6.65 y 6.66, muestra diferencias para el caso del PTV2 (fig. 6.63), vejiga (fig. 6.65) y CTV2 (fig. 6.66). En cambio y como se viene repitiendo en los anteriores casos, el análisis del HDV del recto (fig. 6.64) no arroja diferencias entre los dos tratamientos comparados.

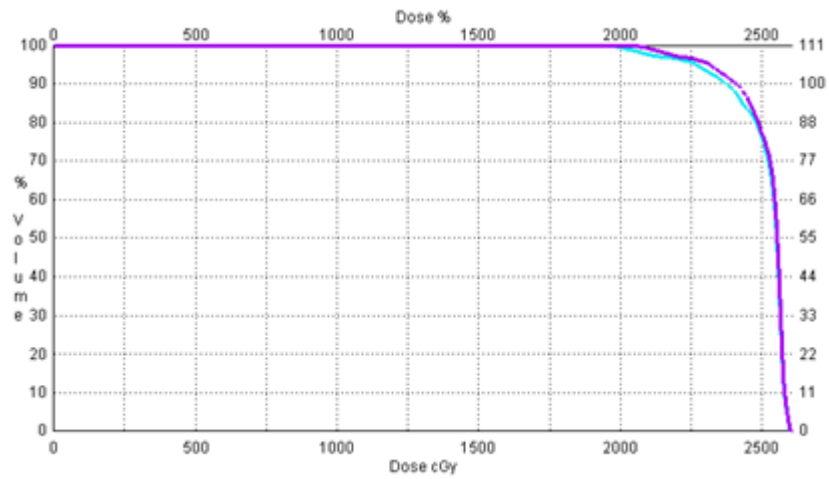


Fig. 6.63. Histograma dosis volumen del PTV2 para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul

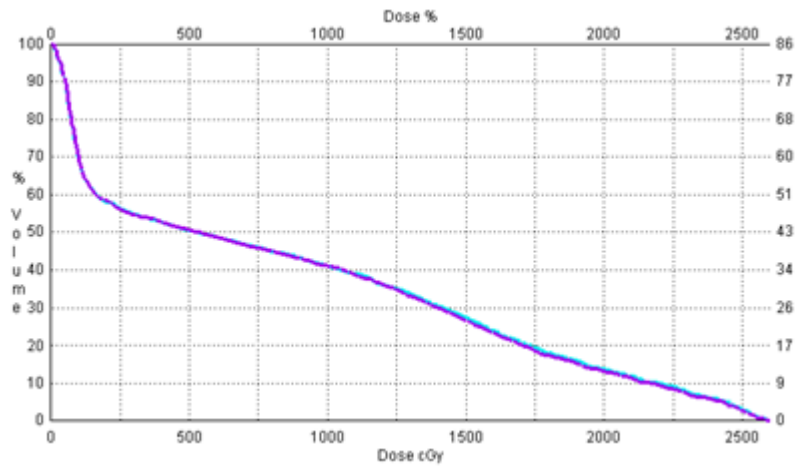


Fig. 6.64. Histograma dosis volumen del recto para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

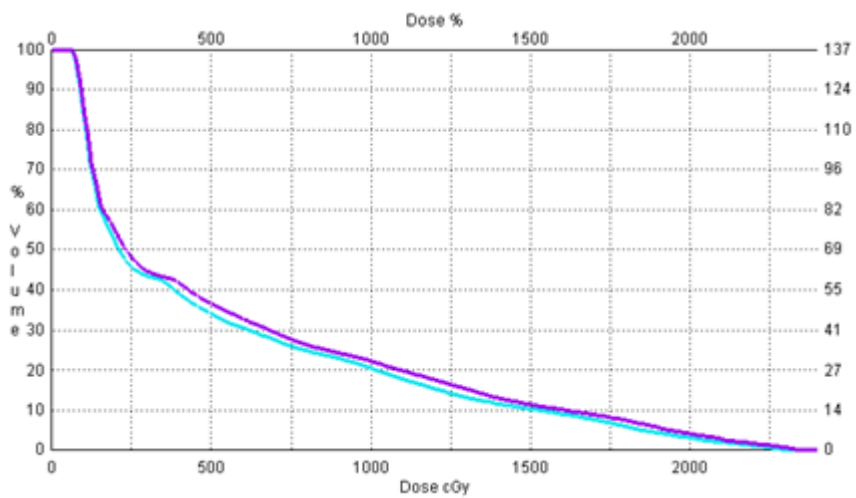


Fig. 6.65. Histograma dosis volumen de la vejiga para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

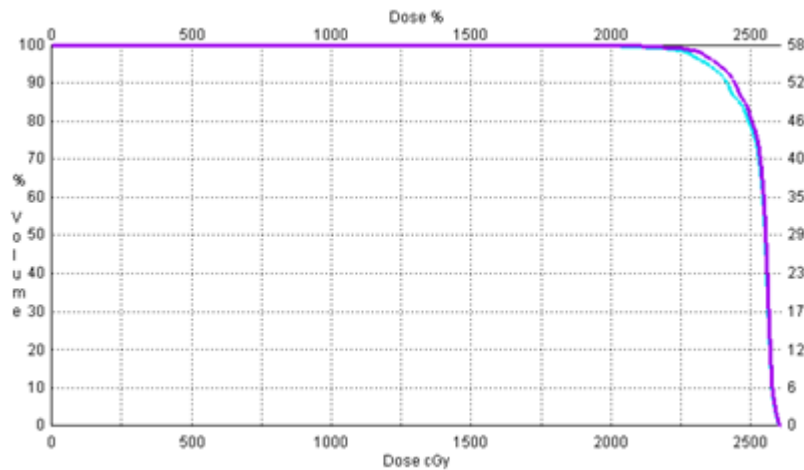


Fig. 6.66. Histograma dosis volumen del CTV 2 para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

En este caso las diferencias de dosis media total calculadas no tienen más de un 1% de diferencia excepto para el caso de la vejiga, que ha tenido un resultado del orden del 7% de diferencia pero contrario a los resultados obtenidos hasta ahora, siendo en este caso la dosis recibida, en la vejiga, en la simulación menor que en la planificada, tabla 6.10. En este resultado la planificación simulada da como resultado una disminución de la dosis media total recibida por la vejiga.

Tabla 6.10: diferencias de dosis media entre los HDVs del PTV, recto y vejiga para la fase 2. Siendo la columna de la izquierda la correspondiente al tratamiento planificado y el de la

	PTV 2		CTV2		Recto		Vejiga	
Dosis media (cGy)	2518.1	2508.7	2529.3	2521.3	862.8	860.5	565.9	530.1
Diferencia de dosis en %	0.5%		0.5%		<0.5%		<7%	

6.3.3.3. Tratamiento completo (Fase1+Fase2)

En este punto comparamos los mismos parámetros que en los dos casos anteriores.

En la figura 6.67 de muestra la comparación de las curvas de isodosis para el mismo plano entre tratamientos diferentes.

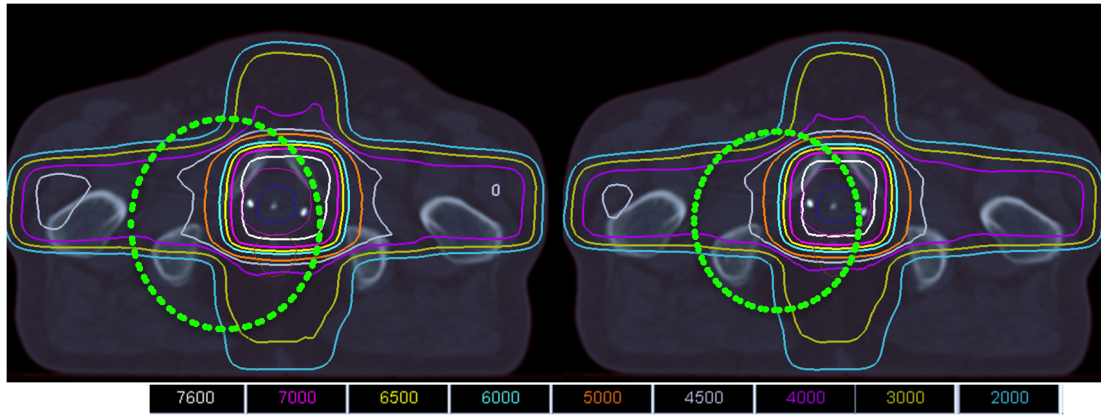


Fig. 6.67. Curvas de isodosis del tratamiento de la fase 1+2 (derecha) comparado con el resultado considerando las variaciones diarias debidas al posicionamiento y a los desplazamientos aleatorios de la próstata (izquierda).

Como puede observarse en la figura 6.68, hay un aumento del perímetro de las isolíneas del tratamiento simulado respecto de las del tratamiento original.

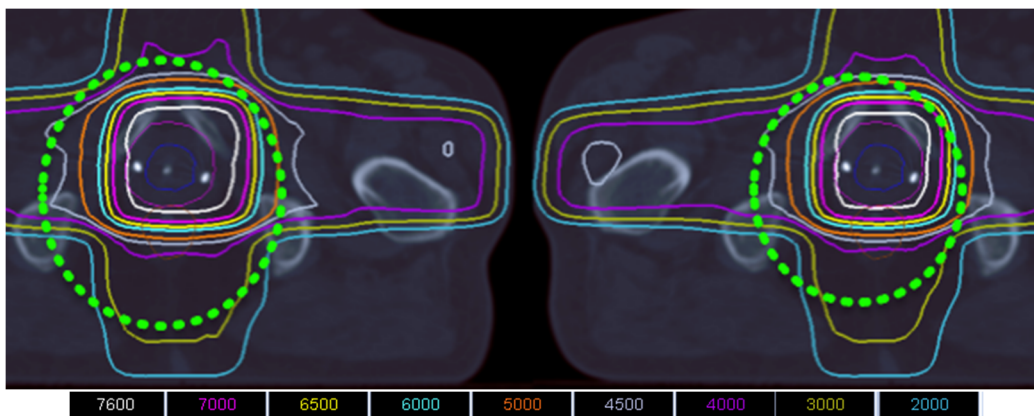


Fig. 6.68. Zoom a las curvas de isodosis del tratamiento de la fase 1+2 (derecha) comparado con el resultado considerando las variaciones diarias debidas al posicionamiento y a los desplazamientos aleatorios de la próstata (izquierda).

Los HDVs comparando el total de tratamiento simulado y planificado se muestran a continuación.

En la figura 6.69 puede observarse la diferencia clara entre el Histograma Dosis-Volumen del tratamiento simulado (verde) y el planificado (rosa). Siendo mayor la dosis depositada en el PTV1 + vesículas seminales del tratamiento simulado

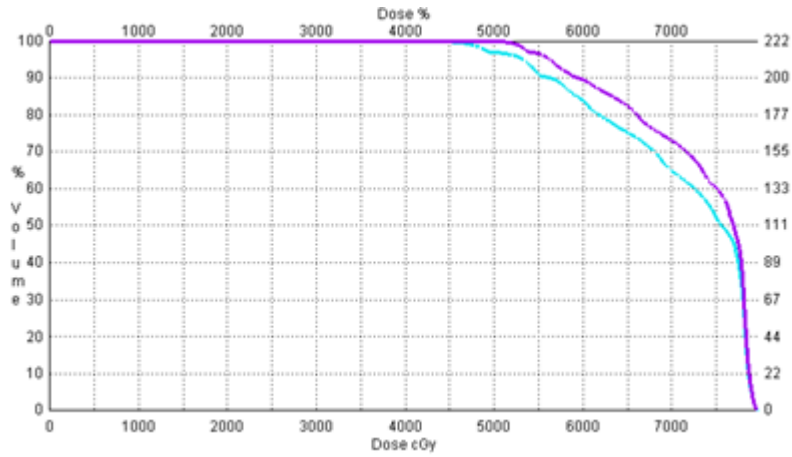


Fig. 6.69. Histograma dosis volumen del PTV1+vvss para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

Al igual que en el caso anterior, el volumen del blanco de la fase2 recibe mayor dosis, figura 6.70, para el tratamiento simulado.

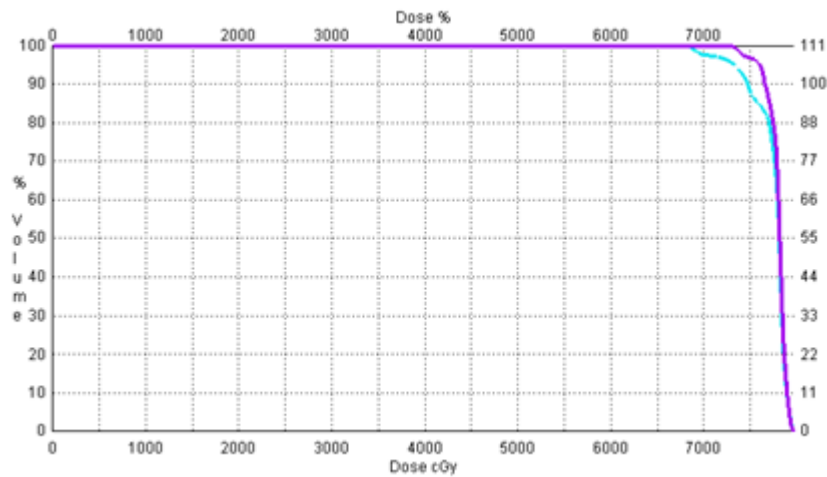


Fig. 6.70. Histograma dosis volumen del PTV2 para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

Las figuras 6.71 y 6.72, correspondientes a la dosis de los volúmenes CTV1 y CTV2 muestran similares resultados que para los PTV1 con vesículas seminales y PTV2.

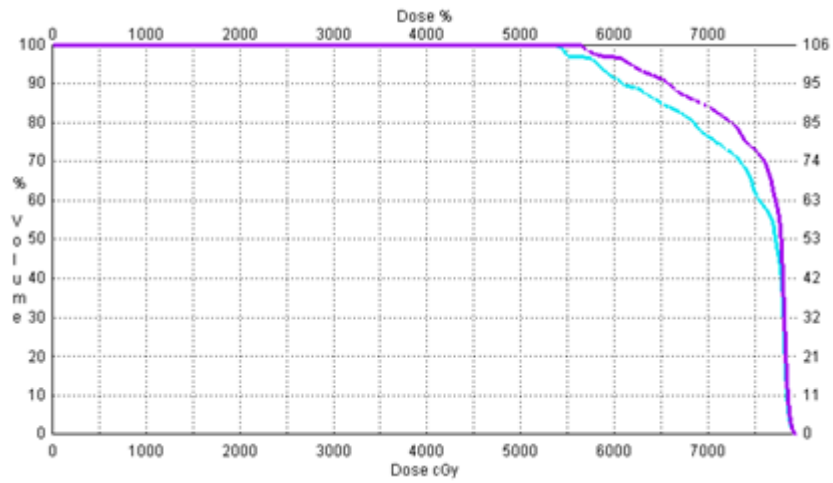


Fig. 6.71. Histograma dosis volumen del CTV1 para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

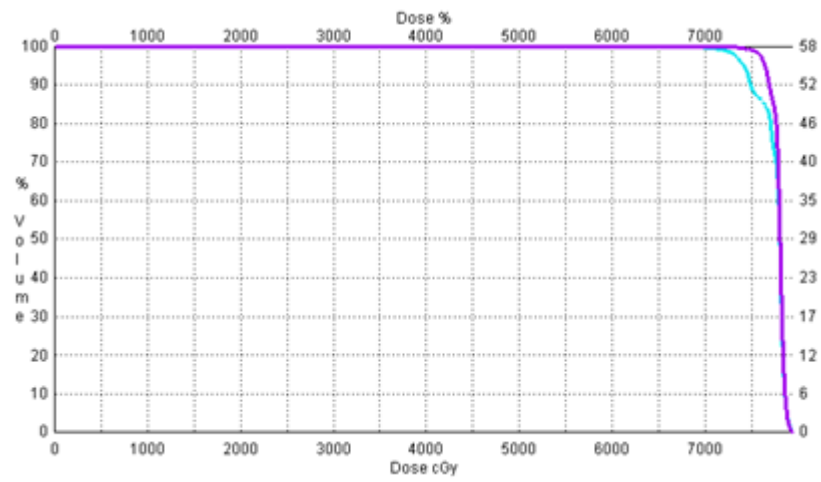


Fig. 6.72. Histograma dosis volumen del CTV2 para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

Para el caso de los órganos de riesgo el resultado difiere entre el recto, figura 6.73, y la vejiga, figura 6.74, donde el resultado del análisis visual de la vejiga claramente arroja una diferencia significativa entre los dos tratamientos.

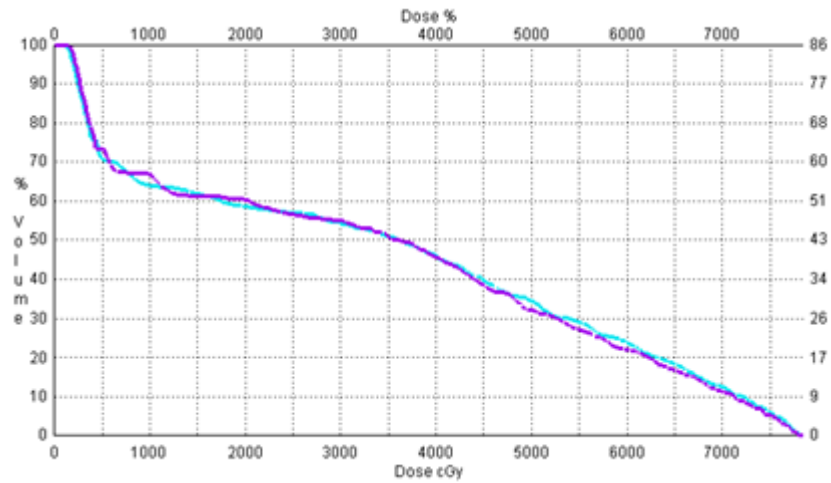


Fig. 6.73. Histograma dosis volumen del recto para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

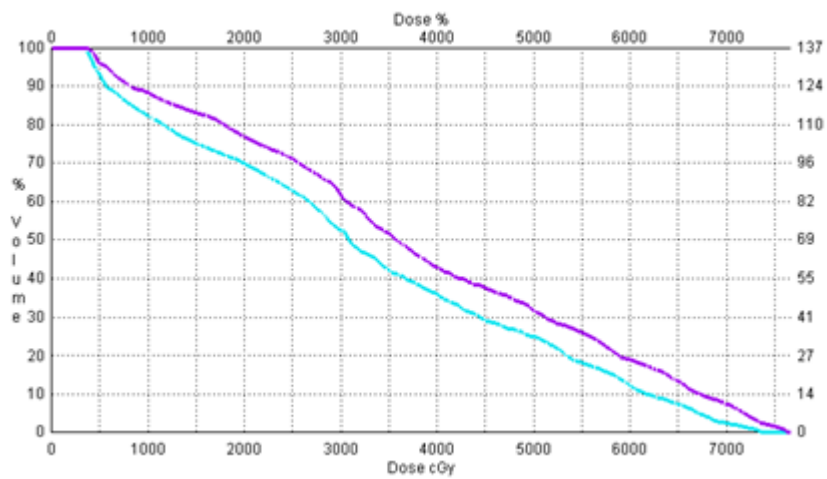


Fig. 6.74. Histograma dosis volumen de la vejiga para el tratamiento planificado en color rosa frente al simulado en color azul.

Los resultados de la dosis media total obtenida en los HDVs, tabla 6.11, indican diferencias entre el 3% y 2% para los blancos de tratamiento correspondientes a la fase1 (PTV1+vvss y CTV1), menores a un 1% para los blancos de tratamiento de la segunda fase, siendo mayor la dosis recibida en el tratamiento planificado que en el simulado.

Para el caso de los órganos de riesgo la dosis media total que recibe la vejiga resulta del orden del 14% siendo mayor para el tratamiento simulado que el planificado y en el recto la diferencia es menor al 1% siendo mayor la dosis media total recibida en el tratamiento simulado.

Tabla 6.11: diferencias de dosis media entre los HDVs del PTV, recto y vejiga. Siendo el valor de la izquierda el correspondiente al tratamiento planificado y el de la derecha al simulado.

	PTV1+vwss		CTV1		PTV2		CTV2		Recto		Vejiga	
Dosis media (cGy)	7282.7	7107.7	7505.3	7356.7	7792.4	7742.2	7794.1	7751.6	3317.3	3394.4	3791.4	3296.5
Diferencia de dosis en %	<3%		2%		<1%		<1%		<1%		14%	

En vista de los resultados obtenidos con el método utilizado, se plantea un sistema de trabajo, basado en el método de simulación expuesto, con el fin de ampliar el conocimiento de las implicaciones de las incertidumbres asociadas a los desplazamientos y a los movimientos fisiológicos para aplicarlos no solo a los tratamientos de próstata sino hacerlo extensible a todos los tratamientos sensibles de acusar incertidumbres en el desarrollo del tratamiento. Para este fin un buen control sobre el posicionado o una revisión de las técnicas de posicionamiento disponibles en el hospital, provocaría que disminuyeran las incertidumbres en los tratamientos.

Conclusiones

En esta Tesis se ha puesto de manifiesto la relevancia que tiene conocer las incertidumbres debidas a los movimientos fisiológicos y errores de posicionado en todas las etapas del proceso de Radioterapia.

A partir de los objetivos propuestos los resultados obtenidos en este trabajo permiten establecer las siguientes conclusiones:

- Se ha argumentado la importancia de controlar el proceso de posicionado para el tratamiento de Radioterapia y así minimizar el error sistemático asociado a esta parte del tratamiento.
- Se ha probado la importancia de conocer la incertidumbre en la disposición interior de los volúmenes de tratamiento (movimiento de vísceras), ya que si bien hay datos en la bibliografía sobre los intervalos de movimiento propios de muchos de los órganos a considerar, la adopción de estos valores supondría asumir un criterio generalista en unos tratamientos cada vez mas individualizados y personalizados.
- Se ha demostrado que si bien sería conveniente utilizar el algoritmo de Monte Carlo por ser el de menos incertidumbres asociadas al cálculo de distribuciones de dosis, constatamos que, incluso con la tecnología actual, los tiempos de cálculo son excesivamente grandes para la práctica clínica. Es necesario seguir avanzando en el desarrollo de programación con GPUs independientemente de que además se realice cálculo distribuido y/o multiprocesador.
- Se ha desarrollado una metodología de trabajo que se puede incorporar en la rutina diaria de los tratamientos de radioterapia para minimizar las diferencias de las distribuciones de dosis teóricamente calculadas inicialmente y las realmente existentes dentro del paciente.
- En base a lo desarrollado en este trabajo, se deriva la recomendación de que el estudio de los márgenes aplicables a los CTV deben ser explícitamente definidos por cada instalación en función de las peculiaridades de sus técnicas de tratamiento, ya que no es asumible que dos instituciones diferentes realicen el tratamiento de, por ejemplo, una próstata en exactamente las mismas condiciones.

- Como desarrollo futuro se propone realizar un estudio ciego con diferentes casos tratados en el hospital para desarrollar un protocolo de tratamiento modelo en el que solo se tengan que modificar los parámetros individuales del paciente que puedan inducir mayor repercusión en las incertidumbres fisiológicas, ya que las geométricas son propias de las características de la instalación.

APÉNDICE I

Calibrado de la película radiográfica EDR2

Hay que destacar en primer lugar que las películas radiográficas convencionales, son un método clásico y muy validado y del que se han publicado multitud de trabajos confirmando la utilización de estas películas para temas de dosimetría. El mayor inconveniente que presentan es que necesitan revelado, lo cual nos obliga a llevar a cabo un mantenimiento exhaustivo de la reveladora, a fin, de que esta, esté operando siempre dentro de los márgenes de tolerancia. La dosimetría con películas radiográficas convencionales obliga a realizar el calibrado, cada vez que irradiemos una película, a fin de evitar la dependencia con la reveladora, ya que si queremos revelar dos lotes de películas radiográficas, y estos revelados están distanciados en el tiempo, si durante este periodo las condiciones de la reveladora cambiaran, las películas reveladas de este segundo lote no se podrían calibrar en dosis con los datos obtenidos del primer revelado, ya que para un mismo valor de dosis, el nivel de gris en ambos casos sería diferente.

El propio calibrado es un problema en sí, ya que al tener que calibrar cada vez que se revelan películas, el método óptimo de realizar esa calibración sería empleando la cuba de agua, pero este procedimiento es muy lento, y no podemos detener los tratamiento a los pacientes durante tanto tiempo.

Como alternativa a este problema se utilizó la cuña mecánica que posee el propio acelerador, y conociendo el perfil de esta cuña, medido con la cuba de agua, podemos ser capaces de obtener una serie de puntos para calibrar la dosis en función de la densidad óptica de la película radiográfica.

En primer lugar la calibración empleando la cuña consiste en irradiar una película radiográfica ensobrada, ubicada en la mesa de tratamiento del acelerador, bajo varias placas de agua solida.

La principal ventaja de este método es que nos permite obtener muchos puntos de calibración, el procedimiento seguido consiste en:

En segundo lugar, mediante el uso del planificador PCRT3D de Técnicas Radiofísicas obtenemos el tiempo de irradiación de la película. Para una dosis en el centro de la cuña de 131 cGy, el tiempo obtenido es 37 UM.

El siguiente paso es marcar la película de manera que seamos capaces de localizar el centro de la cuña, para ello se perfora la película ensobrada con un punzón, siguiendo la rejilla que nos da el acelerador, la unión de los puntos dos a dos, nos dará el centro de la placa, tal y como podemos ver en la Figura A1.

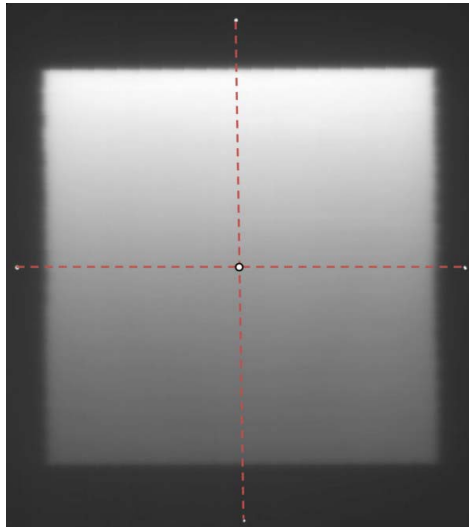


Fig. A1. Película radiográfica EDR2 señalada en los extremos para identificar el centro de la cuña de irradiación.

Una vez realizado el montaje experimental procedemos a irradiar la película, concluida la irradiación, revelamos la película de la cuña, junto con el resto de películas empleadas en los estudios llevados a cabo.

Con la película de la cuña ya revelada, procedemos a su digitalización, para posteriormente, empleando el programa de tratamiento de imágenes ATW [Díez-2004] determinar el centro de la misma, sin más que utilizar las marcas realizadas al comienzo.

Una vez localizado el centro y mediante el uso del software ATW, definimos una serie de puntos (10 o 12) sobre la línea vertical que pasa por el centro de la cuña, tal y como podemos ver en la Figura 38, de estos puntos obtenemos mediante el uso del ATW la distancia al centro de la cuña y la densidad óptica de cada punto.

Conociendo la distancia de cada punto al centro de la cuña, podemos empleando el perfil de la cuña (Figura A2), obtener la dosis que cada punto ha recibido.

Con todo esto ya estamos en condiciones de construir una recta de calibración, que nos relaciona la el valor de densidad óptica medida con el valor de la dosis en ese punto.

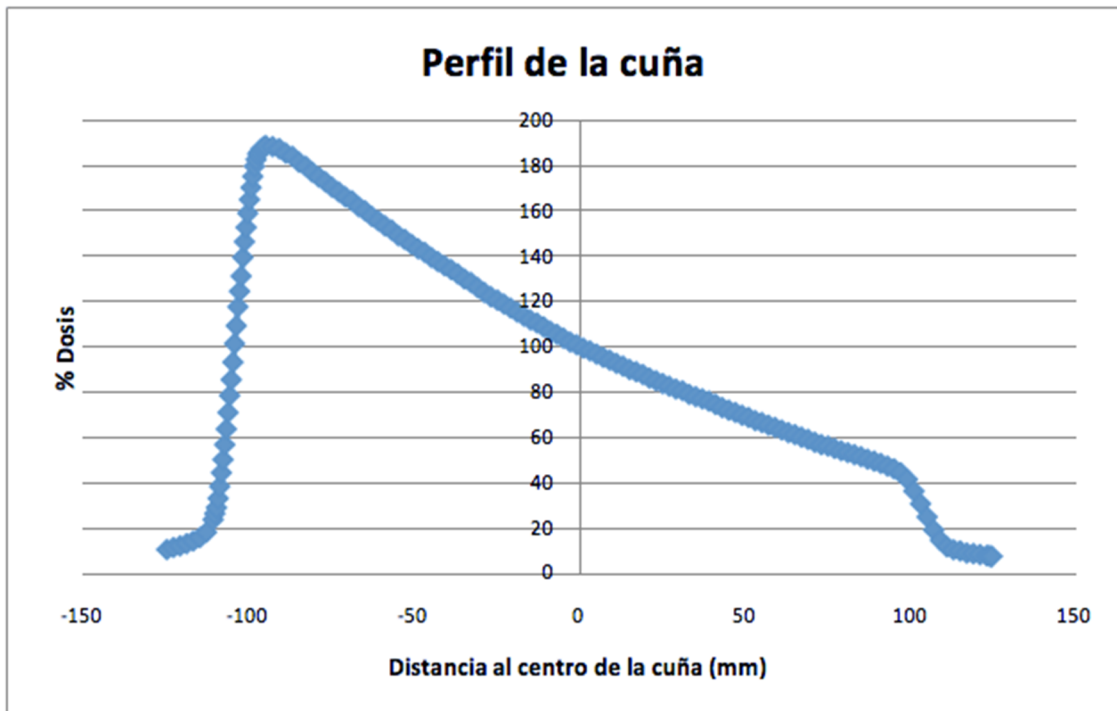


Fig. A2. Perfil de la cuña mecánica del acelerador Precise del HCVU. 20x20cm². Profundidad de 40mm de agua

El principal problema que presenta este método es que introduce una gran desviación en las medidas, ya que si no obtenemos perfectamente el centro, introducimos grandes variaciones en los valores de la dosis. Todo esto es debido a la elevada pendiente que tiene la cuña y a las pequeñas variaciones en la posición nos introduce grandes variaciones en la dosis.

APÉNDICE II

Acrónimos

AAPM	<i>American Association of Physicists in Medicine.</i>
AP	Anteroposterior.
BEV	Del inglés <i>Beam-Eye View</i> .
CTV	Del inglés <i>Clinical Target Volume</i> .
DICOM	Del inglés <i>Data Interchange and Communication in Medicine</i> . Estándar de almacenamiento e intercambio de información en medicina.
DDP	Desplazamiento del Paciente Promediado.
DPB	Del inglés <i>Differential Pencil Beam</i> .
EPID	Del inglés <i>Electronic Portal Imaging Device</i> .
EPL	Del inglés <i>Equivalent Path Length</i> .
FFT	Del inglés <i>Fast Fourier Transform</i> (Transformada rápida de Fourier)
GTV	Del inglés <i>Gross Tumour Volume</i> .
HDV	Histograma de Dosis Volumen.
IPTV	Del inglés <i>Internal Planning Target Volumen</i> .
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements.</i>
IM	Del inglés <i>Internal Margin</i> (Margen Interno).
LINAC	Del inglés <i>Linear Accelerator</i> .
OAR	Del inglés <i>Organ At Risk</i> , Órganos de Riesgo.
PB	Del inglés <i>Pencil Beam</i> .
PTV	Del inglés <i>Planning Target Volume</i> .
RDR	Radiografía Digitalmente Reconstruida.
RNM	Resonancia Nuclear Magnética.
ROI	Del inglés <i>Region Of Interest</i> (Región de interés).
SBRT	Stereotactic Beam Radio Therapy.
SETUP	Posicionamiento del paciente.
SI	Superior - Inferior.
SM	Del Inglés <i>Set-up Margin</i> (Margen de posicionamiento).

- SSD Del inglés *Source Skin Distance*. Distancia Fuente Superficie, también llamada Distancia Fuente Piel.
- TAC Tomografía Axial Computarizada (TC).
- TF Transformada de Fourier.

Bibliografía

[AAPM-1995], AAPM REPORT NO. 55. Radiation Treatment Planning Dosimetry Verification. TASK GROUP #23.

[AAPM-2007], Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning.

[Abella-2014], V. Abella. "Sistema de Planificación de Tratamientos de Radioterapia para Aceleradores Lineales de Partículas (LinAc) basado en el método Monte Carlo". Tesis doctoral UPV

[Ahnesjö-1989], Ahnesjö A and Andreo P 1989 "Determination of effective bremsstrahlung spectra and electron contamination for photon dose calculations" Phys. Med Biol. 34 1451-64

[Ahnesjö-1991], Ahnesjö A (1991) Dose calculation methods in photon beam therapy using energy deposition kernels. Thesis, Stockholm University, Stockholm, Sweden

[Ahnesjö-1992], Ahnesjö A, Saxner M, Trepp A. 1992 "A pencil beam model for photon dose calculation". Med Phys. Mar-Apr:19(2):263-73.

[Ahnesjö-1999], Ahnesjö A, Aspradakis MM. 1999 "Dose calculations for external photon beams in radiotherapy". Phys Med Biol. Nov;44(1 1):R99-1 55. Review.

[Althof-1996], Althof, V.G.M., Hoekstra, C.J.M., Te Loo, H-J. 1996 Variation in prostate position relative to adjacent bony anatomy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 34(3):709-715.

[Balter-1995], Balter, J.M., Sandler, H.M., Lam, K., Bree, R.L., Lichter, A.S., Ten Haken, R.K. 1995 Measurement of prostate movement over the course of routine radiotherapy using implanted markers. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 31(1):113-118.

[Balter-1996], Balter, J., Ten Haken, R., Lawrence, T., Lam, K.L., Robertson, J.M. 1996 Uncertainties in CT-based radiation therapy treatment planning associated with patient breathing. Int. J. Radiat. Biol. Phys. 36(1):167-174.

[Batho-1964], Batho H F. 1964 " Lung corrections in cobalt 60 beam therapy" J Can Assoc Radiol. Jun; 15:79-83.

[Beard-1993], Beard, C.J., Bussiere, M.R., Plunkett, M.E., Coleman, C.N., Kijewski, P.K. 1993 Analysis of prostate and seminal vesicle motion. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 27(Suppl. 1):136.

[Beaudoin-1968], Beaudoin L 1968 Analytical approach to the solution of the dosimetry in heterogeneous media M.Sc. Thesis University of Toronto.

[Beckendorf-2011], Beckendorf, V. et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 80, 1056–1063 (2011).

[Bel-1996], Bel, A., Vos, P.H., Rodrigus, T.R., Creutzberg, C.L., Visser, A.G., Stroom, J.C., Lebesque, J.V. 1996b High-precision prostate cancer irradiation by clinical application of an offline patient set-up verification procedure, using portal imaging. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., Vol 35, No 2, pp.321-332.

- [Booth-2002] Modelling the impact of treatment uncertainties in radiotherapy.
- [Bortfeld-1993], Bortfeld T, Schlegel W, Rhein B. 1993 "Decomposition of pencil beam kernels for fast dose calculations in three-dimensional treatment planning". *Med Phys.* Mar-Apr;20(2 Pt 1):311-8.
- [Boyer-1988], Boyer, A.L., Schultheiss, T. 1988 Effects of dosimetric and clinical uncertainty on complication-free local tumor control. *Radiother. Oncol.* 11:65-71.
- [Brahme-1988], Brahme, A. 1988 Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiother. Oncol.* 12:129-140
- [Brahme-2000], Brahme, A. Development of radiation therapy optimization. *Acta Oncol.* 39, 579–595 (2000).
- [Bucci-2006]. Bucci, M. K., Bevan, A. & Roach, M. 3rd. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. *CA Cancer J. Clin.* 55, 117–134 (2005).
- [Casell-1981], Cassell K J, Hobday P A and Parker R P 1981 "The implementation of a generalised Batho inhomogeneity correction for radiotherapy planning with direct use of CT numbers" *Phys. Med. Biol.* 26 825-33
- [Chetty-2000] Chetty I. J., Charland P. M., Tyagi N., McShan D. L., Fraass B. y Bielajew A. F. Experimental validation of the DPM Monte Carlo code for photon beam dose calculations in inhomogeneous media. *Med. Phys.* 29. p. 1351. 2002.
- [Chui-1988], Chui CS, Mohan R. 1988 "Extraction of pencil beam kernels by the deconvolution method". *Med Phys.* Mar-Apr;15(2): 138-44.
- [Clarkson-1941], Clarkson JR. A note on depth doses in fields of irregular shape. *Br J Radiol* 1941; 14:265. 24
- [Crook-1995], Crook, J.M., Raymond, Y., Salhani, D., Yang, H., Esche, B. 1995 Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers. *Radiother. Oncol.*, 37:35-42.
- [Cunningham-1989], Development of computer algorithms for radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989; 16:1367–1376
- [Cunningham-1972], Cunningham JR, Shrivastava PN, Wilkinson JM. 1972 "Program IRREG-calculation of dose from irregularly shaped radiation beams". *Comput Programs Biomed.* Apr;2(3): 192-9.
- [Cunningham-1973], Cunningham J R and Beaudoin L 1973 "Calculations for tissue inhomogeneities with experimental verification" XIII Int. Congress of Radiology (Madrid) XIII, pp 653-7
- [Davies-1994], Davies, S.C., Hill, A.L., Holmes, R.B., Halliwell, M., Jackson, P.C. 1994 Ultrasound quantitation of respiratory organ motion in the upper abdomen. *Brit. J. Radiology*, 67:1096-1102.
- [de Boer-2001], de Boer, H.C., Heijmen, B.J. 2001 A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50(5):1350-65.
- [Dearnley-2007], Dearnaley, D. P. et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 8, 475–487 (2007)

[DeWyngaert-2004], DeWyngaert JK, Noz ME, Ellerin B, et al. Procedure for unmasking localization information from ProstaScint scans for prostate radiation therapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:654-662.

[Díez-2001], Díez. Aportaciones del tratamiento de imágenes a la dosimetría en Radioterapia. Tesis doctoral. 2001

[Díez-2004], Díez S, García J, Sendra F. Analysis and evaluation of periodic physiological organ motion in radiotherapy treatments. *Radiother Oncol.* 2004 Dec;73(3):325-9. PMID: 15588878

[Dutreix-1972], Dutreix, A. The computer in radiotherapy [French]. *Rev. Prat.* 22, 1359–1360 (1972).

[El Naqa-2007], El Naqa I, Yang D, Apte A, et al. Concurrent multimodality image segmentation by active contours for radiotherapy treatment planning. *Med Phys* 2007;34:4738-4749.

[El-Khatib-1984], El-Khatib E, Battista JJ. 1984 "Improved lung dose calculation using tissue-maximum ratios in the Batho correction" .*Med Phys.* May-Jun: 11(3):279-86

[Engelsman-2001], Engelsman M, Damen EM F, Koken PW, van't Veld A A., van Ingen KM, Mijnheer BJ. 2001 "Impact of simple tissue inhomogeneity correction algorithms on conformal radiotherapy of lung tumours". *Radiother Oncol*; 60: 299-309.

[ESTRO-1], Booklet N° 9. Guidelines for the verification of IMRT

[Forman-1993] Forman, J.D., Mesina, C.F., He, T., Devi, S.B., Ben-Josef, E., Pelizzari, C., Vijayakumar, Chen, G.T. 1993 Evaluation of changes in the location and shape of the prostate and rectum during a seven week course of conformal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 27(Suppl. 1):222.

[Francescon-2000], Francescon P, Cavedon C, Reccanello S, Cora S. 2000 "Photon dose calculation of a three-dimensional treatment planning system compared to the Monte Carlo code BEAM" .*Med Phys.* July;27(7): 1579-87.

[G. Vicente-2003], García-Vicente F, Minambres A, Jerez I, Modolell I, Perez L, Torres JJ. 2003 "Experimental validation tests of fast Fourier transform convolution and multigrad superposition algorithms for dose calculation in low-density media" .*Radiother Oncol.* May;67(2):239-49

[G.Vicente-2003], García-Vicente F. 2003 "Avances en metrología y planificación en radioterapia de haces externos". Tesis Doctoral. U.C.M.

[Gademann-1996], Gademann, G. 1996 Definition of target volumes and critical organs Proc. Symp. Principles and Practice of 3-D Radiation Treatment Planning (Munich, 1996) (Munich: Klinikum rechts der Isar, Technische Universität).

[Gerard-2012], Gérard, J.P. et al. Recommendation of the working group commissioned by the French Nuclear Safety Authority on stereotactic radiation therapy [French]. *Cancer Radiother.* 16 (Suppl.) S5–S9 (2012).

[Glatstein-2002], Glatstein, E. Intensity-modulated radiation therapy: the inverse, the converse, and the perverse. *Semin. Radiat. Oncol.* 12, 272–281 (2002).

[Greene-1965], Greene D, Stewart JG. 1965 "Isodose curves in non-uniform phantoms". *Br J Radiol.* May;38:378-85.

[Grimm-2010], Grimm, J. et al. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 12, 3368 (2011).

[Gustafsson-1994], Gustafsson A, Lind B K and Brahme A 1994 "A generalized pencil beam algorithm for optimization of radiation therapy" *Med. Phys.* 21 343-56

[Haken-1991], Ten Haken R.K., Forman J.D., Heimburge D.K., Gerhardsson A., McShan D.L., Perez-Tamayo C., Scheppel S.L., Lichter A.S. 1991 Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and the bladder. *Int. J. Radiation Oncology. Biol. Phys.*, 20(1):1317-1324.

[Hong-2010], Hong H, Zhang Y, Sun J, et al. Positron emission tomography imaging of prostate cancer. *Amino Acids* 2010;39:11-27.

[Hounsfield-1980], (Hounsfield, G. N. Nobel Award address. Computed medical imaging. *Med. Phys.* 7, 283–290 (1980).)

[Hurkmans-1995], Hurkmans C, Knoos 1, Nilsson P, Svahn-Tapper U, Danielsson H. 1995 "Limitations of a pencil beam approach to photon dose calculations in the head and neck region. *Radiother Oncol.* Oct;37 (1):74-80.

[Hurkmans-2001]. Hurkmans CW, Remeijer P, Lebesque JV, et al. Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice. *Radiother Oncol* 2001;58:105-120.

[ICRU-1976], ICRU Report, 1976-1980. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland.

[ICRU-1993]. ICRU Report 50 1993 Prescribing, recording and reporting Photon Beam Therapy International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland.

[ICRU-1999]. ICRU Report 62 1999 Prescribing, recording and reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50) International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland.

[Johns-1953], *The Physics of Radiation Therapy* by Harold Elford Johns (1953 HCDJ) 1st Ed X-Ray in Books, Antiquarian & Collectible

[Ketting-1997], Ketting, C.H., Austin-Seymour, M., Kalet, I., Unger, J., Hummel, S., Jacky J. 1997 Consistency in three-dimensional target volumes across physicians and institutions. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 37(2) 445-453.

[Ketting-1997]. Ketting, C.H., Austin-Seymour, M., Kalet, I., Unger, J., Hummel, S., Jacky J. 1997 Consistency in three-dimensional target volumes across physicians and institutions. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 37(2) 445-453.

[Kivasaara-1982], Kivasaara, L., Makela, P., Aarimaa, M. 1982 Pancreatic mobility: An important factor in pancreatic computed tomography. *J. Comp. Ass. Tom.* 6(4):854-856.

[Kron-1998], Kron, T., Bazley, S., Roff, M., Hamilton, C., and Denham, J. 1998 A Level 3 Dosimetric Intercomparison for Australasia: A pilot Study. *Proceedings of Engineering and the Physical Sciences in Medicine*, Hobart, pp12.

[Kubo-1996], Kubo, H.D., Hill, B.C. 1996 Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. *Phys. Med. Biol.* 41(1):83-91.

[Kuhns-1979], Kuhns, L.R., Thornbury, J., Seigel, R. 1979 Variation of position of the kidneys and diaphragm in patients undergoing repeated suspension of respiration. *J. Comp. Ass. Tom.* 3(5):620-621.

[Lagerwaard-2012], Lagerwaard, F. J. et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 83, 348–353 (2012).

[Langen KM-2001], Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:265-278.

[Lattanzi-1998], Lattanzi, J., McNeely, S., Hanlon, A., Das, I., Schultheiss, T.E., Hanks, GE. 1998 Daily CT Localisation for correcting portal errors in the treatment of prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41(5):1079-1086.

[Leksell-1951]. Leksell, L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir. Scand.* 102, 316–319 (1951).

[Leong-1987], Leong J 1987 Implementation of random positioning error in computerised radiation treatment planning systems as a result of fractionation *Phys. Med. Biol.* 32(3) 327-334

[Liebel-1994], Liebel, S.A., Kutcher, G.J., Zelefsky, M.J., Fuks, Z. 1994 Coping with prostate and seminal vesicle motion in three-dimensional conformal radiation therapy. *Int. J. Radiat. Biol. Phys.* 28:327-328.

[Logue-1998], Logue, J.P., Sharrock, C.L., Cowan, R.A., Read, G., Marrs, J., Mott, D. 1998 Clinical variability of target volume description in conformal radiotherapy planning. *Int. J. Radiat. Biol. Phys.* 41(4):929-931.

[Low-1998] Low DA(1), Harms WB, Mutic S, Purdy JA "A technique for the quantitative evaluation of dose distributions". *Med Phys.* 1998 May;25(5):656-61.

[Lydon-1998], Lydon J M. 1 998 "Photon dose calculations in homogeneous media for a treatment planning system using a collapsed cone superposition convolution algorithm" *Phys Med Biol.* Jun;43 (6): 1813-22 .

[Malone-2000], Malone, S., Crook, J.M., Kendal, W.S., Szanto, J. 2000 Respiratory induced prostate motion: Quantification and characterisation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48(1):105-9.

[Malone-2000], Malone, S., Crook, J.M., Kendal, W.S., Szanto, J. 2000 Respiratory induced prostate motion: Quantification and characterisation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48(1):105-9.

[Melian-1997], Melian, E., Mageras, G.S., Fuks, Z., Liebel, S.A., Niehaus, A., Lorant, H., Zelefsky, M., Baldwin, B., Kutcher, G.J. 1997 Variation in prostate position quantitation and implications for three-dimensional conformal treatment planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 38(1):73-81.

[Michalski-1993], Michalski, J. M., Wong, J. W., Gerber, R. L., Yan, D., Cheng, A., Graham, M. V., Renna, M.A., Sawyer, P. J. and Perez, C. A. 1993 The use of on-line image verification to estimate the variation in radiation therapy dose delivery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 27:701-716.

[Miften-2000], Miften M, Wiesmeyer M, Monthofer S, Krippner K. 2000 "Implementation of FFT convolution and multigrad superposition models in the FOCUS RTP system". *Phys Med Biol.* Apr;45 (4):817-33.

[Mijnheer-1987], Mijnheer BJ, Battermann JJ, Wambersie A. 1987 "What degree of accuracy is required and can be achieved in photon and neutron therapy 9" *Radiother Oncol.* Mar;8(3):237-52.

[Milano-2012], Milano, M. T., Katz, A. W., Zhang, H. & Okunieff, P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 83, 878–886 (2012).

[Mizowaki-2002]. DeWyngaert JK, Noz ME, Ellerin B, et al. Procedure for unmasking localization information from ProstaScint scans for prostate radiation therapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:654-662.

[Moerland-1994], Moerland, M.A., van der Bergh, A.C.M., Bhagwandien, R., Janssen, W.M., Baker, C.J.G., Legendijk, J.J.W., Battermann, J.J. 1994 The influence of respiration induced motion of the kidneys on the accuracy of radiotherapy treatment planning, a magnetic resonance study. *Radiother. Oncol.* 30:150-154.

[Mohan-1986], Mohan R, Chui C, Lidofsky L. 1986 "Differential pencil beam dose computation model for photons". *Med Phys.* Jan-Feb;13 (1):64-73.

[Mohan-1987], Mohan R and Chui C S 1987 "Use of fast Fourier transforms in calculating dose distributions for irregularly shaped fields for three dimensional treatment planning" *Med. Phys.* 14 70-7

[Mohan-1995] Mohan, R. Field shaping for three - dimensional conformal radiation therapy and multileaf collimation. *Semin. Radiat. Oncol.* 5, 86-99 (1995).

[Muller-1958], Box, G. E. P.; Muller, Mervin E. A Note on the Generation of Random Normal Deviates. *Ann. Math. Statist.* 29 (1958), no. 2, 610--611. doi:10.1214/aoms/1177706645. <http://projecteuclid.org/euclid.aoms/1177706645>.

[NCS-2000], Netherlands Commission on Radiation Dosimetry. Quality Assurance of treatment planning systems NCS Forthcoming report. NCS 2000.

[Nilsson-1985], Nilsson B 1985 "Electron contamination from different materials in high energy photon beams" *Phys. Med. Biol.* 30 139-51

[O'Connor-1957], O'Connor J E 1957 "The variation of scattered x-rays with density in an irradiated body" *Phys. Med. Biol.* 1352-69

[Ohara-1989], Ohara, K., Okumura, T., Akisada, M., Inada, T., Mori, T., Yokota, H., Calaguas, M. 1989 Irradiation synchronised with respiration gating. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 17(4):853-857.

[Oldham-1995], Oldham, M., Neal, A. & Webb, S. A comparison of conventional 'forward planning' with inverse planning for 3D conformal radiotherapy of the prostate. *Radiother. Oncol.* 35, 248–262 (1995).

[Oppelaar-1999], Oppelaar, M. 1999 Quantifying intrafraction organ motion to better estimate the field dimensions for abdominal radiotherapy MSc Thesis Queensland University of Technology (QUT) Queensland Australia.

[Osei-2009], E K OSEI, BSc, MSc, PhD, R JIANG, PhD, R BARNETT, BSc, MSc, PhD, K FLEMING, BSc and D PANJWANI, MD Evaluation of daily online set-up errors and organ displacement uncertainty during conformal radiation treatment of the prostate. *The British Journal of Radiology*, 82 (2009), 49–61

[Peeters-2006], Peeters, S. T. et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J. Clin. Oncol.* 24, 1990–1996 (2006).

[Pickett-1993], Pickett, B., Roach, M., Rosenthal, S., Horine, P., Phillips, T. 1993 Defining “ideal margins” for six field conformal irradiation of localised prostate cancer (Abstr.). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 27(Suppl. 1):223.

[Pollack-2008] (Pollack, A. et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 18, 3904–3911 (2000). / Kuban, D. A. et al. Long-term results of the MD Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 67–74 (2008)).

[Pow-2006], Pow, E. H. et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 66.

[Purdy-1983], Purdy J A and Prasad S C 1983 "Current methods and algorithms in radiation absorbed dose calculation and the role of computed tomography: a review" *Computed Tomography in Radiation Therapy* ed C C Ling, C C Rogers and R J Morton (New York: Raven Press) pp 187-97.

[QUANTEC-2010] Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) AAPM 2010

[Rasch-1999], Rasch C, Barillot I, Remeijer P, et al. Definition of the prostate in CT and MRI: a multiobserver study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:57-66.

[Richie-1994], Richie, C.J., Hsieh, J., Gard, M.F., Godwin, J.D., Kim, Y., Crawford, C.R. 1994 Predictive respiratory gating: A new method to reduce motion artefacts on CT scans. *Radiology* 190:847-852.

[Roeske-1995], Roeske, J.C., Forman, J.D., Mesina, C.F., He, T., Pelizzari, C.A., Fontenla, E., Vijayakumar, S., Chen, G.T. 1995 Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33(5):1321-1329.

[Rudat-1996], Rudat V., Flentje M., Oetzel D., Menke M., Schlegel W., Wannenmacher M. 1994 Influence of the positioning error on 3D conformal dose distributions during fractionated radiotherapy. *Radioth. Oncol.*, 33:56-63.

[Salama-2012], Salama, J. K., Kirkpatrick, J. P. & Yin, F. F. Stereotactic body radiotherapy treatment of extracranial metastases. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 9, 654–665 (2012).

[Schild-1993], Schild, S.E., Casale, H.E., Bellefontaine, L.P. 1993 Movements of the prostate due to rectal and bladder distention: Implications for radiotherapy. *Med. Dosim.* 18:13-15.

[Schwartz-2012], Schwartz, D. L. et al. Adaptive radiotherapy for head-and-neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 83, 986–993 (2012).

[See-2000], See, A., Kron, T., Johansen, J., Hamilton, C., Bydder, S.A., Hawkins, J., Roff, M., Denham, J.W. 2000 Decision-making models in the analysis of portal films: A clinical pilot study. *Austral. Radiol.* 44:72-83.

[SEOM-2014], Las cifras del cáncer en España 2014. Sociedad Española de Oncología Médica

[Shalev-1994], Shalev, S., Glutchev, G. 1994 When and how to correct a patient set-up, in Hounsell AR, Wilkinson JM, Williams PC (eds): Proceedings of the 11th International Conference on the Use of Computers in Radiation therapy. Manchester, UK, North Western Medical Physics Department, Christie Hospital, pp274-275.

[Siegel-2012], Siegel, R., Naishadham, D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* 62, 10–29 (2012)

[Sontag-1978], Sontag MR_, Cunningham JR. 1978 "The equivalent tissue-air ratio method for making absorbed dose calculations in a heterogeneous medium;" *.Radiology. Dec;129(3):787-94.*

[Steenbakkers-2005], Steenbakkers RJ, Duppen JC, Fitton I, et al. Observer variation in target volume delineation of lung cancer related to radiation oncologist-computer interaction: a 'Big Brother' evaluation. *Radiother Oncol* 2005;77:182-190.

[Sundblom-1965], Sundblom 1 1965 "Dose planning for irradiation of thorax with 60Co in fixed-beam teletherapy" *Acta Radiol.* 3 342-52.

[Suramo-1984], Suramo, I., Painvansalo, M., Myllyla, V. 1984 Cranio-caudal movements of the liver, pancreas and kidneys in respiration. *Acta Radiologica Diag.* 25 Fasc. 2.

[Swartz-1994] Swartz, L.H., Richaud, J., Buffat, L., Touboul, E., Schlienger, M. 1994 Kidney mobility during respiration. *Radioth. Oncol.*, 32:84-86.

[Ten Haken-1991], Ten Haken RK1, Forman JD, Heimburger DK, Gerhardsson A, McShan DL, Perez-Tamayo C, Schoepel SL, Lichter AS. Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Jun;20(6):1317-24.

[Thariat, 2012], Thariat, J. et al. Image-guided radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Nat. Rev. Urol.* 9, 23–29 (2012). /Schwartz, D. L. Current progress in adaptive radiation therapy for head and neck cancer. *Curr. Oncol. Rep.* 14, 139–147 (2012).

[Thariat-2012], Thariat, J. et al. Cyberknife robotic stereotactic radiotherapy: technical aspects and recent developments [French]. *Bull. Cancer* 97, 807–818 (2010).

[Thomas-1991], Thomas S J 1991 "A modified power-law formula for inhomogeneity corrections in beams of high-energy X-rays" *Med.Phys.* 18719-23

[Valicenti-1999], Valicenti, R.K., Sweet, J.W., Hauck, W.W., Hudes, R.S., Lee, T., Dicker, A.P., Waterman, F.M., Anne, P.R., Corn, B.W., Galvin, J.M. 1999 Variation of clinical target volume definition in three dimensional conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology. Biol. Phys.*, 44(4):931-935.

[Van Dyk-1993], Van Dyk J, Barnett R B, Cygler JE. Shragge PC. 1993 "Commissioning and quality assurance of treatment planning computers". *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* May 20;26(2):261 -73.

[Van Herk, 1995], van Herk M, Bruce A, Kroes AP, et al. Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:1311-1320.

[Van Herk, 1998], van Herk M, de Munck JC, Lebesque JV, et al. Automatic registration of pelvic computed tomography data and magnetic resonance scans including a full circle method for quantitative accuracy evaluation. *Med Phys* 1998;25:2054-2067.

[Vigneault-1997], Vigneault, E., Pouliot, J., Laverdiere, J., Roy, J., Dorion, M. 1997 Electronic portal imaging device detection of radioopaque markers for the evaluation of prostate position during megavoltage irradiation: A clinical study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 37(1):205-212.

[Webb-1980] Webb S and Fox R A 1980 "Verification by Monte Carlo methods of a power law tissue-air ratio algorithm for inhomogeneity corrections in photon beam dose calculations" *Phys. Med. Biol.* 25 225--40

[Webb-1997], Webb, S. 1997 *The Physics of Conformal Therapy: Advances in Technology*. IOP Publishing.

[Willet-1987], Willet, C.G., Linggood, R.M., Stracher, M.A., Goitein, M., Doppke, K., Kushner, D.C., Morris, T., Pardy, J., Carroll, R. 1987 The effect of the respiratory cycle on mediastinal and lung dimensions in hodgkins disease, Implications for radiotherapy gated to respiration. *Cancer* 60:1232-1237.

[Wong-1990], Wong, J.W., Purdy, J.A. 1990 On methods of inhomogeneity corrections for photon transport. *Med Phys.* 17(5):807-14.

[Wong-1997], Wong, J., Sharpe, M., Jaffray, D. 1997 The use of active breathing control (ABC) to characterise and minimise breathing motion in radiation therapy. ESTRO Pre-meeting workshop on Challenges in conformal radiotherapy, 12-13 September.

[Yamamoto-1999]. Yamamoto, M., Nagata, Y., Okajima, K., Ishigaki, T., Murata, R., Mizowaki, T., Kokubo, M., Hiraoka, M. 1999 Differences in target outline delineation from CT scans of brain tumours using different methods and different observers *Radioth and Oncol* 50:151-6.

[Yan-1994], Yan, D., Wong, J., Gustafson, G., et al: 1994 Implementation of "accept or reject" strategies in megavoltage treatment verification, in Hounsell AR, Wilkinson JM, Williams PC (eds): *Proceedings of the 11th International Conference on the Use of Computers in Radiation therapy*. Manchester, UK, North Western Medical Physics Department, Christie Hospital, pp272-273.

[Yan-1997], Yan, D., Jaffray, D., Wong, J. 1997 Accounting for deformation of organs in dose/volume evaluation. *Med. Phys.* 24(6):1021.

[Yeoh-1999], Yeoh EK, Russo A, Botten R, Fraser R, Roos D, Penniment M, Borg M, Sun WM. 1999 Acute effects of therapeutic irradiation for prostatic carcinoma on anorectal function. *Gut.* 43(1):123-7.

[Young-1970], M. E. J. Young and J. D. Gaylord, Experimental tests of corrections for tissue inhomogeneities in radiotherapy, *Br. J. Radiol.* 43, 349-355 (1970). 8.

[Yu-1993], Yu CX, Wong J W 1993."Implementation of the ETA R method for 30 inhomogeneity correction using FFT". *Med Phys.* May-Jun;20(3):627-32.

[Zelevsky-1997], Zelevsky, M.J., Happersett, L., Leibel, S.A., Burman, C.M., Schwartz, L., Dicker, A.P., Kutcher, G.J., Fuks, Z. 1997 The effect of treatment positioning on normal tissue dose in patients with prostate cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37(1):13-19.

[Zelevsky-2008]. Zelevsky, M. J. et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity- modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 1124–1129 (2008).